

УДК 616.831-003.96-021.5-008.6

О. З. Мельнікова

Запорізький державний медичний університет

**ЗМІНИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ
ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АМІНАЗИНОМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
НОРАДРЕНЕРГІЧНОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ
ПРОТЯГОМ ТРИВАЛОГО СТРЕСУ**

Протягом тривалого стресу відбувались зміни геометричних і спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму (ВСР) щурів, прояви яких залежали від терміну дії стресогенних умов і відображали перебіг стрес-реакції організму від стадії тривоги до фази виснаження. Застосування на початку та на тлі стресу аміназину, який блокує центральні альфа-адренорецептори, сприяло відновленню більшості показників ВСР щурів у першу фазу стрес-відповіді та наприкінці дослідження у межі контрольних значень. Динаміка характеристик ВСР щурів протягом тривалого стресу залежала від функціонального стану центральних структур, у формуванні якого велику роль відіграє норадренергічна система мозку.

О. З. Мельнікова

Запорожский государственный медицинский университет

**ИЗМЕНЕНИЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС
ПРИ МОДУЛЯЦИИ АМИАЗИНОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ
В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА**

В течение длительного стресса происходили изменения геометрических и спектральных характеристик варіабельности сердечного ритма (ВСР) крыс, проявления которых зависели от продолжительности действия стрессогенных условий и отображали развитие стресс-реакции организма от стадии тревоги до фазы истощения. Применение в начале и на фоне стресса аминазина, который блокирует центральные альфа-адренорецепторы, способствовало восстановлению большинства показателей ВСР крыс в первую стадию стресс-ответа и в конце эксперимента в область контрольных значений. Динамика характеристик ВСР животных зависела от функционального состояния центральных структур, в формировании которого большая роль принадлежит норадренергической системе мозга.

O. Z. Melnikova

Zaporizhzhya State Medical University

**CHANGES OF THE RATS' HEART RATE VARIABILITY
CAUSED BY CHLORPROMAZINE MODULATION
OF CENTRAL NORADRENERGIC NEUROTRANSMISSION
DURING PROLONGED STRESS**

It's established that under the prolonged stress there were changes of geometric and spectral indices of the rats' heart rate variability (HRV), manifestations of which depended on duration of stressful factors

acting and represented the stress reaction development from the stage of anxiety to the exhaustion phase. Application of chlorpromazine at the beginning and against the background of stress blocked the central alpha adrenoceptors and contributed to renewal of the most HRV indices into the limits of control values at the end of experiment. The results of research show that the modulation of functional state of central noradrenergic system plays a great role in the changes of HRV during prolonged stress.

Вступ

Одна з найуразливіших систем організму до тривалого стресового впливу – серцево-судинна [1; 9; 12]. У зазначених працях показано, що її активність регулюється багаторівневою, нелінійною, ієрархічною системою нервових структур, наслідком чого служить варіабельність серцевого ритму (ВСР).

Вважають, що залучення вищих рівнів регуляції відбувається при ускладненні її завдань, що може мати адаптогенне значення для цілого організму, однак перестає бути оптимальним для функціонального стану самої серцево-судинної системи [1]. У зв'язку з цим дослідження змін центральної регуляції серцевих скорочень при тривалому стресі шляхом оцінки ВСР могло би сприяти визначенню деяких механізмів стресогенних порушень в організмі.

При стресі може відбуватись як повна централізація регуляції серцевої діяльності, так і, навпаки, ізоляція серця від центральних впливів, унаслідок чого його активність починає визначатись тільки інтракардіальними механізмами [8; 10]. На нашу думку, той чи інший розвиток подій може досить істотно залежати від сили та тривалості дії стресогенних умов. Зокрема показано, що протягом тривалого стресу функціональний стан структур мозку, які беруть участь у регуляції активності серцево-судинної системи, не залишається стаціонарним [3; 13]. Однак питання, яким чином це впливає на регуляцію серцевої діяльності, не з'ясоване, хоча є актуальним для визначення пріоритетних напрямів профілактики та корекції хвороб стресу.

З'ясуванню механізмів цих явищ може сприяти застосування на фоні стресового впливу психотропних засобів, що змінюють перебіг стресу у центральних структурах [7; 10], зокрема використання модуляторів норадренергічної нейротрансмісії, якій належить важлива роль в організації стрес-відповіді організму: вона є ланкою активувальних систем мозку, систем позитивного емоційного підкріплення, має велике значення в отриманні клітинами енергії у першу фазу стрес-відповіді, забезпечує нервові зв'язки між деякими стресреалізуючими структурами мозку та модулює активність інших нейротрансмітерних систем мозку [4; 8; 10; 12–14]. У зв'язку з цим від стану центральної НА-системи може досить істотно залежати перебіг стрес-відповіді в усьому організмі [7; 14].

Мета цієї роботи – оцінити зміни показників геометричного та спектрального аналізу ВСР при модуляції аміназином активності центральної НА-системи на початку та протягом тривалого стресу.

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 вони мали вагу 125–140 г. Дослідження проводили у трьох групах тварин. До першої групи увійшли контрольні щури ($n = 35$), яких утримували у стандартних умовах віварію протягом усього експерименту. Тваринам інших груп ($n = 56$) протягом 21 тижня створювали стресогенні умови шляхом суттєвого обмеження життєвого простору до 80–100 см² на одну особину. Щури другої групи зазнавали тільки стресового впливу (стресова група), тваринам третьої групи з початку і до кінця дослідження на фоні стресу вводили аміназин у дозі 10 мг/кг/добу. Препарат вводили перорально вранці

(8^{00} – 10^{00}), натще, для чого розчиняли його в 1 мл фізіологічного розчину. Тварини контрольної та стресової груп отримували таку саму кількість фізіологічного розчину без препаратів.

Ресстрували ЕКГ у підгрупах із трьох тварин, яких відбирали з досліджуваних груп через кожні 3 тижні протягом усього експерименту. Електрокардіограму (ЕКГ) тварин відводили у стані їх остаточного кетамінбарбітуратного наркозу за допомогою голчатих електродів від правої передньої та задньої лівої кінцівок (II стандартне відведення). Використовували стандартний комплекс електрофізіологічного устаткування, яке дозволяло зберігати записи у пам'яті ЕОМ із подальшим їх обчисленням за допомогою пакета прикладних програм у складі «MathCAD 2001». Кожну ЕКГ щурів записували протягом 1 хвилини.

Визначали показники геометричного аналізу ВСР: моду (M_0), яка відображає значення найімовірнішого кардіоінтервалу у записі ЕКГ, варіаційний розмах (Dx), тобто різницю між найбільшим і найменшим кардіоінтервалами, амплітуду моди (AM_0), що показує відсоток кардіоінтервалів у ЕКГ, які попадають в один діапазон із модою [1]. 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 [5]. Аналізували потужності високочастотних HF (0,9–3,0 Гц), низькочастотних LF (0,32–0,90 Гц) і дуже низькочастотних VLF (0,18–0,32 Гц) компонентів спектра.

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

Результати та їх обговорення

Вплив тривалого стресу на показники геометричного аналізу ВСР щурів продемонстрований на рисунку 1. Через 3–6 тижнів експерименту у тварин стресової групи збільшувались відносно контролю усі характеристики ВСР: мода, амплітуда моди та варіаційний розмах. Зазвичай вважають, що зростання моди та варіаційного розмаху служить показником активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС), а амплітуда моди – симпатичного її відділу [1; 5]. Наші дані могли свідчити про те, що на початку дії стресогенних умов відбувалась активація регулювальних впливів на серце щурів, які реалізуються через обидва відділи ВНС. Це узгоджується з даними [10], де показано, що у різних умовах обидва відділи ВНС можуть функціонувати як антагоністи або синергісти, а у кожному показнику ВСР відображається активність обох відділів ВНС [5].

Через 9–15 тижнів експерименту картина дещо змінювалась: варіаційний розмах і мода залишались збільшеними відносно контролю, тоді як амплітуда моди поступово зменшувалась, досягаючи мінімальних величин через 15 тижнів дослідження. Такі показники могли свідчити про поступове зменшення впливів, які реалізувались через симпатичний відділ ВНС, і переважання парасимпатичних впливів у регуляції ритму серця.

Наприкінці дослідження (через 18–21 тиждень) мода кардіоінтервалів у щурів, які перебували у стресогенних умовах, продовжувала зростати відносно контролю, а варіаційний розмах істотно зменшився порівняно з попереднім періодом експерименту. Амплітуда моди щурів стресової групи залишалась зменшеною відносно її значень у цей період у контрольній групі тварин, однак вона підвищилась відносно величини, що спостерігалась через 15 тижнів експерименту.

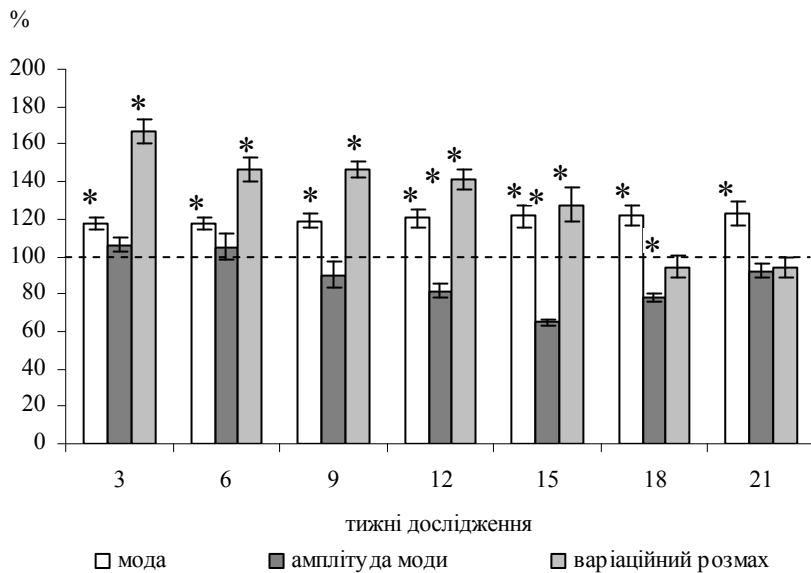


Рис. 1. Динаміка показників геометричного аналізу ВСП щурів стресової групи відносно характеристик ВСП, отриманих у контрольній групі тварин

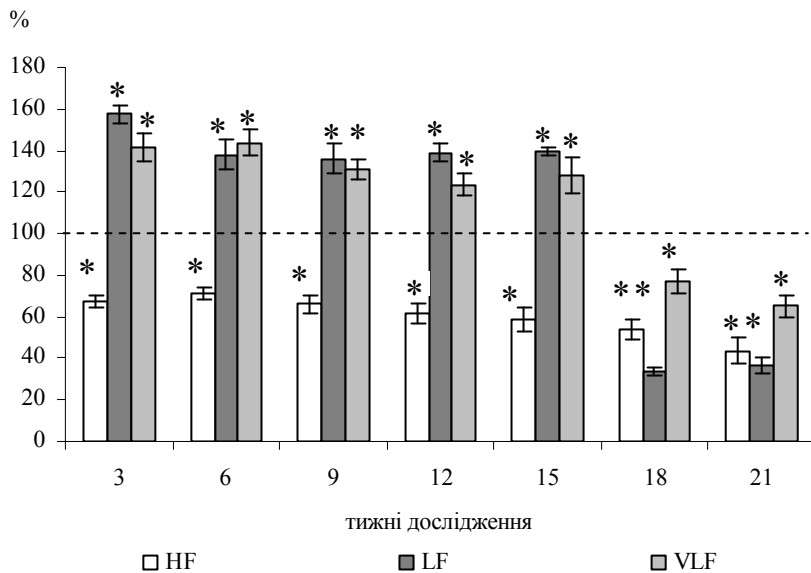


Рис. 2. Динаміка показників спектрального аналізу ВСП щурів стресової групи відносно характеристик ВСП, отриманих у контрольній групі тварин

Для з'ясування механізмів такої динаміки використовували спектральний аналіз ВСП стресованих щурів (рис. 2). Показники щурів стресової групи виражені відносно відповідних значень у контрольній групі тварин. Протягом тривалого стресу відбувалось поступове зменшення потужностей усіх частотних компонентів спектра ВСП, тобто загальна його потужність понижувалась. На початку дослідження у тварин стресової групи була меншою відносно контролю потужність тільки височастотних

хвиль (HF), тоді як потужності низькочастотних (LF) і дуже низькочастотних (VLF) перевищували контрольні значення. При цьому у спектрі ВСР стресованих щурів найбільшу потужність мали низькочастотні компоненти (LF), тоді як у контрольних тварин – високочастотні (HF). У стресованих щурів почали переважати високочастотні компоненти, однак їх потужність також була нижчою, ніж її значення в контрольній групі тварин.

Через 9–15 тижнів експерименту описані зміни відносно контролю характеристики спектра ВСР щурів, які зазнавали ізольованого стресового впливу, зберігались, однак були менше вираженими. Через 18–21 тиждень експерименту потужності усіх частотних компонентів ВСР зменшувались відносно контрольних значень. При цьому найбільше це стосувалось високочастотного компонента (зменшення потужності майже удвічі), а також дуже низькочастотної складової.

При застосуванні на фоні стресу аміназину через 3–6 тижнів експерименту мода кардіоінтервалів ЕКГ стресованих щурів майже не змінювалась (рис. 3). Протягом наступної частини дослідження вона залишалась достатньо стабільною, однак відносно значення моди у щурів стресової групи її величина була дещо збільшеною.

Амплітуда моди у щурів аміназинової групи також була досить стабільною протягом експерименту. Її абсолютна величина складала близько 60 % в усі терміни спостереження, однак відносно значень цього показника у щурів стресової групи вона була зменшеною, особливо через 3–9 тижнів експерименту. При цьому застосування аміназину на фоні стресового впливу приводило до зменшення варіаційного розмаху через 3–15 тижнів дослідження з тенденцією до поступового зростання вказаного показника через 18–21 тижнів експерименту.

Результати спектрального аналізу ВСР щурів аміназинової групи (рис. 4) показали, що під впливом аміназину через 3–6 тижнів експерименту відбувалось збільшення потужності високочастотної складової (HF) і зменшення потужностей обох низькочастотних компонентів (LF, VLF) відносно відповідних показників у стресовій групі тварин. Особливо це стосувалось значень аналізованого показника в LF-діапазоні, потужність якого знижувалась більше ніж утричі. Через 6–15 тижнів дослідження описані зміни спектра ВСР у щурів аміназинової групи зберігались: потужність HF-компонента зростала, а низькочастотних падала відносно показників стресової групи тварин. Через 18–21 тижнів під впливом аміназину відбулось зростання потужностей усіх частотних компонентів відносно попереднього періоду спостереження, а через 21 тиждень – відносно показників стресової групи тварин.

Результати нашого дослідження показали, що вплив стресу на показники ВСР щурів істотно залежав від тривалості перебування тварин у стресогенних умовах. Можна припустити, що у змінах характеристик ВСР відображався перебіг стрес-реакції від стадії тривоги до стадії виснаження. На початку стресового впливу, тобто протягом першої фази стресу, показники ВСР вказували на інтенсифікацію процесів регуляції в організмі, про що свідчило зростання потужностей ВСР (окрім високочастотного компонента). У цей період вона здійснювалась в основному за рахунок централізації управління серцевою діяльністю, на що вказувало зростання амплітуди моди кардіоінтервалів і збільшення потужностей низько- та дуже низькочастотних компонентів. Поряд із цим, у цей період зменшувалась частота серцевих скорочень. Такі зміни показників ВСР могли свідчити про те, що в цей період інтенсифікувались впливи на серце, які реалізувались не тільки через симпатичний, а і парасимпатичний відділи ВНС. Це узгоджується з думкою авторів [4], які вважають, що усі показники ВСР мають складне походження та в них відображається стан обох відділів ВНС.

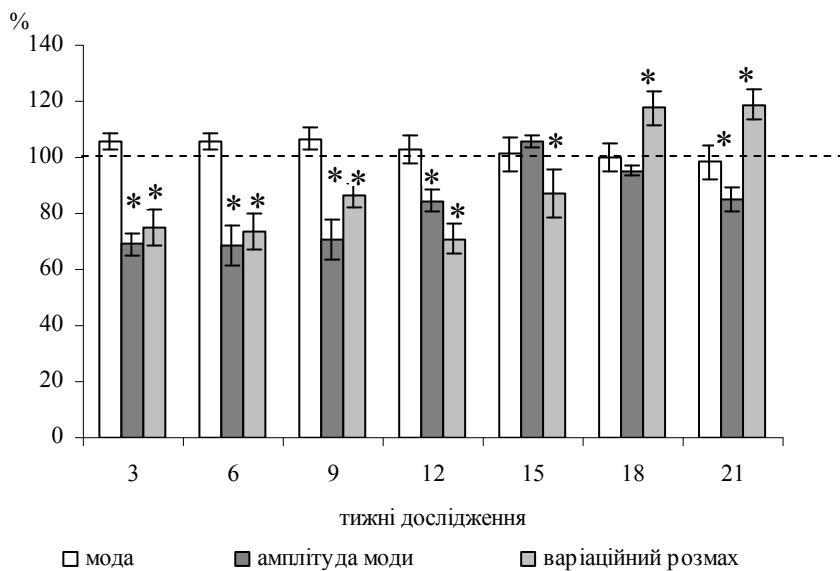


Рис. 3. Динаміка показників геометричного аналізу ВСП шурів, які на фоні стресу отримували аміназин, відносно характеристик ВСП, отриманих при ізолюваному стресовому впливі

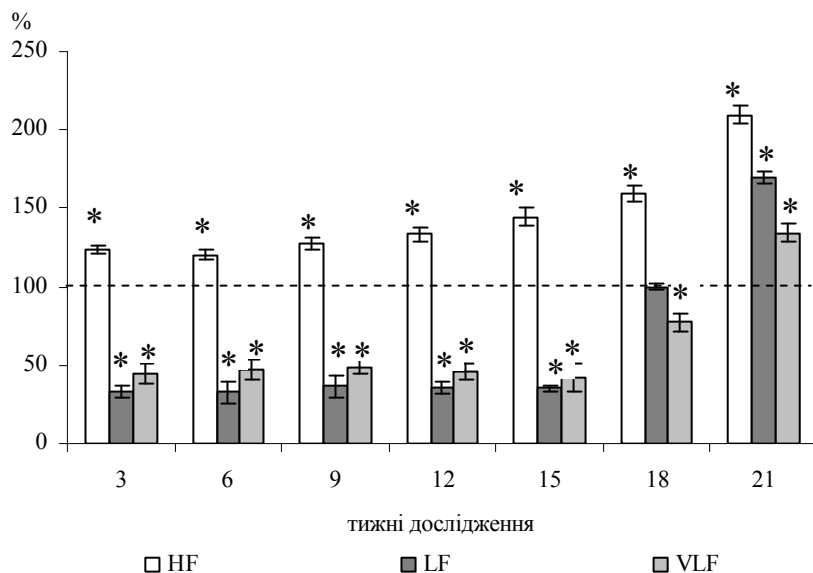


Рис. 4. Динаміка показників спектрального аналізу ВСП шурів, які на фоні стресу отримували аміназин, відносно характеристик ВСП, отриманих при ізолюваному стресовому впливі

У наступний період (через 9–15 тижнів дослідження) у змінах характеристик ВСП стресованих шурів зберігались вищеописані для початку дослідження тенденції, однак вони були менш вираженими: поступово знижувалась потужність низько- та дуже низькочастотного компонентів спектра ВСП, хоча вони залишались ще вищими за контрольні значення. Повільно зростала потужність високочастотного компонента.

Зменшення амплітуди моди, збільшення моди та варіаційного розмаху вказувало на зростання ролі у ВСР впливів, що реалізуються через парасимпатичний відділ ВНС.

Наприкінці дослідження зміни показників ВСР щурів стресової групи відносно контролю могли вказувати на найбільшу роль у регуляції серцевої діяльності автономного контуру. Треба відзначити, що така ситуація зазвичай відображає нормальне співвідношення між регулювальними впливами на серце [1; 9]. Однак у нашому дослідженні, очевидно, вона була наслідком змін ВСР у попередні терміни спостереження та супроводжувалась зменшенням потужностей усіх частотних компонентів спектра ВСР стресованих щурів порівняно з контролем і значеннями потужностей складових ВСР на початку стресового впливу. Такі зміни, вважають, пов'язані з порушеннями регуляції серцевої діяльності та можуть мати несприятливе прогностичне значення [1; 9].

Модуляція стану центральної НА-системи на фоні стресу шляхом блокування альфа-адренорецепторів аміназином суттєво змінювала динаміку показників ВСР. На початку дослідження вони майже не відрізнялись у щурів аміназинової групи від значень, отриманих у контрольних тварин. Порівняно з тваринами стресової групи при застосуванні аміназину ВСР зменшувалась за рахунок низько- та дуже низькочастотного компонентів спектра, хоча частка високочастотних впливів дещо збільшувалась. Такі зміни свідчили про зменшення інтенсивності центральної регуляції серцевої активності. Вплив аміназину посилювався через 9–15 тижнів, що зменшувало ВСР не тільки порівняно з її показниками у тварин стресової групи, а й контрольної, що свідчило про суттєву роль центральних впливів, пов'язаних із НА-механізмами, у формуванні ВСР. Наприкінці дослідження у щурів, які на фоні стресу отримували аміназин, відбувалось відновлення характеристик ВСР у межі контрольних значень. При цьому спостерігалось збільшення потужностей усіх компонентів спектра ВСР, тоді як при ізольованому стресовому впливі вони зменшувались. Це підтверджує дані [7] про те, що модуляція стану моноамінергічних систем мозку на початку стресового впливу може мати адаптогенне значення у розвитку стрес-реакції організму.

Висновки

1. При тривалому стресі відбувались зміни ВСР щурів, характер яких залежав від терміну, упродовж якого тварини перебували у стресогенних умовах.
2. Динаміка змін ВСР щурів при тривалому стресі полягала у початковому збільшенні центральних впливів, інтенсивність яких поступово зменшувалась у міру розвитку стрес-реакції організму.
3. Блокування альфа-адренорецепторів аміназином зумовлювало відновлення показників ВСР стресованих щурів на початку та наприкінці дослідження у межах контрольних значень.

Бібліографічні посилання

1. **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. симпоз. – М., 1999. – С. 116.
2. **В'язовська О. В.** Вплив емоційного стресу на церебральну нейродинаміку та варіабельність серцевого ритму щурів: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Харків, 2008. – 20 с.
3. **Динаміка** характеристик електричної активності трофо- і ерготропної зон гіпоталамуса щурів у перебігу довготривалого емоційного стресу / В. П. Ляшенко, О. З. Мельникова, А. В. Горко-венко та ін. // Нейрофізіол. / Neurophysiol. – 2007. – Т. 39, № 1. – С. 69–80.

4. **Калуев А. В.** О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии / А. В. Калуев, Д. Д. Натт // Эксп. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 4. – С. 71–76.
5. **Курьянова Е. В.** К вопросу о применении спектральных и статистических параметров variability сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте // Бюлл. СО РАМН. – 2009. – № 6 (140). – С. 30–38.
6. **Майоров О. Ю.** Оценка напряжения систем регуляции работы сердца в условиях моделирования эмоционального стресса у крыс / О. Ю. Майоров, О. В. Вязовская // Эксп. и клин. мед. – 2007. – № 1. – С. 53–58.
7. **Меерсон Ф. З.** Адаптация к стрессовым ситуациям и стрессовым нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшениникова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
8. **Пшениникова М. Г.** Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксп. терап. – 2000. – № 4. – С. 21–30.
9. **Соловьева А. Д.** Методы исследования вегетативной нервной системы / А. Д. Соловьева, А. Б. Данилов, Н. Б. Хаспекова // Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А. М. Вейна. – М. : МИА, 2003. – С. 44–102.
10. **Baruscotti M.** Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker («funny») current / M. Baruscotti, A. Bucchi, D. Difrancesco // Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 107, N 1. – P. 59–79.
11. **Burr R. L.** Interpretation of normalized spectral heart rate variability indexes in sleep research: A critical review // Sleep. – 2007. – Vol. 30, N 7. – P. 913–919.
12. **Gripo A. J.** Stress, depression, and cardiovascular dysregulation; A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models / A. J. Gripo, A. K. Johnson // Stress. – 2009. – Vol. 12, N 1. – P. 1–21.
13. **McEwen B. S.** Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 583, N 2–3. – P. 174–185.
14. **Moret C.** The importance of norepinephrine in depression / C. Moret, M. Briley // Neuropsychiatr. Dis. Therap. – 2011. – N 7 (eppl. 1). – P. 9–13.

Надійшла до редколегії 13.03.2012