

І.А. Хріпаченко, А.В. Савустьяненко, Л.А. Кеденко, І.І. Зінкович

Аналіз варіабельності серцевого ритму в оцінці барорефлекторної чутливості наркотизованих щурів

Технология спектрального анализа ВСР может быть применена для оценки барорефлекторной чувствительности у анестезированных кетаминем крыс. Стимуляция α -1-рецепторов фенилэфрином (0,01 мг/кг, внутримышечно) приводит к росту мощности регуляции ритма сердечной деятельности. Наибольшие по выраженности реакции отмечены в диапазоне низких частот. Максимальные отклонения от исходного уровня спектральных показателей для низко- (0,2–1 Гц) и высокочастотного (1–3 Гц) диапазонов наблюдаются на 4–8-й минутах, а для очень низкочастотного диапазона (0,08–0,2 Гц) – на 10–15-й минутах после нагрузки фенилэфрином.

ВСТУП

Аналіз змін системного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень традиційно використовують для оцінки барорецепторного рефлексу та контролю за автономною регуляцією серцево-судинної діяльності [5]. Інша відома технологія неінвазивної характеристики тону вегетативної нервової системи – спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) [4, 21], не знайшла належного застосування. Практично відсутній досвід використання спектрального аналізу ВСР в експериментальній практиці.

Мета роботи – використання спектрального аналізу для оцінки барорецепторної чутливості анестезованих лабораторних щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 30 нелінійних щурах-самцях масою 200–250 г, яких утримували за стандартних умов віварію. Схему дослідження схвалено Комісією з

питань біоетики Донецького медичного університету. Як ввідний наркоз використовували ефір в інгаляційній камері, як базисний – кетамін (75 мг/кг, внутрішньом'язово). Глибину наркозу оцінювали за відсутністю реакції на больове тактильне подразнення. Через 15 хв після ін'єкції кетаміну починали безупинно реєструвати ЕКГ у II стандартному відведенні, на 23-й хвилині внутрішньовенно болюсно вводили селективний α -1-адреноміметик фенілефрин з розрахунку 0,01 мг/кг. На 40-й хвилині експеримент припиняли. Аналоговий кардіосигнал оцифровували з частотою 500 Гц. Спектральний аналіз ВСР виконували ауторегресійним методом на попередньо відібраних стаціонарних безупинних двохвилинних ділянках кардіоінтервалограм [2, 18]. Спектральну щільність потужності регуляції розраховували в трьох діапазонах: від 0,08 до 0,2 Гц (дуже низькі частоти – VLF), від 0,2 до 1 (низькі частоти – LF) і від 1 Гц до 3 Гц (високі частоти – HF). Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона [3].

© І.А. Хріпаченко, А.В. Савустьяненко, Л.А. Кеденко, І.І. Зінкович

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка тривалості кардіоінтервалів у різних шурів після введення фенілефрину була досить однотипною (рис. 1), про що свідчать малі стандартні відхилення середніх значень тривалості інтервалів R–R (mR–R). Максимальне уповільнення серцебиття спостерігали в перші хвилини після ін'єкції фенілефрину. Середнє значення mR–R на 2-й хвилині збільшилося на $46\% \pm 4,4\%$ ($P < 0,05$). Починаючи з 3-ї хвилини експерименту, цей показник плавно знижувався. На 16-й хвилині після внутрішньовенного навантаження тварин фенілефрином mR–R статистично вірогідно ($P < 0,05$) перевищував вихідні значення на $10\% \pm 0,9\%$.

Показані зміни частоти серцевих скорочень наркотизованих шурів у відповідь на стимуляцію α -адренорецепторів гладеньких м'язів судин закономірні й у цілому, і за виразністю та за часом їхнього настання, що збігається з даними інших авторів, котрі описують кардіодинаміку неанестезованих і анестезованих лабораторних тварин за умов барорецепторного рефлексу [5, 7]. Неповне, до кінця нашого експерименту, відновлення значень mR–R зумовлено високою дозою фенілефрину [1, 6].

Як і тривалість середнього кардіоінтервалу, так і спектральні показники ВСР у всіх трьох виділених частотних діапазонах вже в перші хвилини після внутрішньовенного введення α -адреноміметика істотно збіль-

шувалися (рис. 2). Аналогічні за спрямованістю зміни показників у відповідь на різкі коливання артеріального тиску описані в інших роботах при використанні технології спектрального аналізу ВСР за клінічних і експериментальних умов [14, 17, 19, 20, 22]. У нашому дослідженні реакції на введення фенілефрину з боку вегетативного регуляторного контуру були настільки вираженими, що в перші 2–3 хв експерименту в жодної тварини не вдалося виділити ділянки кардіоінтервалограми, що задовольняє вимогам стаціонарності [7, 12, 13, 16, 18]. Тому представлені в цій роботі результати описують зміни показників спектрального аналізу ВСР починаючи з 4-ї хвилини після навантаження шурів фенілефрином.

Зареєстровані після стимуляції β -адренорецепторів зміни спектральних показників ВСР характеризуються значно більшою, ніж для показника mR–R, внутрішньогруповою варіабельністю. Значення коефіцієнтів варіації коливалися від 49 до 133% для різних спектральних характеристик і різних термінів спостереження.

Незважаючи на односпрямовану в експерименті динаміку тривалості кардіоінтервалів і спектральних характеристик потужності регуляції ритмом серцевих скорочень, кореляція цих, здавалося б тісно взаємопов'язаних показників була вкрай слабка. Єдиною значимою і статистично достовірною виявилася лише кореляція між

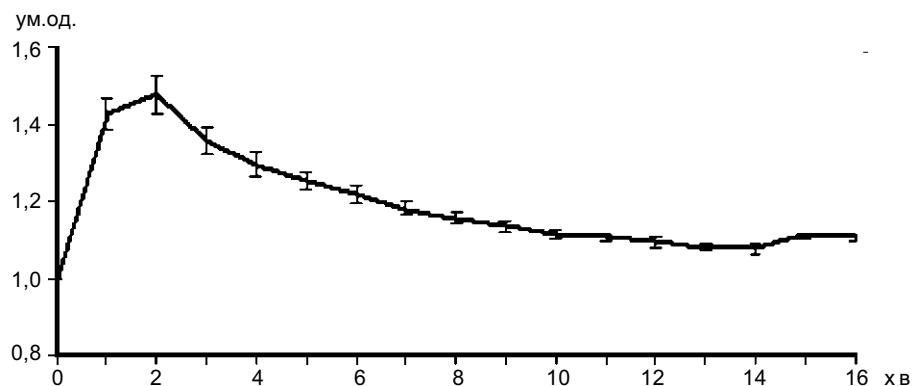


Рис. 1. Динаміка тривалості серцевих циклів у відповідь на внутрішньовенне введення фенілефрину. За віссю абсцис – час після введення фенілефрину, за віссю ординат – тривалість інтервалів

mR-R і потужністю регуляції в діапазоні високих частот (P_{HF}): $r=0,5$ ($P<0,05$).

Відсутність статистичної залежності між критеріями барорецепторного рефлексу і спектральним аналізом ВСП була помічена раніше при обстеженні пацієнтів з дилатативною кардіоміопатією [15]. Отримані результати дозволили авторам припустити, що інформація, котра зчитується в тесті на барорефлекторну чутливість і показники спектрального аналізу ВСП відображають різні аспекти автономного контуру регуляції діяльності серця. Отри-

мані в представленій роботі дані з дуже низько- і низькочастотних діапазонів також свідчать про додаткову інформаційну значимість технології спектрального аналізу ВСП при оцінці барорецепторного рефлексу. Виявлені ж достовірні позитивні кореляційні зв'язки між показниками mR-R і P_{HF} відповідають літературним даним про те, що варіабельність ритму серцевих скорочень у діапазоні високих частот відображує зміни тону парасимпатичної ланки вегетативної регуляції [4, 8, 11].

Як видно з рис. 2, максимальні відхилен-

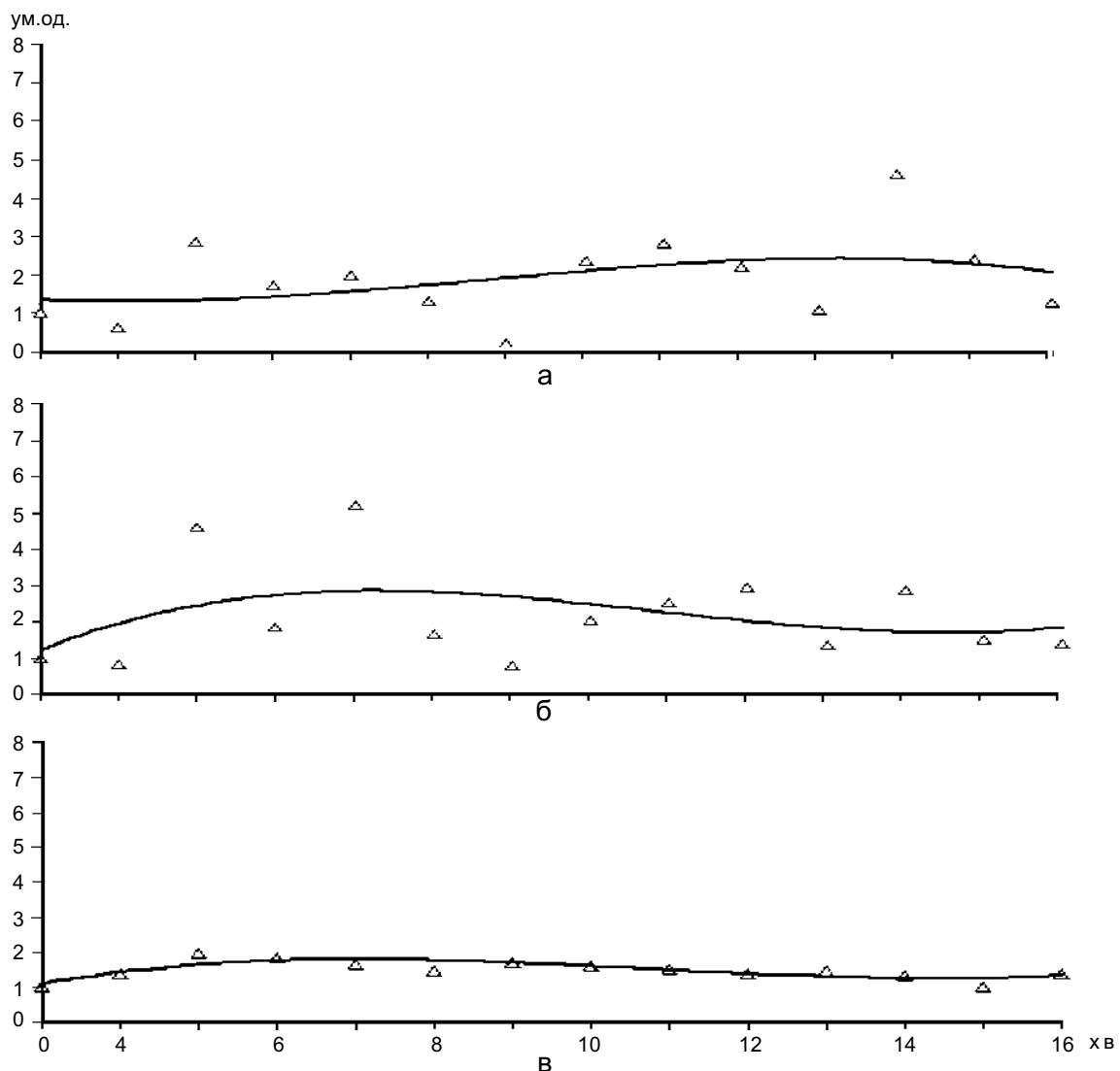


Рис. 2. Динаміка спектральної потужності регуляції ритмом серця в діапазонах дуже низьких (а), низьких (б) і високих (в) частот у відповідь на внутрішньовенне введення фенілефрину

ня від вихідного рівня спектральних показників потужності регуляторних впливів на ритм серця у різних виділених частотних діапазонах відбуваються в різний час. Потужність регуляції в діапазоні дуже низьких частот (P_{VLF}) поступово наростає і сягає максимальних значень лише на 10–16 хв експерименту. Спектральні показники потужності регуляції в діапазонах низьких (P_{LF}) і високих (P_{HF}) частот, навпаки, максимально відхиляються від похідних значень вже на 4–8-й хвилині після фармакологічної стимуляції β -адренорецепторів.

Виявлені реакції з боку спектральних показників ВСР за своєю тривалістю не відповідають даним [17], про те, що внутрішньовенне введення фенілефрину анестезованим кроликам тільки в першу хвилину експерименту статистично вірогідно підвищує потужність регуляції у всіх діапазонах частот. Це протиріччя, на наш погляд, може бути пояснено видовими особливостями експериментальних тварин і використанням різних доз α -адреноміметика.

Враховуючи показані на рис. 2 розходження для виділених діапазонів частот у термінах максимального відхилення від вихідного рівня, оцінку барорефлекторної чутливості наркотизованих щурів у термінах спектрального аналізу ВСР було вирішено проводити для низько- і височастотного діапазонів в інтервалі від 4 до 8 хв, а для дуже низькочастотного діапазону – в інтервалі від 10 до 16 хв після введення фенілефрину. Отримані статистичні характеристики спектральних показників представлені в таблиці.

Виділені частотні діапазони розрізняються і за часом розвитку, і за виразністю змін показників спектральної потужності

регуляції. Максимальні відхилення відзначені для низькочастотного діапазону. На 4–8 хв експерименту середнє значення показника P_{LF} майже на 80 % перевищує вихідні значення. Показана перевага реакцій на введення фенілефрину у низькочастотному діапазоні узгоджується з даними інших дослідників, котрі при тестуванні на кішках барорефлекторної чутливості показали появу на спектрограмі піка в діапазоні 0,2–0,3 Гц [10]. Інші автори повідомляють, що зміни тону вегетативної регуляції при барорецепторному рефлексі відбуваються на більш низьких частотах [9, 16].

Збільшення потужності регуляції ритму серцевої діяльності в діапазоні високих частот становить близько 45 % ($P < 0,05$). У відповідь на внутрішньовенне введення фенілефрину зміни спектральної потужності в дуже низькочастотному діапазоні (P_{VLF}) настають лише на 10–16 хв експерименту й у середньому у групі майже на 40 % перевищують значення, характерні для наркотизованих щурів у стані спокою. У зв'язку з високою внутрішньогруповою варіабельністю зміни даного показника статистично не достовірні.

Виявлене після навантаження фенілефрином збільшення внутрішньогрупової варіабельності спектральних показників свідчить про розходження в реакціях щурів на фармакологічну стимуляцію α -адренорецепторів.

Таким чином, технологія спектрального аналізу ВСР може бути успішно застосована для оцінки барорефлекторної чутливості наркотизованих щурів. Стимуляція α -1-адренорецепторів фенілефрином призводить до закономірного збільшення потужності регуляції ритмом серцевої діяльності. Найбільш виражені реакції відзначені

Значення спектральних показників варіабельності серцевого ритму (ms^2) наркотизованих щурів до і після стимуляції β -адренорецепторів фенілефрином ($M \pm SD$)

Спектральний показник	До стимуляції	Після стимуляції
Потужність регуляції в діапазоні дуже низьких частот (10–16 хв)	0,73 \pm 0,48	1,02 \pm 0,69
низьких частот (4–8 хв)	0,62 \pm 0,51	1,11 \pm 1,04*
високих частот (4–8 хв)	1,50 \pm 1,69	2,17 \pm 1,28*

* $P < 0,05$.

в діапазоні низьких частот. Максимальні відхилення від вихідного рівня спектральних показників для низько- і високочастотного діапазонів спостерігаються на 4–8 хв, а для дуже низькочастотного діапазону – на 10–16 хв після навантаження фенілефріном.

**I.A. Khripachenko, A.V. Savustyanenko,
L.A. Kedenko, I.I. Zinkovych**

HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS AS A MEASURE OF BAROREFLEX SENSITIVITY

Spectral analysis of the heart rate variability can be used as a measure of baroreflex sensitivity in ketamine anesthetized rats. Stimulation of β_1 -receptors with phenylephrine (0,01 mg/kg, i.v.) results in a rise of the strength of heart rate regulation, principally in the low frequency band. Maximal deviations of spectral indexes from basal level were observed on 4 – 8 min for low (0,2 – 1 Hz) and high (1 – 3 Hz) frequencies bands and on 10 – 15 min for very low (0,08 – 0,2 Hz) frequency band after phenylephrine injection.

Donetsk Medical University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаврилова С.А., Демидов Л.В., Медведєва Н.А., Ашмарин І.П. Хроническое введение интерферона-альфа снижает артериальное давление и ЧСС у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – **129**, № 5. – С. 491–495.
2. Зинкович І.І., Хрипаченко І.А. Спектральний аналіз варіабельності серцевого ритма наркотизованої крыси: вимоги до тривалості реєструваного кардіосигналу // Питання експерим. та клініч. медицини. – 2003. – **7**, № 1. – С. 25–27.
3. Применение математических методов в исследованиях по физиологии человека / Под ред. В.Н. Казакова. – Донецк, 2000. – 84 с.
4. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения технологии варіабельності кровообращения. – Харьков: Основа, 2000. – 112 с.
5. Akine A., Suzuka H., Hayashida Y., Kato Y. Effects of ketamine and propofol on autonomic cardiovascular function in chronically instrumented rats // Auton. Neurosci. – 2001. – **87**, № 2–3. – P. 201–208.
6. Bertram D., Barr'es C., Cuisinaud G., Julien C. The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves // J. Physiol. – 1998. – **513**, № 1. – P. 251–261.
7. Blaber A.P., Bondar R.L., Kassam M.S. Heart rate variability and short duration spaceflight: relationship to post-flight orthostatic intolerance // BMC Physiology. – 2004. – **4**, № 6.
8. Blasi A., Jo J., Valladares E., Morgan B.J. et al. Car-

9. Conci F., Rienzo M.D., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2001. – **71**. – P. 621–631.
10. Di Rienzo M., Castiglioni P., Parati G. Effects of sino-aortic denervation on spectral characteristics of blood pressure and pulse interval variability: a wide-band approach // Med. Biol. Eng. Comput. – 1996. – **34**, № 2. – P. 133–141.
11. Frazier S.K., Moser D.K., Stone K.S. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure // Biol. Res. Nurs. – 2001. – **2**, № 3. – P. 167–174.
12. Gamero L.G., Vila J., Palacios F. Wavelet transform analysis of heart rate variability during myocardial ischaemia // Med. Biol. Eng. Comput. – 2002. – **40**, № 1. – P. 72–78.
13. Gomes M.E., Souza A.V., Guimaraes H.N., Aguirre L.A. Investigation of determinism in heart rate variability // Chaos. – 2000. – **10**, № 2. – P. 398–410.
14. Heusser K., Vitkovsky J., Schmieder R.E., Schobel H.P. ATI antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain // Auton. Neurosci. – 2003. – **107**, № 1. – P. 45–51.
15. Hoffmann J., Grimm W., Menz V. et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2000. – **83**, № 5. – P. 531–538.
16. Kuusela T.A., Kaila T.J., Kahonen M. Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure // BMC Physiology. – 2003. – **3**, № 11.
17. Li L., Zhu J.W., Cao Y.X., Li P. Effect of activities of vagi and sympathetic nervous system on heart rate variability // Sheng Li Xue Bao. – 1998. – **50**, № 5. – P. 519–524.
18. Mainardi L.T., Bianchi A.M., Cerutti S. Time-frequency and time-varying analysis for assessing the dynamic responses of cardiovascular control // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 2002. – **30**, № 1–3. – P. 175–217.
19. Opthof T., Coronel R., Rademaker H.M. et al. Changes in sinus node function in a rabbit model of heart failure with ventricular arrhythmias and sudden death // Circulation. – 2000. – **101**, № 25. – P. 2975–2980.
20. Souza N.E.P., Neidecker J., Lehot J.J. To understand blood pressure and heart rate variability // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2003. – **22**, № 5. – P. 425–452.
21. Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and electrophysiology. Standards of Measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – **93**. – P. 1043–1065.
22. Ueno L.M., Moritani T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity // Eur. J. Appl. Physiol. – 2003. – **89**, № 2. – P. 109–114.

Матеріал надійшов до редакції 22.10.2004

Донецьк. мед. ун-т