

Стійкість до емоційного стресу при моделюванні «конфлікту аферентних збуджень» у щурів

Н.І. Пандікідіс¹, Н.М. Маслова¹, О.В. Дунаєва¹, С.І. Данильченко²

¹Харківський національний медичний університет;

²Херсонський державний університет, Херсон-Івано-Франківськ;

e-mail: ni.pandikidis@kntu.edu.ua

Постійними та закономірними корелятами емоційного стресу є етологічні та вегетативні реакції, що виконують регуляторно-адаптивні функції. Серцево-судинна система займає ключові позиції в адаптації організму до чинників емоційного стресу. Метою нашого дослідження було вивчення варіабельності серцевого ритму для виявлення показників, що мають прогностичну цінність щодо появи порушень серцевої діяльності у вигляді аритмій. Методами електрокардіо- та кардіоінтервалографії досліджували виникнення серцевих аритмій залежно від тривалості стресового впливу та індивідуально-типологічних особливостей тварин. Наведено результати досліджень емоційного стресу при моделюванні «конфлікту аферентних збуджень» у 70 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар масою 200–250 г. Встановлено, що прогностично несприятливим щодо виникнення порушень серцевого ритму є відсутність неузгодженості змін кардіоінтервалометричних характеристик серцевого ритму після короткочасної дії стресу у поєднанні з переважанням симпатичного екстракардіального регуляторного впливу. Показано, що більшу стійкість до виникнення порушень серцевого ритму мали тварини з переважанням парасимпатичного відділу автономної нервової системи та зниженням централізації управління (зменшення індексу напруження) у процесі формування нейрогенного стресу.

Ключові слова: стрес; експериментальна модель; щури; електрокардіографія; кардіоінтервалографія; типологічні особливості; серцевий ритм.

ВСТУП

Стрес являє собою універсальну адаптаційну реакцію, яка викликає зміни у функціонуванні всіх систем управління організмом. Як адаптаційна реакція він, проте, супроводжується цілою низкою негативних змін, які можуть стати факторами ризику або навіть тригерами функціональних порушень і захворювань [1]. Індивідуально-типологічні особливості організму мають велику вагу в організації емоційно-стресових реакцій та забезпеченні стійкості до стресорних ушкоджень [2]. Найбільш широкі можливості та перспективи вивчення природи та механізмів розвитку емоційно-стресових станів відкриває моделювання їх проявів у тварин. Постійними та закономірними корелятами емоційно-стресових станів є вегетативні

реакції, що виконують регуляторно-адаптивні функції. Однією з важливих ланок адаптації організму до стресу є серцево-судинна система, що відрізняється високою чутливістю та тонкістю ефективних відповідей [3]. Виникнення серцевих аритмій нині пов'язують із регуляторними змінами автономної нервової системи з наступним залученням нейрогормональних і метаболічних зрушень. Враховуючи те, що синоатріальний вузол провідної системи серця знаходиться під контролем як симпатичного, так і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, на основі аналізу його електрофізіологічної активності розроблено метод оцінки девіацій синусового серцевого ритму, при якому його варіабельність є маркером функціонального

стану серця. Дослідження регуляції серцевого ритму, спрямоване на оцінку взаємодії симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, характеру реалізації центрального стимулювання серцевої діяльності у спокої та при інтенсивній м'язовій діяльності, дає змогу виявити не лише особливості функціональної кінетики вегетативних функцій, а й цілісного організму [4]. Варіабельність серцевого ритму відображає роботу серцево-судинної системи та механізмів регуляції цілісного організму [5]. Водночас конкретна участь перелічених вище систем, характер їх взаємин у процесі формування емоційно-стресових станів, прогностичне значення окремих показників та його комплексів для виникнення порушень у серцевій діяльності продовжують залишатися недостатньо вивченими [6].

Довголіття проблеми зумовлено етіопатогенетичною роллю емоційного напруження відносно таких захворювань, як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, онкологічні захворювання. Інтерес до проблеми емоційного стресу можна пов'язати також із постійною видозміною емоційно-стресових станів одночасно зі змінам біосоціальних умов життя людини. Свідченням цього є поява останніми роками великої кількості професій, пов'язаних із емоційним напруженням за рахунок прагматичної невизначеності [7-9]. В ініціації та реалізації проявів емоційного напруження у вигляді змін поведінки та порушень серцевої діяльності, важливу роль відіграє забезпечення регуляції серцевого ритму. Його вивчення спрямоване на оцінку взаємодії симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, характеру реалізації центральної стимуляції серцевої діяльності у спокої та при напруженій м'язовій діяльності, що дає змогу виявити не лише особливості функціональної кінетики вегетативних функцій, а й усього організму [4]. Небезпека аритмій полягає в тому,

що, призводячи до порушень кардіо- та гемодинаміки, вони сприяють розвитку гіпоксії та можуть посилювати стан патологічно зміненого серця. Серцеві аритмії часто є попередниками фібриляції шлуночків, що спричинює раптову смерть 65% людей з ішемічною хворобою серця [10]. Відомо також, що в організації емоційно-стресових реакцій та забезпеченні стійкості до стресорних ушкоджень відіграють вагому роль індивідуально-типологічні особливості організму [11, 12]. Однак продовжують залишатися недостатньо вивченими причини та тонкі нейрогуморальні механізми індивідуально-типологічної стійкості до стресового впливу.

Метою нашої роботи було виявлення показників, що мають прогностичну цінність для виникнення порушень серцевого ритму при експериментальній стрес-моделі «конфлікт аферентних збуджень».

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 70 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–250 г. Усі експерименти виконано відповідно до законодавства України (Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. № 27. с. 230), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p.). Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 24 січня 2023 р.) встановлено, що проведені наукові дослідження на експериментальних тваринах відповідають етичним вимогам згідно з наказом МОЗ України № 231 від 01.11.2000 р.

Для виявлення індивідуально-типологічних особливостей тварин у середині чистої лінії використовували методику «відкритого

поля» [13]. Процедура тестування полягала в одноразовому розміщенні тварин у вольєрі з розкресленою на квадрати підлогою, де реєстрували горизонтальну та вертикальну локомоцію, частоту виходів у центр «поля», тривалість реакції чищення (grooming-реакція), реакцію дефекації та уринації.

Критерієм поділу на групи обрано горизонтальну локомоцію, оскільки цю поведінкову реакцію реєстрували у 100% тварин, і вона мала найбільш широкий діапазон кількісних значень. За рівнем горизонтальної локомоції тварини були поділені на групи:

I група – з низьким рівнем горизонтальної локомоції – 28 (40%);

II група – з проміжними значеннями цього показника – 16 (22,86%);

III група – з високим рівнем горизонтальної локомоції – 26 (37,14%).

Відповідно до цієї моделі тварину поміщали в спеціальну камеру, де їй автоматично пред'являли програму екстероцептивних подразників (рис. 1): світло, звук і електрич-

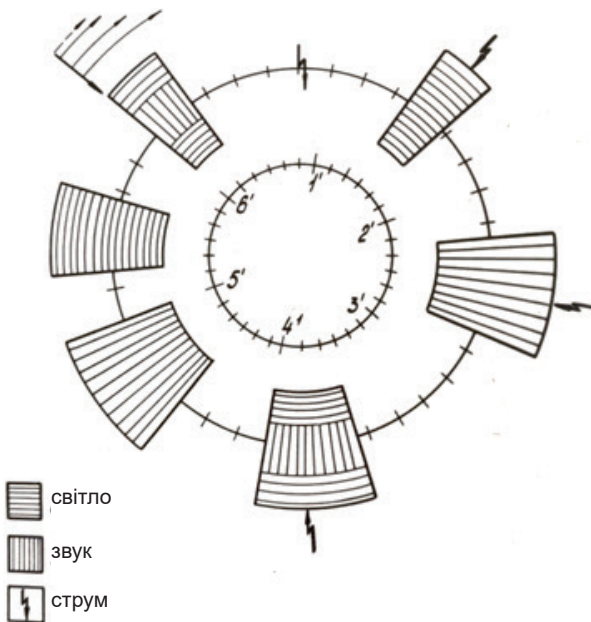


Рис. 1. Схема програми дії подразників моделі «конфлікт аферентних збуджень»: центральне коло з поділами та цифрами відображає тривалість дії подразників у хвили-нах; стрілками позначено початок циклу та можливість його повторень

ний струм як ноцицептивний подразник. Електричний струм подавали на металеві пластини підлоги експериментальної камери, і для кожної тварини підбирали індивідуаль-но за появою первинної голосової реакції для виключення альтеруючої дії. Один цикл подразників тривав 6 хв, максимальна кількість циклів – 30 (3 год).

Принциповою особливістю цієї моделі було те, що порядок пред'явлення подраз-ників та його комбінацій, і навіть тривалість дії подразників не мають певної закономір-ності. Тобто в основу цієї моделі покладено принцип стохастичності дії аферентних сти-мулів, завдяки якому моделюється ситуація прагматичної невизначеності. Тварина, не маючи можливості напрацювати тимчасові адаптивні зв'язки або уникнути дії подразни-ків, постійно на них чекає. Це спричиняє ви-никнення реакції емоційного навантаження.

Порушення ж стадії аферентного синтезу (рис. 2), що виконує дуже важливу в цілісній архітектурі функціональної системи функ-цію відбору однієї мети і, відповідно, однієї дії, найбільш доцільної за цієї мотивації і в таких умовах, блокує вибір цієї дії, тобто, ускладнює або унеможлиблює «прийняття рішення», що тягне за собою виникнення вираженої негативної емоційної реакції. У разі відсутності можливості вибору однієї мети з множини та побудови відповідно до неї моделі майбутнього поведінкового акту («акцептора результату дії») виключається можливість створення єдиної еферентної програми, а можуть виникнути лише підкрес-лені орієнтовно-дослідні реакції. Відсутність у цій моделі альтеруючого впливу подразни-ків дає змогу розглядати її як адекватну, ре-алістичну, що має підкреслену нейрогенність. Як вегетативний корелят емоційного стресу вивчали серцевий ритм методом електро- та інтервалкардіометрії [14].

Для математичної оцінки кардіоінтервалів записували електрокардіограму у II стандартному відведенні. Після отримання динамічних рядів кардіоінтервалів проводили

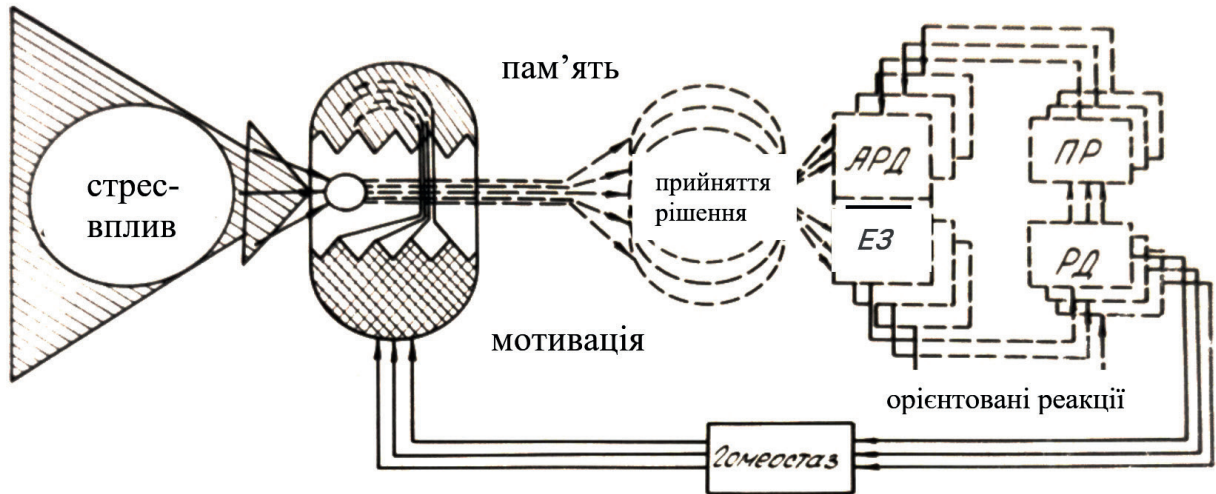


Рис. 2. Передбачувані зміни у функціональній системі цілісного поведінкового акту, що виникають під впливом стресу за моделлю «конфлікт аферентних збуджень»: АРД – акцептор результату дії; ЕЗ – еферентне збудження; РД – результат дії; ПР – параметри результату

оцінку статистичних характеристик серцевого ритму:

М – середнє арифметичне інтервалів R-R;

Мо – мода – значення інтервалу R-R, що найбільш часто зустрічається;

АМо – амплітуда моди – число значень кардіоінтервалів, рівних за тривалістю R-R, виражене в % до загального числа інтервалів у масиві;

Δx – розкид значень (різниця між максимальною та мінімальною тривалістю серцевих циклів);

σ^2 – дисперсія значень інтервалів R-R;

ІН – індекс напруження, який обчислювався за формулою:

$$ІН = \frac{Мо}{2 АМо \Delta x} [16]$$

де $АМо/\Delta x$ – показник, що характеризує баланс симпатичних та парасимпатичних впливів на частоту серцевих скорочень (ЧСС).

Обчислення проводили на послідовностях із 200 серцевих циклів. Отриманий числовий матеріал оброблено статистично. Достовірність функціональних зрушень визначали за критерієм відмінностей Стюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що тварини всіх типологічних груп на початок стресового впливу відповідали збільшенням ЧСС. Більш тривале перебування в конфліктній ситуації призводило у тварин І та ІІ груп до повернення ЧСС до вихідних значень, а у тварин ІІІ групи – до сповільнення серцебиття.

Якісний аналіз електрокардіограм показав, що крім вищезгаданих хронотропних змін на тлі стресового впливу у щурів спостерігалися різноманітні аритмії. Встановлено позитивну кореляцію частоти виявлення серцевих аритмій з рівнем рухової активності. Найчастіше зустрічалися та мали найбільш стабільний характер серцеві аритмії у тварин ІІІ групи, а найменш виражені – у тварин І групи. На тлі відсутності достовірності відмінностей між тваринами різних типологічних груп за середньоарифметичним значенням ЧСС вони чітко виявлялися за якісними та кількісними характеристиками інтервалкардіограм, а також за вираженістю та динамікою серцевих аритмій на тлі стресового впливу.

Варіаційні криві (таблиця) та оцінка кількісних значень статистичних показників серцевого ритму показали, що у тварин цих груп

за наявності загальних закономірних реакцій на стрес відзначалися особливості прояву цих реакцій, а також специфічні поєднання змін у системах, що вивчалися.

Для тварин I групи характерним було праве положення варіаційних кривих і достовірно більші значення $RR_{ср}$, Mo і σ^2 . Початок стресового впливу змістив варіаційні криві вліво та спричинив їхнє розширення, збільшення Δx , σ^2 , зменшення $RR_{ср}$, IH та $AMo/\Delta x$. При подальшому збільшенні тривалості дії подразників показники інтервалкардіограм швидко поверталися до вихідного стану: значення $RR_{ср}$, Mo , IH і σ^2 після перших циклів, $\Delta x = AMo/\Delta x$ – після 10 циклів – і утримувалися на цьому рівні весь подальший період дослідження, за винятком IH та σ^2 , які після 30 циклів стресового впливу повторно достовірно змінювалися у напрямку початко-

вої реакції. Серцеві аритмії реєструвалися у найменшій (18,2%), порівняно з тваринами інших типологічних груп, кількості тварин, а їхня динаміка характеризувалася тим, що найбільший прояв порушень був у початковій періоді стресового впливу.

У тварин II групи у вихідному стані переважали правограми. Значення показників $RR_{ср}$, Mo і Δx вірогідно були близькі до таких тварин I групи; AMo , $AMo/\Delta x$ та IH були достовірно нижчими, а σ^2 – вищими, ніж у тварин інших груп. На тлі стресового впливу у тварин з проміжним значенням горизонтальної локомоції відносно фону достовірно змінювалися лише $RR_{ср}$, Mo , $AMo/\Delta x$ і протягом короткого проміжку часу. Нижче від фонового значення $RR_{ср}$ було лише після 10 циклів, Mo – після 1, 10, 20 циклів стресового впливу; вище – AMo –

Зміни варіаційних кривих у процесі формування емоційно-стресового синдрому у щурів (n = 6)

Схема досліджу	Зміни кривої				
	напрямок зміщення		зміна ширини		
	вліво	вправо	звуження	без змін	розширення
До стрес-впливу:					
низький рівень горизонтальної локомоції (I група)		+++++			
проміжне значення горизонтальної локомоції (II група)	++	++++			
високий рівень горизонтальної локомоції (III група)	+++++	+			
20 циклів					
низький рівень горизонтальної локомоції (I група)	+++++	+	++		++
проміжне значення горизонтальної локомоції (II група)	+++++		++++		++
високий рівень горизонтальної локомоції (III група)	+++++	+	+++	++	+
30 циклів					
низький рівень горизонтальної локомоції (I група)	++	++++	++++	+	+
проміжне значення горизонтальної локомоції (II група)	++	++++	+++		+++
високий рівень горизонтальної локомоції (III група)	++++	++		+	+++++

Примітка: «+» позначено наявність реакції в одній тварині

після 10 та 20 циклів, а σ^2 – після 20 та 30 циклів стресового впливу. Тобто на перше пред'явлення подразників змінювався лише один показник – M_0 ; після найбільшої для цього експерименту тривалості стресової дії відрізнявся від фонового значення також лише один показник – σ^2 . При цьому порушення серцевого ритму реєструвалися у 25% тварин цієї групи щодо початкових значень і зберігалося протягом усього періоду стресового впливу.

Тварини III групи відрізнялися лівим положенням варіаційних кривих та достовірно меншим значенням RR_{cp} , M_0 та σ^2 . У відповідь на початок стресового впливу у них відбувався зсув варіаційних кривих вліво та його звуження. При цьому значення RR_{cp} , Δx та σ^2 вірогідно зменшувалися, а A_{M_0} , $A_{M_0/\Delta x}$ та IH – збільшувалися. На тлі більшої експозиції стресового впливу зазначені показники зазнавали змін, порівняно з фоновими: RR_{cp} , Δx та IH , після короткочасного (1–10 циклів) зменшення, збільшувалися; A_{M_0} , $A_{M_0/\Delta x}$ та IH – утримувалися на високому рівні: A_{M_0} – весь період дослідження, а $A_{M_0/\Delta x}$ та IH після 30 циклів стресової дії знижувалися до вихідного рівня ($A_{M_0/\Delta x}$) або нижче (IH). Після 30 циклів стресової дії у тварин ліве положення варіаційних кривих поєднувалося з їх розширенням. Серцеві аритмії відмічено у 52,8% тварин. Динаміка порушень серцевого ритму у них відрізнялася більшою кількістю серцевих аритмій після збільшення тривалості (20–30 циклів) дії стресорів.

Таким чином, встановлено широку варіативність відмінностей окремих статистичних інтервалкардіометричних показників залежно від типологічних особливостей тварин, тривалості дії стресорів та виду показника. Проведені дослідження показали, що загальною закономірною реакцією тварин усіх типологічних груп на стресову ситуацію є збільшення ЧСС як прояв активації адаптивного симпатичного екстракардіального впливу. Частота серцевих аритмій

позитивно корелює з високою руховою активністю у «відкритому полі» і переважанням у вегетативному регуляторному профілі активності симпатичного відділу автономної нервової системи. Більшу стійкість до стресу виявляли тварини, у яких при стрес-дії варіабельність серцевого ритму зростала (розширення варіаційних кривих, збільшення RR_{cp} , Δx , σ^2 , зменшення A_{M_0} , IH та $A_{M_0/\Delta x}$) [15–18].

ВИСНОВКИ

Сумарна картина змін статистичних інтервалкардіометричних характеристик у динаміці стресової дії: найбільш реактивними за кількістю показників та тривалістю прояву в умовах стресового впливу виявилися показники тварин III групи, а менш реактивними – I групи; найбільш інформативними у плані типологічних відмінностей за нашими результатами є показники RR_{cp} , M_0 і σ^2 , а найменш інформативними – ЧСС, Δx та IH .

ЧСС не виявляє позитивної кореляції з рівнем рухової активності. Серцеві аритмії можуть використовуватися як маркер типологічної стійкості до стресу. Найбільш інформативними у плані прогнозування типологічних відмінностей реагування на стрес, за нашими результатами, є показники – RR_{cp} , M_0 і σ^2 , а найменш інформативними – ЧСС, Δx та IH .

Прогностично несприятливим щодо стійкості до стресу невизначеності, є зменшення варіабельності серцевого ритму у поєднанні з домінуванням симпатичної системи у центральному контурі кардіальної регуляції. Найбільшу стійкість до порушень серцевого ритму мали тварини з переважанням парасимпатичних впливів на серцевий ритм на тлі нейрогенного стресу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations

and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

N.I. Pandikidis¹, N.M. Maslova¹, O.V. Dunaieva¹, S.I. Danylchenko²

AN EXPERIMENTAL STUDY OF RESISTANCE TO EMOTIONAL STRESS BASED ON THE “CONFLICT OF AFFERENT IMPULSES” MODEL

¹*Kharkiv National Medical University;*

²*Kherson State University, Kherson-Ivano-Frankivsk; e-mail: ni.pandikidis@knmu.edu.ua*

The constant and regular correlates of emotional stress states are ethological and vegetative reactions that serve regulatory-adaptive functions. The cardiovascular system plays a key role in the body's adaptation to emotional and stressful challenges. The study aimed to study heart rate variability to identify indicators that have prognostic value regarding the occurrence of cardiac disorders in the form of arrhythmias. Using electrocardiography and interval cardiometry, the occurrence of heart rhythm disorders was investigated, depending on the duration of stress exposure and the individual typological characteristics of animals in the process of forming an emotional and stressful state. The article presents the results of studies of the emotional stress state under the conditions of the “afferent excitation conflict” model in 70 sexually mature male Wistar rats weighing 200-250 g and taking into account the basic principles of bioethics. It has been established that a prognostic factor unfavorable for the occurrence of heart rhythm disturbances is the absence of discrepancy in changes in the statistical characteristics of the heart rhythm after short-term stress exposure in combination with the predominance of sympathetic extracardial regulatory influences. It has been shown that animals with a predominance of parasympathetic regulatory influences on heart rate and a decrease in centralization of control (decrease in the tension index) during the formation of neurogenic stress were more resistant to heart rhythm disturbances.

Key words: stress; experimental model; rats; electrocardiography; interval cardiometry; typological characteristics; heart rhythm.

REFERENCES

1. McEwen BS, Akil H. Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. *J Neurosci.* 2020 Jan 2;40(1):12-21.
2. Banasr M, Sanacora G, Esterlis I. Macro- and microscale stress-associated alterations in brain structure: Translational link with depression. *Biol Psychiatr.* 2021 Jul 15;90(2):118-27.
3. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular

- mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2017 May 2;25(5):1012-26.
4. Lamotte G, Shouman K, Benarroch EE. Stress and central autonomic network. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102870.
5. Kim J, Shah D, Potapov I, Latukka J, Aalto-Setälä K, Räsänen E. Scaling and correlation properties of RR and QT intervals at the cellular level. *Sci Rep.* 2019 Mar 6;9(1):3651.
6. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatr Invest.* 2018 Mar;15(3):235-45.
7. Busch LY, Pössel P, Valentine JC. Meta-analyses of cardiovascular reactivity to rumination: A possible mechanism linking depression and hostility to cardiovascular disease. *Psychol Bull.* 2017 Dec;143(12):1378-94.
8. Stavrakis S, Kulkarni K, Singh JP, Katritsis DG, Aroundas AA. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias: Methods to assess treatment and outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 May;6(5):467-83.
9. Zhao T, Wang X, Qiu C. An Early Warning of atrial fibrillation based on short-time ECG signals. *J Health Eng.* 2022 Jan 18;2022:2205460.
10. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Kamakura S, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. *Cardiovascul Res.* 2014 Oct 1;104(1):183-93.
11. Manresa-Rocamora A, Sarabia JM, Guillen-Garcia S, Pérez-Berbel P, Miralles-Vicedo B, Roche E, Vicente-Salar N, Moya-Ramón M. Heart rate variability-guided training for improving mortality predictors in patients with coronary artery disease. *Int J Environ Res Publ Health.* 2022 Aug 23;19(17):10463.
12. Ali MK, Liu L, Chen JH, Huizinga JD. Optimizing autonomic function analysis via heart rate variability associated with motor activity of the human colon. *Front Physiol.* 2021 Jun 29;12:619722.
13. Hall CS. Emotional behavior of the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J Comp Psychol.* 1934;18(3):385-403.
14. Chizh NA. Parameters of spectral analysis of heart rate variability in rats. *Probl Cryobiol. Cryomed [Internet].* 2015 Sep 21;25(3):235-4.
15. Liu J, Wei W, Kuang H, Tsien JZ, Zhao F. Heart rate and heart rate variability assessment identifies individual differences in fear response magnitudes to earthquake, free fall, and air puff in mice. *PLoS One.* 2014 Mar 25;9(3).
16. Karaer MC, Čebulj-Kadunc N, Snoj T. Stress in wildlife: comparison of the stress response among domestic, captive, and free-ranging animals. *Front Vet Sci.* 2023 Apr 17;10:1167016.

-
17. Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*. 2021 Apr 26;5(6):76-85.
18. Eleftheriou A, Palme R, Boonstra R. Assessment of the stress response in North American Deermice: Laboratory and field validation of two enzyme immunoassays for fecal corticosterone metabolites. *Animals (Basel)*. 2020 Jun 30;10(7):1120.

*Матеріал надійшов
до редакції 02.10.2024*