

Изменение параметров сердечной деятельности по данным ЭКГ у мини-свиней в условиях стресс-индуцированной тахикардии

Е.Б. Шустов, Г.Д. Капанадзе, В.Н. Каркищенко, А.О. Ревякин,
Н.В. Станкова, А.Е. Ким

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»

Контактная информация: Шустов Евгений Борисович, shustov-msk@mail.ru

Проведено сопоставление ЭКГ-параметров сердечной деятельности мини-свиней в обычных условиях пребывания в виварии и в условиях стресс-индуцированной тахикардии физической нагрузки. Показано, что перестройка работы сердца мини-свиней в условиях стресс-индуцированной тахикардии принципиально не отличается от аналогичной перестройки у людей, что позволяет считать мини-свиней адекватной биологической моделью для оценки влияния фармакологических средств на деятельность сердца при проведении различных модельных исследований кратковременных патологических процессов.

Ключевые слова: ЭКГ, мини-свиньи, стресс-индуцированная тахикардия, биологические модели, экстремальные состояния.

Современная экспериментальная фармакология в настоящее время не имеет адекватных биологических моделей сердечной деятельности человека в экстремальных (критических) ситуациях, в том числе – требующих оказания неотложной помощи (ургентные состояния). В основном это связано с тем, что сердечная деятельность (регуляция, метаболизм, тканевая гемодинамика) мелких лабораторных животных (мыши, крысы, хомячки, морские свинки, кролики, кошки) не является адекватной для переноса полученных результатов на человека, а применение крупных животных (свиньи, овцы, лошади, приматы) в экспериментальных фармакологических исследованиях в настоящее время является достаточно проблематичным. Исключительное положение между группами мелких и крупных экспериментальных животных занимают мини-свиньи [6-8]. Эти животные, с одной стороны, по основным метаболическим процессам и механизмам регуляции физиологических функций достаточно близки к человеку и могут рассматриваться в качестве достаточно адекватной биологической модели основных тканевых процессов человека [1, 2, 4], а с другой стороны, могут легко содержаться в условиях стандартного вивария [1, 3], и проведение каких-либо манипуляций с ними (включая хирургические манипуляции) не представляет собой особо сложную задачу. В связи с этим нами была предпринята попытка

изучить возможность экстраполяции на человека результатов, полученных при оценке сердечной деятельности мини-свиней по параметрам ЭКГ. В качестве кратковременного воздействия, выводящего сердечную деятельность мини-свиней в экстремальный диапазон, была использована методика стресс-индуцированной тахикардии физической нагрузки.

Организация и методы исследования

Исследование было проведено в ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» в соответствии с нормативной документацией. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией Центра.

Эксперименты выполнялись на лабораторных светлогорских мини-свиньях, самцах, в количестве 59 голов, масса животных перед началом эксперимента $16,0 \pm 1,5$ кг. Животных содержали в соответствии с ГОСТ Р 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)». Животные содержались в стационарных клетках, индивидуально. В качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки из нехвойных пород деревьев. В качестве корма применялся стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для свиней ПК 58. Водопроводная очищенная вода давалась в поилках *ad libitum*. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18-22°C и относительная влажность 60-70%. Освещение в помещениях – естественно-искусственное, 12-часовой световой цикл.

ЭКГ у мини-свиней регистрировалось в отведениях от конечностей, так как из-за анатомических особенностей грудной клетки животных зарегистрировать у них ЭКГ в грудных отведениях практически не возможно (крайне низкий вольтаж зубцов).

В исследовании анализировались особенности ЭКГ 59 мини-свиней, записанных в положении стоя при обычном пребывании в манипуляционном блоке вивария. Для мини-свиней сама процедура перевода в манипуляционный блок и накладывание электродов является стрессом, поэтому записанные ЭКГ не характеризуют состояние покоя у животных и не могут быть прямо экстраполированы на ЭКГ человека в состоянии покоя лежа, обычно используемые в клинической практике. В то же время, векторный анализ ЭКГ мини-свиней и человека показал, что облака рассеивания электрических векторов сердца человека и мини-свиньи во многом пересекаются и зона такого пересечения существенно больше, чем для ЭКГ кошек [4]. Для человека в обычных условиях жизни и профессиональной деятельности также характерна определенная мобилизация регуляторных систем, в том числе и стресс-реализующих, поэтому фоновые (в обычных условиях) записи ЭКГ мини-свиней вполне могут быть соотнесены с характеристиками ЭКГ человека в процессе активного дневного бодрствования [10-12] (рис. 1).

Стресс-индуцированная тахикардия создавалась у предварительно отобранных (к бегу на тредбане обычно способны не более 30% популяции молодых животных) и обученных мини-свиней за счет выполнения ими интенсивной физической работы (бег на тредбане со

Параметры

| | | | |
|-----------------|-----------|-------------------|--------|
| P, сек.: | 0.00 | R-R, сек.: | 0.65 |
| PQ, сек.: | 0.85 | AQRS, град.: | -90 |
| QRS, сек.: | 0.06 | ЧСС, уд/мин.: | 92 |
| QT/QTБ, сек.: | 0.27/0.40 | QTcor(Bazett), с: | 0.33 |
| RRмакс.-RRмин.: | 0.70-0.61 | А.Д., мм.рт.ст.: | 120/80 |

Заключение

Синусовый ритм с ЧСС = 92 уд/мин.
 Неопределенная электрическая позиция сердца.
 Блокада передне-верхних разветвлений левой ножки пучка Гиса.

Врач:

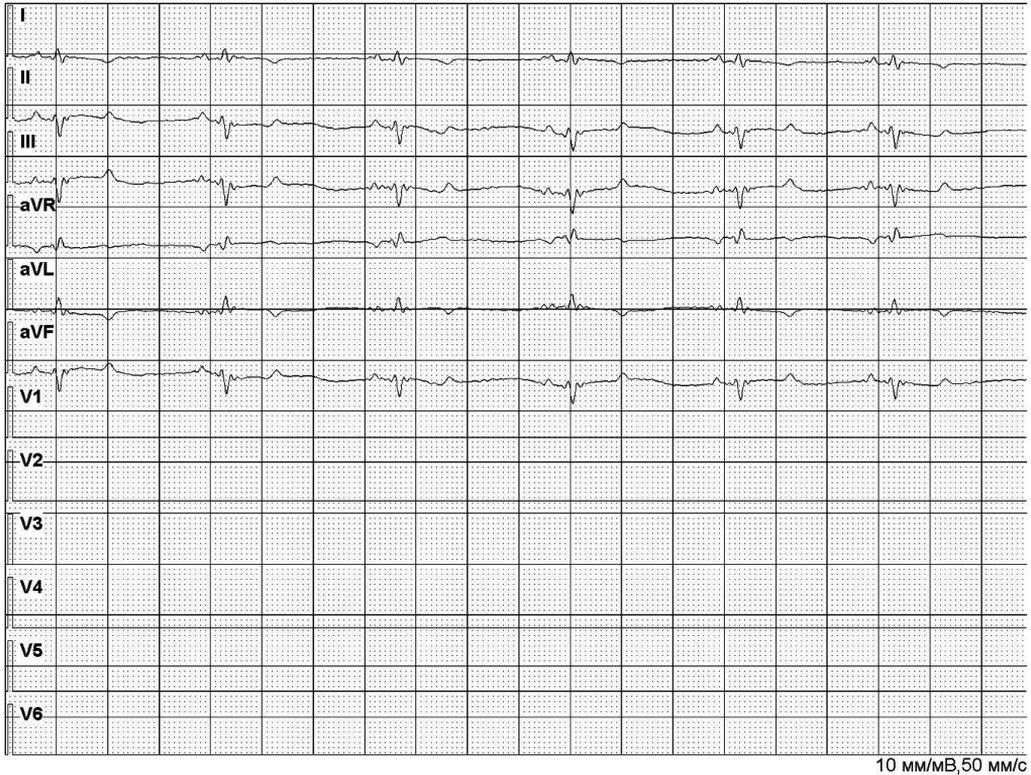


Рис. 1. Типовая ЭКГ мини-свиньи в фоновых условиях.

скоростью 7 км/час) до отказа. Для мини-свиней бег не является физиологическим видом двигательной нагрузки, и необходимость бега является очень сильным стрессовым фактором для этих животных, вызывающим предельное напряжение всех систем регуляции.

Предварительно животных в течение 15 дней до начала исследования обуча-

ли бегу на беговой дорожке. Скорость движения ленты во время обучения – 5 км/час. Длительность обучения – 30 минут ежедневно. Отбор и обучение бегу на тредбане прошло 14 мини-свиньи (из общей группы 59 голов). Общий вид типовой ЭКГ этих лабораторных животных сразу после физической нагрузки представлен на рис. 2 .

Параметры

| | | | |
|-----------------|-----------|------------------|--------|
| P, сек.: | 0.00 | R-R, сек.: | 0.33 |
| PQ, сек.: | 0.18 | AQRS, град.: | 50 |
| QRS, сек.: | 0.21 | ЧСС, уд/мин.: | 182 |
| QT/QTБ, сек.: | 1.10/0.68 | QTcor(Bazett),с: | 0.85 |
| RRмакс.-RRмин.: | 0.56-0.25 | A.Д., мм.рт.ст.: | 120/80 |

Заключение

Синусовая аритмия (выраженная).
Полугоризонтальная электрическая позиция сердца.

Врач:

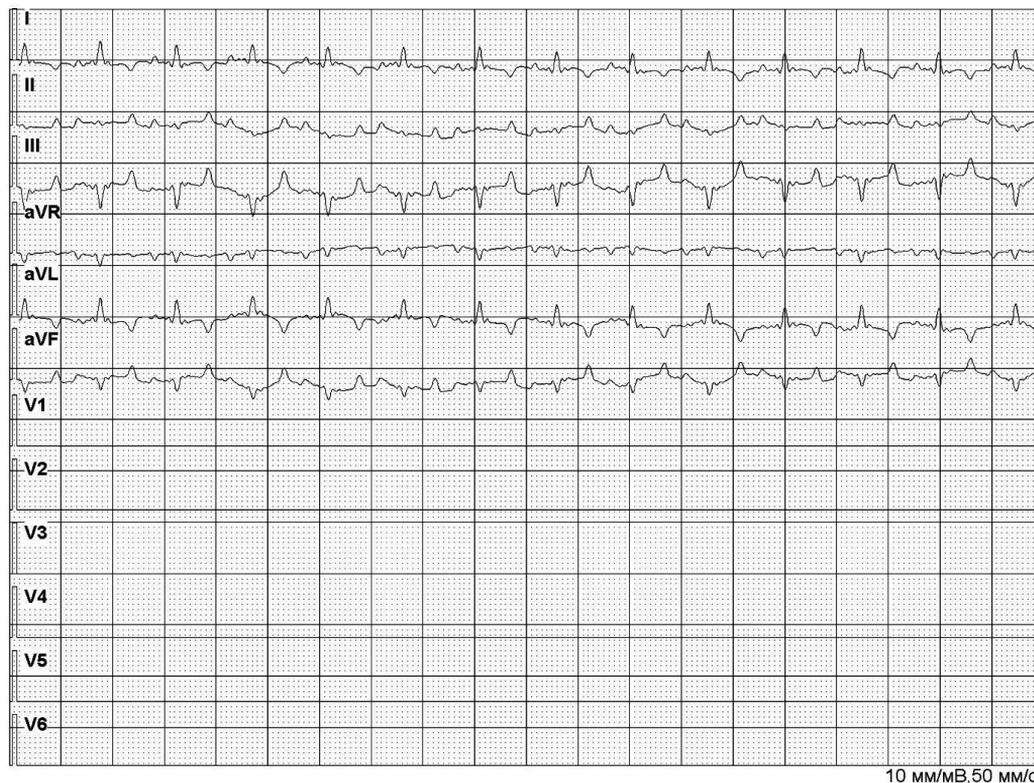


Рис.2. Типовая ЭКГ мини-свиньи сразу после завершения интенсивной физической нагрузки.

Анализ рисунков 1 и 2 показывает, что у мини-свиней формируется картина ЭКГ, крайне похожая на ЭКГ человека. В ЭКГ мини-свиней, записанных в стандартных отведениях от конечностей, присутствуют те же зубцы и интервалы, что и в ЭКГ человека. Характеристика регистрируемого сердечного ритма у мини-свиней в фоновых условиях представлена в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 показывает, что для состояния функционального покоя (фоновые условия) для мини-свиней характерно относительное преобладание парасимпатической регуляции сердечного ритма (преобладание синусовой брадиаритмии, миграция водителя ритма, наличие животных с неопределенным ритмом, высокая частота встречаемости неполной блокады верхнего

Таблица 1

Структура встречаемости особенностей сердечного ритма у мини-свиней в фоновых условиях

| Особенности ЭКГ | Частота встречаемости, % | |
|--|--------------------------|----------------|
| | Фон | После нагрузки |
| Характеристика ритма | | |
| Нормальный синусовый ритм | 19 | 0 |
| Синусовая брадиаритмия | 44 | 0, p=0,001 |
| Синусовая тахикардия | 17 | 86, p=0,05 |
| Миграция водителя ритма | 12 | 0 |
| Эктопический предсердный ритм | 5 | 0 |
| Пароксизмальная тахикардия наджелудочковая | 0 | 14 |
| Неопределенный ритм | 3 | 0 |
| Экстрасистолы | | |
| Без экстрасистол | 66 | 30 |
| Одиночные наджелудочковые экстрасистолы | 13 | 14 |
| Одиночные желудочковые экстрасистолы | 13 | 30 |
| Групповые желудочковые экстрасистолы | 3 | 21 |
| Полиопные экстрасистолы | 5 | 5 |
| Нарушения проведения | | |
| Без нарушений | 67 | 79 |
| Неполная блокада верхнего пучка левой ножки пучка Гиса | 30 | 14 |
| Атрио-вентрикулярная блокада I ст | 3 | 7 |
| Электрическая позиция сердца | | |
| Неопределенная | 86 | 79 |
| Полугоризонтальная | 14 | 7 |
| Полувертикальная | 0 | 14 |
| Отклонение электрической оси сердца | | |
| Без отклонений | 32 | 57 |
| Вправо | 58 | 43 |
| Влево | 10 | 0 |

Примечание: достоверность отличий определялась методом точной вероятности Фишера для четырехпольной таблицы.

пучка левой ножки пучка Гиса) и устранение вагусных влияний выплеском катехоламинов на фоне стресса физической нагрузки (преобладание синусовой тахикардии, появление случаев пароксизмальной наджелудочковой тахикардии и желудочковых экстрасистол). Исчезновение случаев брадиаритмии и

резкий рост частоты встречаемости синусовой тахикардии при стрессе физической нагрузки являются статистически достоверными.

В табл. 2 представлены данные, характеризующие интервалы электрокардиограммы человека (по [5]) и мини-свиньи.

Сравнительная характеристика длительности интервалов ЭКГ человека и мини-свиньи (секунды)

| Интервал | Человек, диапазон нормы | Мини-свиньи (средние по группе, M±m) | |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | | Фон (n=59) | Стрессовая физическая нагрузка (n=14) |
| PQ | 0,12-0,2 | 0,31±0,07 | 0,23±0,11 |
| QT | 0,35-0,42 | 0,29±0,02 | 0,21±0,02 p=0,05 |
| QTcor (Bazett) | 0,39-0,45 | 0,41±0,03 | 0,49±0,07 |
| RR | 0,75-1,00 | 0,63±0,02 | 0,40±0,01 p=2*10 ⁻¹⁰ |
| QRS | 0,06-0,09 | 0,07±0,01 | 0,12±0,03 p=0,05 |
| ЧСС (уд/мин) | 60-90 | 98±2 | 153±4 p=8*10 ⁻²¹ |
| RRmax | | 0,77±0,03 | 0,72±0,10 |
| RRmin | | 0,52±0,02 | 0,33±0,01 p=6*10 ⁻⁵ |
| RR (вариационный размах) | | 0,25±0,03 | 0,39±0,11 |

Анализ данных табл. 2 показывает, что, по сравнению с человеком, ЭКГ мини-свиней в фоновом исследовании характеризуется несколько увеличенным периодом систолы предсердий (интервал PQ) и практически соответствующим человеку продолжительностью систолы желудочков (интервал QRS) и продолжительностью общего желудочкового комплекса (интервал QTcor(Bazett)), учитывающий поправку Базетта для разных значений частоты сердечных сокращений). При этом среднее значение длительности кардиоцикла (интервал RR) несколько короче, чем у здоровых людей, а частота сердечных сокращений, соответственно, несколько выше верхней границы нормы для человека.

В ответ на интенсивную физическую нагрузку у мини-свиней, также как и у человека, происходит закономерное укорочение длительности кардиоциклов (интервал RR), что сопровождается резким повышением (более чем в 1,5 раза) значениями ЧСС. Наблюдается сокращение на 25% продолжительности систо-

лы предсердий (интервал PQ) и нескорректированных значений интервала PQ. Происходит снижение минимальных значений интервалов RR при практически сохраненном диапазоне максимальных значений интервалов RR. Такие изменения характерны для резкой активации на нагрузку симпатoadренальной системы.

Важным показателем работы сердца является частота сердечных сокращений. На рисунке 3 представлены частотные кривые встречаемости значений ЧСС в фоновых условиях и стресс-индуцированной тахикардии.

Анализ частотных кривых показывает, что в фоновых условиях распределение значений ЧСС у мини-свиней практически подчиняются закону нормального распределения с максимумом в диапазоне 90-100 уд/мин. Имеющийся небольшой «хвост» наблюдений в области более высоких значений может быть объяснен наличием животных с выраженной синусовой тахикардией (вероятно, у этих животных или исходно тонус симпатической регуляции

был более высокий, или они проявили более выраженную стресс-реакцию на перевод в манипуляционное отделение вивария и наклейку электродов для регистрации ЭКГ).

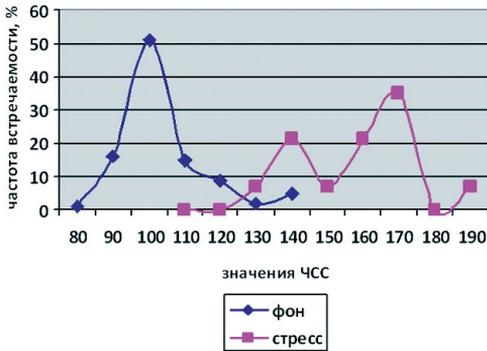


Рис. 3. Кривые частотного распределения встречаемости ЧСС в фоновых условиях и при стресс-индуцированной тахикардии.

В условиях стрессовой физической нагрузки характер частотной кривой носит двугорбый характер. Вероятно, он связан с тем, что длительность выполнения беговой нагрузки у мини-свиней была не стандартизирована по времени, а протекала в режиме «до отказа». Уровень предельно переносимой нагрузки у животных имеет естественную вариативность в 10-15%, в силу чего часть животных отказывалась от нагрузки при меньшей ее выраженности, что и обеспечивало появление малого куполообразного пика в области значений ЧСС около 140 уд/мин. Большая же часть животных смогла выполнить более длительную нагрузку, с чем связано появление главного куполообразного пика в области значений ЧСС около 170 уд/мин.

Сам факт того, что при нагрузке у мини-свиней формируется 2 пика частот встречаемости на значениях ЧСС 140 и 170 уд/мин представляет дополнительный интерес, так как позволяет предположить

возможность введения нормированного показателя физической работоспособности мини-свиней, аналога показателю PWC_{170} для человека. При этом в большинстве случаев этот показатель может быть определен у мини-свиней непосредственно, а в части случаев – расчетным методом (по аналогии с двухступенчатым тестом PWC_{170} для человека).

Выводы:

Параметры ЭКГ мини-свиней в условиях относительного покоя и при выполнении стрессовой предельно переносимой физической нагрузки являются близкими к показателям ЭКГ человека в тех же условиях.

В условиях относительного покоя у мини-свиней выявляется преобладание тонуса парасимпатических влияний на проводящую систему сердца при в целом более коротком кардиоцикле.

Изменения в показателях ЭКГ у мини-свиней в условиях стресс-индуцированной тахикардии носят закономерный характер, отражающий выраженную активацию симпатoadренальной системы. Наличие в структуре перестройки показателей ЭКГ изменений желудочкового комплекса (интервалов QT, QRS, увеличение частоты встречаемости желудочковых экстрасистол) может быть соотнесено с эффектами циркулирующего в крови животных адреналина надпочечников, а увеличение частоты встречаемости синусовой тахикардии, появление случаев пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, изменения в минимальных и средних значениях длительности кардиоциклов (интервалы RR) – с влияниями стрессовой активации симпатических вегетативных структур.

Близость между характеристиками ЭКГ человека и мини-свиней, однотипность их реагирования на ситуацию выраженного стресса физической нагрузки позволяют считать, что сердечная деятельность мини-свиней, изучаемая по показателям ЭКГ, может быть использована для биологического моделирования состояний сердечной деятельности человека.

Список литературы

1. *КAPANADZE Г.Д.* Некоторые зоотехнические и гематологические показатели у мини-свиней светлогорской популяции // Доклады ТСХА. выпуск 279. М. 2007. С. 140-143.
2. *КAPANADZE Г.Д., АШУЕВ Ж.А.* Светлогорская популяция мини-свиней // Биомедицина, 2007. № 6. С. 71-81.
3. *КАРКИЩЕНКО В.Н., КАПАНАДЗЕ Г.Д., ДЕНЬГИНА С.Е., СТАНКОВА Н.В.* Разработка методики оценки физической выносливости лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов // Биомедицина. 2011. №1. С. 4-23.
4. *КАРКИЩЕНКО Н.Н.* Основы биомоделирования. М.: Межакадемическое издательство ВПК. 2004. 608 с.
5. *Норма в медицинской практике: Справочное пособие.* М.: МЕДпресс. 2001. 144 с.
6. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева* М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.
7. *McAnulty A., Dayan A.D., Ganderup N-C., Hasting K.L.* The Minipig in Biomedical Research. Peter CRC Press. 2012. 662 p.
8. *Bollen P.J.A., Hansen A.K., Rasmussen H.J.* The Gottingen minipig in pharmacology and toxicology // Pharmacology and toxicology. 2000. V. 80 (Suppl). P. 3-4.
9. *Davey P.* Anatomy of pig heart: comparison with normal human cardiac structure // J. of Anatomy. 2002. V. 193. № 1. P. 105-119.
10. *Eckenfels A., Shuler S.* The normal electrocardiogram of miniature swine // Arzneimittelforschung, 1988. V. 38. P. 253-259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370073>
11. *Schuleri K.H., Boyle A.J., Centola M.* The Adult Gottingen Minipig as a Model for Chronic Heart Failure After Myocardial Infarction: Focus on Cardiovascular Imaging and Regenerative Therapies. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710749>
12. *Stuban M., Markert M., Mayer K., Trautmann T., Klumpp A., Henke J., Guth B.* Evaluation of cardiovascular and ECG parameters in the normal, freely moving Gottingen minipig. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434212>

Parameters of cardio activity according to ECG mini-pigs in a stress-induced tachycardia conditions

E.B. Shustov, G.D. Kapanadze, V.N. Karkishchenko, A.O. Revyakin,
N.V. Stankova, A.E. Kim

A comparison of ECG parameters of mini-pigs cardiac works under normal conditional of stay in the laboratory and in stress-induced tachycardia exercise. It is shown that the reconstruction of the heart mini-pigs in stress-induced tachycardia is not fundamentally different from that in humans tuning that allows us to consider a mini-pigs adequate biological model to assess the effects of pharmacological agents on the heart during various modeling studies of short-term pathological processes.

Key words: ECG, mini-pigs, stress-induced tachycardia, the biological model, the extreme state.