

УДК 612.015.3

Самойленко Т.В., Маркеева С.С., Кузнецов С.В.*

**ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАбельНОСТИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФТОРАЦЕТАМИДОМ**

(Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан; *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия)

Острое отравление фторацетамидом, блокатором цикла трикарбоновых кислот, приводит к выраженным нарушениям в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. После кратковременного усиления роли гуморально-метаболической и симпатической активности отмечено постепенное устойчивое преобладание парасимпатических влияний на вариабельность сердечного ритма.

Вопросы, связанные с изучением взаимосвязи метаболизма и функциональной активности возбудимых структур, обусловленной их способностью к авторитмичности, на сегодняшний день нельзя отнести к основательно изученным. Пик интереса к таким исследованиям пришелся на 50-70-е годы 20 века, но затем постепенно число работ уменьшилось, хотя исчерпывающих ответов на поставленные вопросы найдено так и не было. Вместе с тем, полученные тогда результаты [1, 2] представляют большой интерес для раскрытия механизмов эндогенного возбуждения и процессов их регуляции. Было показано, что торможение пентозного цикла сопровождается усилением функциональной активности изучаемых возбудимых структур [3]. Поскольку катаболизм глюкозы в живой клетке может осуществляться по двум основным путям - прямого окисления (пентозный цикл) и анаэробного гликолиза с последующим поступлением пировиноградной кислоты в цикл трикарбоновых кислот, то определенный интерес представляют работы с использованием ингибиторов цикла Кребса [4]. К числу которых, вызывающих постепенное развитие ишемических поражений, относятся фторсодержащие органические соединения. Наиболее известным из них является фторацетат (ФА). ФА относится к высокотоксичным веществам, характерным признаком действия которых является длительный латентный период, имеющийся даже при отравлении летальными дозами. Механизм токсического действия ФА широко известен под названием "летальный синтез" [5], суть которого заключается в превращении в клетках организма нетоксичного самого по себе ФА в токсичный фторцитрат. Главными причинами гибели организма считаются внутриклеточный дисбаланс ионов, осмотический дисбаланс и дефицит АТФ вследствие блокады аконитазы [6]. В результате происходит накопление цитрата в тканях и плазме организма, истощение энергетических запасов и наступает смерть. Влияние ФА на физиолого-биохимический и функциональный статус клеток, органов и тканей напрямую связано с уровнем окислительного метаболизма. Имеется ряд веществ, метаболизм которых в организме протекает с образованием в качестве промежуточного продукта ФА. Представителем этой группы веществ является фторацетамид (ФАА). ФАА превращается в организме во ФА при помощи ФОС-чувствительной амидазы [7]. Целью настоящего исследования было изучение влияния ФАА на параметры ВСР и внешнего дыхания у крыс линии Вистар.

Материалы и методы

Анализ ВСР - это метод клинической неспецифической диагностики патологии сердечно-сосудистой системы, в частотной области применяется в первую очередь для выявления и оценки периодических составляющих сердечного ритма. Неравномерная выборка кардиоинтервалов при помощи методов передискретизации и интерполяции преобразуется в эквивалентную численную последовательность с равномерной выборкой, к которой применяются математические методы спектрального анализа (преобразование Фурье). В результате осуществляется переход к анализу ВСР в частотной области. В зависимости от выраженности дыхательных и не дыхательных периодических составляющих соответственно изменяется и характер спектра [8]. В отличие от человека, для крыс нет общепринятой системы деления на частотные диапазоны ВСР. На основе литературных и экспериментальных данных, полученных ранее в лаборатории развития нервной деятельности животных в онтогенезе (г. Санкт-Петербург) [9,10] весь частотный диапазон кардиоинтервалов разделили следующим образом. Волновые колебания синусового ритма сердца с частотой 0,8-2,5 Гц принято считать высокочастотной составляющей (HF), физиологически связанной с парасимпатическим влиянием на сердечный ритм. Частоты в пределах 0,8-0,3 Гц являются низкочастотной составляющей (LF), преимущественно связанной с симпатическим фактором (активностью вазомоторного центра), частоты менее 0,3 Гц (VLF) - с гуморально-метаболическими воздействиями на ССС. При этом физиология последних считается еще недостаточно изученной, хотя предполагается их обусловленность надсегментарными церебральными влияниями [7].

У крыс осуществляли одновременную регистрацию ЭКГ (игольчатые электроды, II стандартное отведение и ЧДД). Для снятия показаний ЧДД у взрослых крыс использовали пьезокерамический датчик, устанавливаемый у нижнего края грудной клетки животного и подключенный к усилителю биопотенциалов ИУ-40 (производство ЭПМ НИИЭМ РАН).

ЭКГ регистрировали при полосе пропускания от 0,5 до 30 Гц, ЧДД – от 0,15 до 30 Гц. Частота дискретизации исследуемых сигналов экспериментов составляла 1 мс, эпоха анализа – 30-40 минут. Осуществляли визуальное наблюдение исследуемых сигналов и их запись в файл для дальнейшего анализа. Для регистрации использовали АЦП Е14-440 (фирма L-Card, Россия) с использованием программного обеспечения Powergraph 3.3.8. Спектральный анализ ЭКГ (32768 точки) осуществляли по алгоритму быстрого преобразования Фурье с использованием окна Уолша (Welch). Проверку наиболее значимых показателей осуществляли, используя стандартные программы для статистического анализа научных данных. Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

В ходе исследования было проведено несколько дискретных обследований в различные сроки после инъекции ФАА. Препарат вводили подкожно в дозе 25 мг/кг (ЛД₅₀). Эксперименты были проведены на крысах, находящихся под лёгким уретановым наркозом (1-1,2 г/кг). Уретан вводили за 15 минут до начала инструментального исследования. Введение уретана перед 3-м часом интоксикации крысам не проводилось. Необходимость применения легкого наркоза была связана с трудностью проведения 10-х минутной записи ЭКГ, лишенной артефактов, у бодрствующих крыс.

Обследуемая группа состояла из 10 животных линии Вистар весом 102,8±14,8 г. Для регистрации физиологических показателей крыс помещали в специальный станок, ограничивающий их подвижность. Регистрацию проводили до введения препарата, через 3 и 24 часа после начала интоксикации, а также через 2, 3 и 4 суток.

Результаты и обсуждение

К 3-му часу после инъекции препарата резко возрастает общая мощность спектра низкочастотных колебаний сердечного ритма. При этом вагосимпатический баланс значимо не изменяется. Наблюдается повышение доли нервных механизмов регуляции сердечного ритма за счет снижения гуморально-метаболических влияний. Дисбаланс сопровождается незначительным падением ЧСС и увеличением ЧДД (таб.). Происходит «развал» дыхания (рис.б(2)), оно становится нерегулярным, с периодами тахикардии и высокоамплитудными судорожными вдохами. Кроме того, отмечены случаи рассогласования диафрагмальных и межреберных мышц. Подобные эффекты наблюдались и при отравлениях другими дозами ФАА [4].

Спустя 24 часа у отравленных крыс наблюдается значительное снижение уровня парасимпатических влияний и усиление адренергических. Значение коэффициента LF/HF увеличивается более чем на 300%. Возрастает роль гуморально-метаболических факторов. Все это происходит на фоне дальнейшего роста общей мощности спектра. У животных развивается выраженная брадикардия и снижение ЧДД.

Таблица - Анализ дыхания и вариабельности сердечного ритма крыс во временной и частотной областях

Показатели	Сроки обследования					
	Интактные		3 часа		24 часа	
	Значение	Сдвиг, %	Значение	Сдвиг, %	Значение	Сдвиг, %
ЧСС, сок/мин	520,5±11,1	-	501,2±19,1	-3,7	204,5±68,8***	-60,7
Значение VLF, мс	2,475E-5±4,881E-6	28,2	3,13003E-5±1,51141E-5	15,4	0,00221±0,00123	35,0
Значение LF, мс	1,69E-5±3,036E-6	19,2	4,655E-5±2,364E-5	23,0	0,003±0,001*	43,6
Значение HF, мс	4,629E-5±7,996E-6	52,7	1,249E-4±6,229E-5**	61,6	0,001±4,0986E-4**	21,4
Значение T ₀ , мс	8,790E-5±1,556E-5	-	2,028E-4±9,018E-5	+130,3	0,006±0,003*	+7079,0
LF/HF, усл.ед.	0,358±0,032	-	0,359±0,062	+0,27	1,583±0,428**	+342,6
HF/T ₀ , усл.ед.	0,477±0,060	-	0,608±0,0393	+27,5	0,297±0,054*	-37,8
Частота дыхания, в мин	125,2±4,7	-	142,7±13,4	+14,0	80,4±4,4***	-35,7

Показатели	Сроки обследования					
	2-е суток		3-е суток		4-е сутки	
	Значение	Сдвиг, %	Значение	Сдвиг, %	Значение	Сдвиг, %
ЧСС, сок/мин	511,7	-1,7	504,1	-3,1	502,6	-3,4
Значение VLF, мс	2,634E-5	39,0	3,066E-5	42,6	2,946E-5	44,7
Значение LF, мс	1,158E-5	17,2	1,118E-5	15,5	8,699E-6	13,2
Значение HF, мс	2,959E-5	43,8	3,014E-5	41,9	2,769E-5	42,0
Значение T ₀ , мс	6,751E-5	-23,2	7,198E-5	-18,1	6,585E-5	-25,1
LF / HF, усл.ед.	0,39135	+9,4	0,371	-3,7	0,314	-12,1
HF / T ₀ , усл.ед.	0,439	-8,1	0,419	-12,2	0,421	-11,8
Частота дыхания / в мин	114,2±0,0	-8,8	107,7±0,0	-24,6	102,4±0,0	-18,2

Примечание - Значения сдвигов (%) для показателей VLF, LF, HF даны по отношению к значению T₀ данного периода обследования. Для остальных показателей сдвиг вычислялся по отношению к величине контрольного значения. Достоверность различий при уровне значимости: * - p<0,05; ** - p<0,01; ***- p<0,001

Визуальный анализ кривых мощности спектра ЭКГ свидетельствует о наличии нарушений нормальных соотношений параметров исследуемых частотных диапазонов в первые сутки после введения ФАА. Наряду с нарастанием общей мощности спектра наблюдается отсутствие выраженных пиков (рис.а).

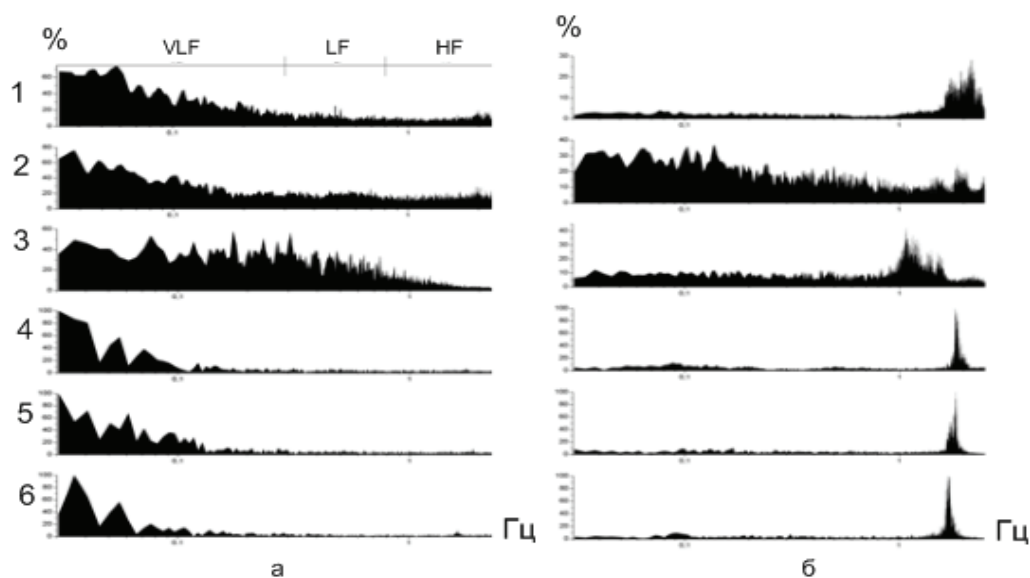


Рисунок - Изменение усредненной нормированной мощности спектра ЭКГ (а) и дыхания (б) у крыс в норме (1) и в различные сроки после введения ФАА: через 3 часа (2), через 1-е сутки (3), 2-е (4), 3-е (5) и 4-е сутки (6).

Примечание: Шкала ординат – нормированная мощность спектра, где максимальное значение спектра принимается за 100%, а остальные значения рассчитываются как процент от максимума (%).

Шкала абсцисс – частота (представлена в логарифмическом виде (Log_{10}), Гц).

Начиная со вторых суток интоксикации, у выживших животных происходит резкое снижение общей амплитуды спектра и постепенное восстановление исходных соотношений. Вагосимпатический баланс смещается в сторону доминирования парасимпатических влияний. Это смещение обусловлено значительным падением доли симпатических влияний, при этом на более высоком уровне продолжает поддерживаться вклад гуморально-метаболических факторов. ЧСС и особенно ЧДД не достигают исходного уровня (табл.). Происходящие изменения могут быть обусловлены постепенным истощением депо катехоламинов вследствие нарушения работы центральных катехоламинергических систем и нарушением секреции катехоламинов надпочечниками. По данным литературы, на основании проведенного фармакологического анализа в исследованиях на собаках было показано, что после введения фторацетата натрия (препарата, сходного по действию с ФАА) изменения системных, легочных и коронарных гемодинамических параметров не опосредованы автономной нервной системой и адренергическими нейромедиаторами [11]. Это частично согласуется с нашими результатами (усиление гуморальных влияний).

Сопоставление результатов настоящего исследования с ранее полученными данными [4] выявило существенные дозо-зависимые различия в работе механизмов регуляции сердечного ритма в первые сутки интоксикации. Основным отличием при отравлении высокой дозой ФАА является снижение уровня активации холинореактивных структур. Анализ литературы позволяет полагать, что это может быть связано с более тяжелым ишемическим поражением ЦНС, в частности, структур головного мозга крыс [12]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в зависимости от уровня экстремального воздействия одного и того же фактора, развитие патологических реакций и возникающих компенсаторных реакций может происходить с участием различных регуляторных механизмов, участвующих в обеспечении жизнедеятельности организма.

Литература

- 1 Лабори А. (Laborit H.) Регуляция обменных процессов. - М. - 1970.
- 2 Аладжалова Н.А. Медленные электрические процессы в головном мозге. - М. - 1962.
- 3 Kuznetsov S.V. The dependence of spontaneous excitation processes on metabolic activity in the early postnatal period // *J. Evol. Biochem. and Physiol.* - 1996. - V. 32. - №4. - P. 338-345.
- 4 Kuznetsov S.V. Study of ECG, parameters of external respiration and motor activity of rats of different ages during acute poisoning with fluoroacetamide // *J. Evol. Biochem. and Physiol.* - 2006. - V. 42. - №4. - P. 431-445.
- 5 Peters R.A., Wakelin R.W. Fluoroacetate poisoning: Comparison of syntetic fluorocitric acid with the enzymically synthesized fluorotricarboxylic acid // *Nature.* - 1953. - V. 171. - P. 1111-1112.
- 6 Buffa P., Guarriero-Bobyleva V., Costa-Tiozzo R. Metabolic effects of fluoroacetate poisoning in animals // *Fluoride.* - 1973. - V.6. - P.224-247.

7 Teclé B., Casida J.E. Enzymatic defluorination and metabolism of fluoroacetate, fluoroacetamide, fluoroethanol, and (-)-erythro-fluorocitrate in rats and mice examined by ¹⁹F and ¹³C NMR // *Chem. Res. Toxicol.* 1989. - V. 2. - P. 429-435.

8 Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // *Science.* - 1981. - V. 213. - №10. - P. 220-222.

9 Cerutti C., Gustin M.P., Paultre C.Z. et al. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach // *Am. J. Physiol.* 1991. - V. 261. - №4(2). - P. H867-H875.

10 Kuznetsov S.V., Goncharov N.V., Glashkina L.M. Change of parameters of functioning of the cardiovascular and respiratory systems in rats of different ages under effects of low doses of the cholinesterase inhibitor phosphaocol // *J. Evol. Biochem. and Physiol.* - 2005. - V. 41. - № 2. - P. 201-210.

11 Liang C. Metabolic control of circulation. Effects of iodoacetate and fluoroacetate // *J. Clin. Invest.* - 1977. - V. 60. - P. 61-69.

12 Goncharov N.V., Jenkins R.O., Radilov A.S. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research // *J. Appl. Toxicol.* - 2006. - V. 26. - №2. - P. 148-161.

Тұжырым

Үшкарбонды қышқыл циклының блокаторы болып табылатын фторацетамидпен қатты уланғанда жүрек-қан тамырлары мен тыныс алу жүйелерінің қызметі анық бұзылады. Гуморалды-метаболиз және симпатикалық белсенділіктің ролін қысқа уақытқа белсендіргенде жүрек ырғағының вариабелдігіне парасимпатикалық әсердің қалыптасатыны байқалды.

Summary

Acute poisoning by fluoroacetamide, which disturb the tricarboxylic acids cycle, provoke significant change of cardiovascular and respiratory systems activity. After short timed increase of a role humoral-metabolic and sympathetic activity had seen noted increase of parasympathetic influence on the heart rate variability.

УДК 594.6 (282.255.5)

Сатыбалдиева Г.К.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ, РОСТА И РАЗВИТИЯ МАССОВЫХ ВИДОВ ВОДНЫХ МОЛЛЮСКОВ р. ШУ

(Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан)

Впервые проведен анализ распределения массовых видов брюхоногих моллюсков в бассейне р. Шу. Изучены экологические особенности распространения, размножения и развития пресноводных моллюсков бассейна реки Шу. Изучена морфология кладок яиц массовых видов моллюсков. На основе анализа динамики размерно-возрастного состава популяций в вегетационный период определены сроки стадий жизненного цикла для 5 видов моллюсков.

Введение

На современном этапе развития биологической науки одной из насущных задач ее является всестороннее изучение отдельных компонентов естественных и искусственных экосистем с целью сохранения и наиболее полного использования стабильных сообществ.

Легочные моллюски являются обязательными компонентами большинства экосистем пресноводных бассейнов, встречаются в водоемах самых различных типов и широко распространены в нашей стране.

Эта группа животных взаимодействует со многими организмами, включаясь в сложные биологические цепи. Этим определяется ее существенная роль как составной части многих экосистем.

Практическое значение моллюсков весьма велико, в хозяйственной деятельности человеку постоянно приходится учитывать положительную и отрицательную роль моллюсков в природном балансе.

В ряде водоемов биомасса брюхоногих составляет до 70-80 % биомассы всех донных животных, а создаваемая ими продукция оказывается сопоставимой с продукцией рыб. Большинство брюхоногих моллюсков входят в состав как постоянный компонент в рационе многих видов рыб, в том числе имеющих важное промысловое значение, охотно поедаются утками и многими другими животными.

Являясь весомым компонентом бентоса, брюхоногие моллюски активно участвуют в процессах самоочищения вод, могут служить показателями трофики и индикаторами загрязнения водоемов.

Важность изучения брюхоногих пресноводных моллюсков обусловлена их ветеринарно-медицинской ролью как промежуточных хозяев большинства видов трематод. Многочисленные работы казахстанских паразитологов свидетельствуют о том, что с пресноводными моллюсками связан целый ряд патогенных форм трематод, вызывающих описторхоз человека, фасциолез и ориентобильхарциоз крупного рогатого скота, эхиностоматоз, нотокотилез водоплавающих птиц, сангвиникоз рыб и т.д.