

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КРОЛИКОВ

*Ратиани Л. Р., Дгебуадзе М. А., Инцкирвели Н. А.,
Ормоцадзе Г. Л., Надареишвили Д. К.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

*Corresponding author: illusion_ia2001@yahoo.com

Abstract

SOME ASPECTS OF QUANTITATIVE ASSESSMENT AND PHYSIOLOGICAL INTERPRETATION OF RESULTS OF SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN RABBITS

Background: There is an assumption that the intensity of the control action of the autonomic nervous system (ANS) on a cardiac pacemaker is a function of the gradient of heart rate (HR), and is not proportional to it. The purpose of this study was to estimate the adequacy of the characteristics of the state of ANS according to the results of spectral analysis of cardiorythmical characteristics and identify the general principles of the physiological interpretation of the results.

Material and methods: Frequency spectrums of the dynamic series of changes of cardiac intervals for two groups of 78 Chinchila rabbits were studied: in the first group of animals were included rabbits with predominance of vagal mechanisms of regulation of heart rate ("vago-tonics"), and in the second group – rabbits with a predominance of sympathetic mechanisms of regulation of heart rate ("sympathicotonics").

Results: It was shown that, under this approach, as the total power density spectrum (TP), and the total power in the high frequency (HF) and low-frequency (LF) regions of the spectrum from "vago-tonics", significantly higher than from "sympathicotonics". However, if in "vago-tonics" LF, on average, higher than HF, in "sympathicotonic" rabbits, conversely, HF higher than LF. It is reviewed the theoretical basis for the physiological interpretation of the results.

Conclusions: It is suggested that if the high-frequency components of the spectral decomposition of changes of a cardiac intervals are adequate markers of vagal tone, the LF, likely characterizes the value, which is in an inverse proportion to the degree of tension of the sympathetic division of the ANS at a given parasympathetic tone.

Key words: heart rate variability, spectral analysis, autonomic nervous system.

Актуальность

В настоящее время в качестве одного из маркеров тонуса автономной нервной системы (АНС) рассматривается вариабельность сердечного ритма (ВСР), частотные составляющие которого выявляются с применением дискретного преобразования Фурье. Амплитуды Фурье разложения соответствующих частотных диапазонов, как предполагают, отражают интенсивности управляющего воздействия различных отделов АНС на водитель сердечного ритма [1, 2, 3, 4, 5]. Такой подход априори подразумевает, что сила интегрального воздействия АНС на водитель сердечного ритма пропорциональна частоте сердечных сокращений или, если провести аналогию с механическим движением – сила пропорциональна скорости. Этот частный случай, справедлив лишь для линейных электрических цепей и некоторых задач гидро- и аэродинамики вязких сред. В общем случае сила воздействия должна быть пропорциональна ускорению. В ритмокардиологической интерпретации это должно соответствовать изменениям значений кардиоинтервалов при каждой последующей систоле.

В случае справедливости данного предположения амплитуды спектрального разложения не должны быть адекватными характеристиками воздействия АНС на пейсмейкер, так как в этом случае низкочастотные составляющие будут намного завышены, а высокочастотные составляющие – занижены. Это может внести значительные искажения в интерпретации результатов и классификации состояний АНС по спектрам R-R интервалограмм. С этим мы столкнулись при сравнении результатов спектрального анализа ВСР крыс, морских свинок, щенков и кроликов как в условиях физиологической нормы и применения функциональных и фармакологических тестов, так и при моделировании различных патологических процессов и нембуталовом наркозе [6, 7].

С целью оценки степени адекватности характеристик состояния АНС по результатам спек-

трального анализа ритмокардиологических характеристик и выявления общих принципов физиологической интерпретации результатов, в данной работе представлены результаты сравнительного анализа спектров изменений кардиоинтервалов (СИК) для двух групп кроликов, с различным исходным нейровегетативным статусом [7].

Материал и методы

Экспериментальные животные. Опыты были проведены на 78 кроликах самцах породы Шиншилла массой тела 2.5-3.0 кг. В течение месяца до начала серийных опытов животные приучались к пребыванию в клетке из оргстекла, где проводилась регистрация необходимых физиологических параметров (ЭКГ, частота и глубина дыхания, температура тела и т.д.). Результаты этих наблюдений использовались для предварительной группировки животных по комплексу параметров ВСР, отражающему общий нейровегетативный статус. Такая процедура необходима в связи с тем, что популяция использованной нами породы кроликов, также как и популяции других видов животных, в том числе одной и той же генетической линии, не является однородной по нейровегетативному статусу: среди них отчетливо выделяются животные с превалированием вагусных («ваготоники») или симпатических («симпатикотоники») механизмов регуляции сердечного ритма [7].

Измерение и запись R-R интервалов. Регистрацию ЭКГ и его производных проводили на Мингографе (Syemens-Elema) с помощью миниатюрных прекардиальных электродов, которые фиксировались на коже и не ограничивали животных в свободном выборе позы в клетке. Накопление и запоминание значений реальной последовательности нужного количества R-R интервалов, производились в on line режиме. Для этого использовалась компьютеризированная система оригинальной аппаратной и программной реализаций – «ГУРИ-99» [8, 9]. Точность аппаратного измерения R-R интервалов колебалась в пределах 20-25 мкс, а программного – в пределах 30-40 мкс.

Частотный анализ приращении кардиоинтервалов. Первичный материал, полученный в on-line режиме в виде нескольких дубликатов записей последовательностей R-R интервалов обрабатывался в off-line режиме и подвергался двум типам обработки – расчету принятых в ритмокардиологии спектральных и временных параметров. При спектральном анализе полученные данные обрабатывались в два этапа: 1) – классический авторегрессионный анализ и быстрое преобразование Фурье и 2) – многомерный статистический анализ спектральных параметров ВСР. Для любой записи обрабатывались серии по 500 R-R интервалов.

Изменения кардиоинтервалов вычисляли по формуле $t_n = (T_n - T_{n-1})$, где T_n – длительность кардиоцикла с номером n , а t_n – его приращение или уменьшение.

Как известно в вариабельности сердечного ритма вносит вклад и стохастическая составляющая [10]. Для его выявления пользовались эмпирическим путем. Рассмотрим последовательность произвольной, нормально распределенной случайной величины $x = \{x_i\}_{i=1}^N$, которую можно получить с применением генератора случайных чисел. Для простоты изложения положим, среднее значение $x_m = 0$, а стандартное отклонение $\text{std}(x) = 1$. образуем из данной последовательности численный ряд, каждый член которого равен $Y_i = (x_{i+1} - x_i)$.

На рис.1 представлена скаттертграмма, на оси абсцисс которого отложены значения $\{Y_i\}_{i=1}^{N-2}$, а на оси координат $\{Y_i\}_{i=2}^{N-1}$. Очевидно, что эти последовательности коррелируют (коэффициент регрессии $k = -0.5$, коэффициент корреляций $r = -0.5$, $p < 0.05$, $N = 500$).

Из вышеизложенного следует, что если $x = \{x_i\}_{i=1}^N$ последовательность нормально распределенная случайная величина, то вслед за значительным отклонением значения случайной величины от своей средней величины, с большей вероятностью следует его малое отклонение. Следовательно, чем больше величина текущего отклонения, тем меньше значение последующего отклонения. Этот постулат имеет строгое математическое доказательство, но не является задачей данной работы.

На рис.2 представлена типичная скаттертграмма приращений кардиоинтервалов (t_n), которое четко указывает на наличие стохастической составляющей в вариационном ряде кардиоин-

тервалов; здесь же следует отметить, что операция дифференцирования увеличивает дисперсию стохастической составляющей, если стандартное отклонение для случайной последовательности равно единице $STD(X)=1$, то $STD(Y)=1.35$, поэтому представляется необходимой выравнивание эмпирического ряда кардиоинтервалов. На данном этапе исследований применяли наиболее простой способ сглаживания – метод простой скользящей средней по двум соседним значениям эмпирического ряда

$$t_n = (t_n + t_{n+1})/2.$$

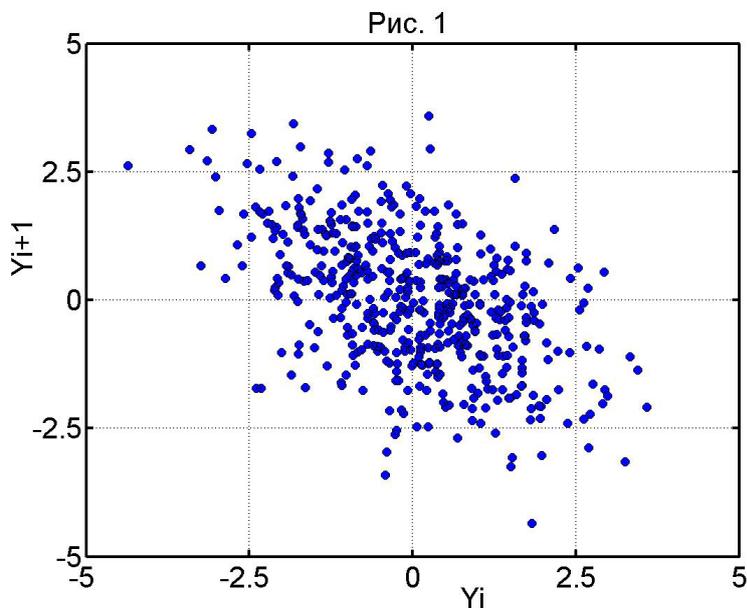


Рис. 1. Скаттерграмма, на оси абсцисс которого отложены значения $\{Y_i\}_{i=1}^{N-2}$, а на оси координат $\{Y_i\}_{i=2}^{N-1}$.

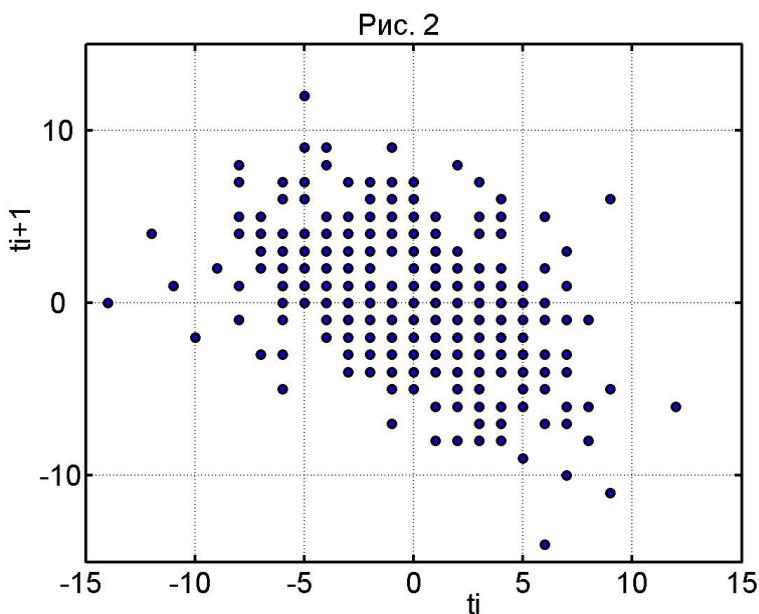


Рис. 2. Типичная скаттерграмма приращений кардиоинтервалов (t_n).

Частотные спектры приращений длительностей кардиоинтервалов получали авторегрессионным методом Уэлша.

Весь комплекс математического анализа проводился с использованием стандартных и специальных программ, разработанных в операционных средах «MATLAB-6» и «STATISTICA-6».

Результаты и обсуждение

Смысл предложенного подхода легко можно понять, если воспользуемся аналогией с вращательным движением. Закон вращательного движения записывается в виде $d\mathbf{L}(t)/dt=\mathbf{M}(t)$ [11]. Здесь $\mathbf{L}=\mathbf{I}*\mathbf{w}$ момент количества движения, которое можно ассоциировать с импульсом, \mathbf{I} -момент инерции (при прямолинейном движении соответствует массе). Его можно ассоциировать с инерционностью АНС, включая инерционность реакции пейспекера, \mathbf{w} – частота вращения, или частота сердцебиений, а \mathbf{M} момент силы, или сила регуляторного воздействия. Принимая $\mathbf{I}=\mathbf{const}$ для конкретного объекта получаем – $\mathbf{I}*\mathbf{dw}(t)/dt=\mathbf{M}(t)$, т.э. сила суммарных воздействий АНС на водитель сердечного ритма пропорциональна скорости изменения частоты сердцебиений. Учитывая, что $\mathbf{M}(t)$ является суперпозицией двух сил – ускоряющей (симпатитическое воздействие) и замедляющей (вагусное воздействие), спектральное разложение $\mathbf{M}(t)$ можно записать в следующем виде:

$$M(t) = \sum_{i=1}^N Si * \exp(i * Wi * t) + \sum_{i=1}^N Vi * \exp(i * Wi * t) \quad (1)$$

В данном выражении Si и Vi соответствуют комплексным амплитудам Wi частотных компонент силы симпатического и парасимпатического воздействия на водитель ритма сердца. Учитывая, что симпатическое воздействие значительно инерционно по сравнению с вагусным воздействием, то после определенного значения $k < N$, коэффициенты Si обращаются в нуль. По этому

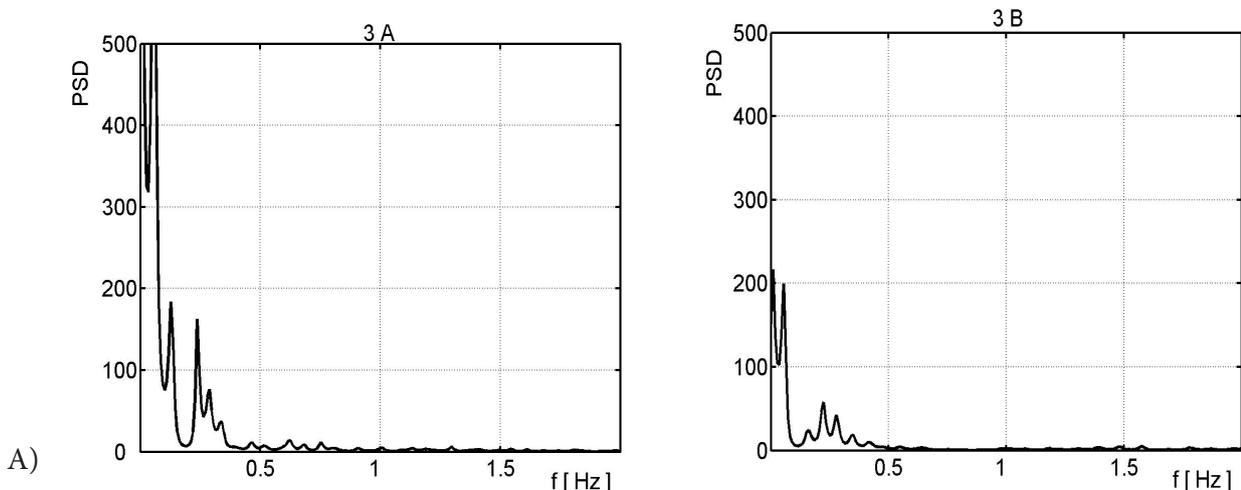
$$Mv(t) = \sum_{i=k}^N Vi * \exp(i * Wi * t) \quad (2)$$

Следовательно высокочастотные составляющие спектрального разложения изменений кардиоинтервалов характеризуют силу вагусного воздействия, или вагусный тонус. При этом суммарное значение коэффициентов $V=\sum Vi$ характеризует общий вагусный тонус, а амплитуды Vi – монохроматичность и глубину дыхания.

Для выяснения природы низкочастотной составляющей $M(t)$

$$Ms(t) = \sum_{i=1}^K Si * \exp(i * Wi * t) \quad (3)$$

проанализируем частотные спектры приращений кардиоинтервалов у кроликов ваготоников (рис. 3А, 3С) и симпатикотоников (рис. 3В, 3D). Как видно из представленных графиков суммарные мощности спектра, как в низкочастотной, так и в высокочастотной областей спектра у ваготоников достоверно выше, чем у симпатикотоников. При этом отношения суммарных мощностей низкочастотных и высокочастотных составляющих спектра, у “ваготоников” достовер-



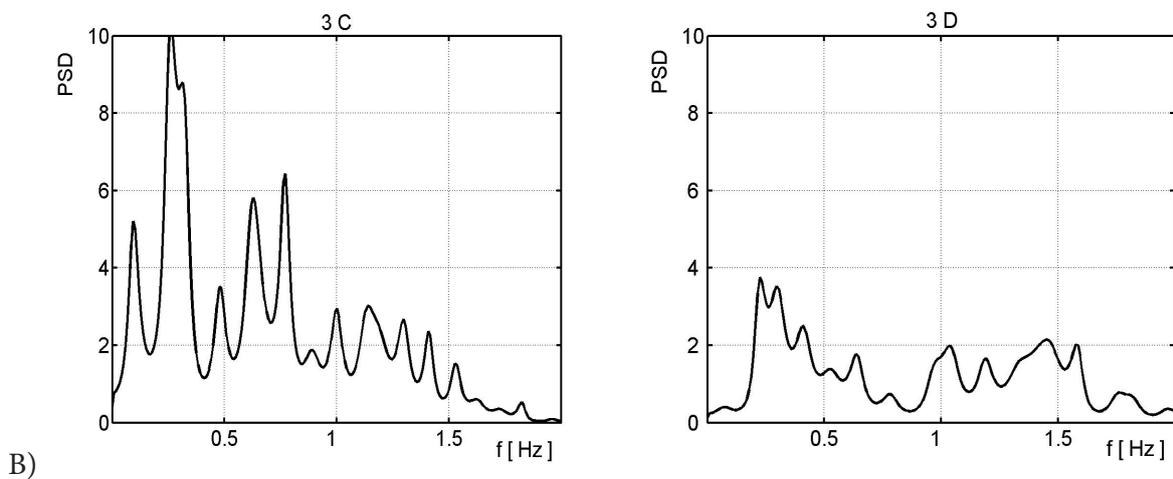


Рис. 3. Типичные амплитудно – частотные спектры R-R интервалов и изменений кардиоинтервалов у кроликов «ваготоников» (3А, 3С) и у кроликов «симпатикотоников» (3В, 3D) в условиях физиологической нормы.

но выше (Рис. 4 А), чем у “симпатикотоников” (Рис. 4В). С позиций этого факта не представляется возможным интерпретация низкочастотной составляющей, как показателя симпатического тонуса, или параметра находящегося в прямопропорциональной зависимости от него. Наиболее вероятным представляется рассмотрение низкочастотной составляющей спектра в качестве показателя адапционных ресурсов симпатического отдела АНС при данном парасимпатическом тонусе, находящегося в обратной зависимости от степени его напряжения. С этих позиций кроликов “ваготоников” можно отнести к субпопуляции животных имеющих хотя и высокий вагусный тонус, но обладающих и высоким адапционным ресурсом симпатического отдела АНС, обеспечивающей в целом их высокую устойчивость к неблагоприятным для организма внешним воздействиям, тогда как кроликов “симпатикотоников” – к популяций животных имеющих, сравнительно низкий вагусный тонус, но и отличающихся относительно высокой степенью напряжения симпатического отдела АНС, функционирующего вблизи своего предельного значения. В конечном итоге это и является обуславливающей причиной низкой лабильности их АНС.

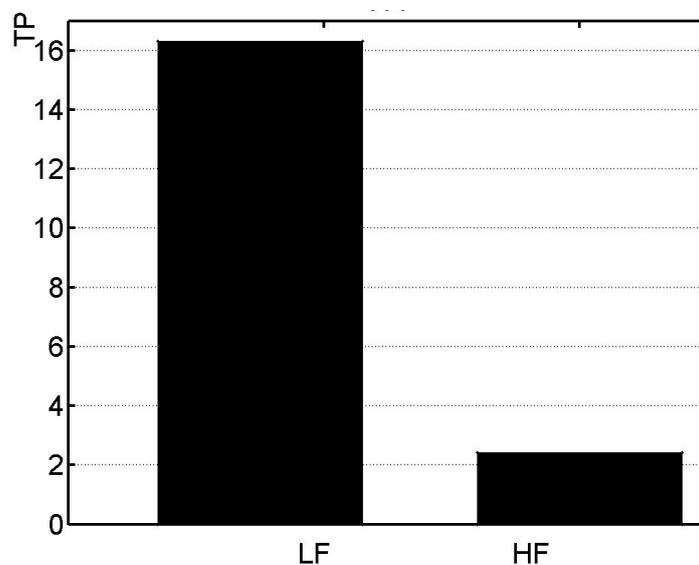


Рис. 4А. Отношения суммарных мощностей низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) составляющих спектра у кроликов “ваготоников”.

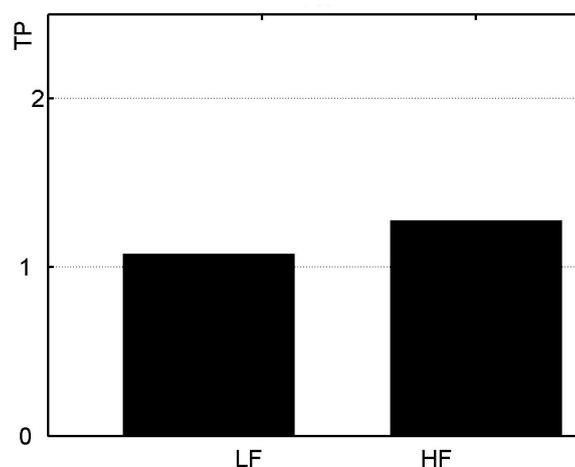


Рис. 4В. Отношения суммарных мощностей низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) составляющих спектра у кроликов “симпатикотоников”.

Выводы

В заключение следует отметить, что, хотя правомерность применения рассмотренного формализма к АНС следует еще экспериментально доказать, очевидна и перспективность дальнейших исследований в этом направлении. В случае его адекватности получаем простой, с точки зрения интерпретации, метод количественного определения функционального состояния АНС, и тем самым, неинвазивный и оперативный критерий оценки нейровегетативных коррелятов тяжести различных патологических процессов, эффективности лечения и прогнозирования последствий.

Литература

1. Porges S. W. Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. / S.W. Porges // **Psychophysiology** . – 1995. – V. 32, N4. – P. 301-318.
2. Richter A. Characteristics of heart rate fluctuations and respiratory movements during orienting, passive avoidance and flight-fight behaviour in rabbits / A. Richter, N. P. Schumann, U. Zwiener // *Int. J. Psychophysiol.* – 1990. – V. 10, N 1. – P. 75-83.
3. Frey B. Heart rate variability in isolated rabbit hearts / B. Frey, G. Heger, C. Mayer et al // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1996. – V. 19, N 11(Pt 2). – P. 1882-1885.
4. Бреус Т. К. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды / Т. К. Бреус, С. М. Чибисов, Р. М. Баевский, К. В. Шебзухов // М.: Полиграфсервис. – 2002. – 204с.
5. Magagnin V. Heart Rate Variability and Respiratory Sinus Arrhythmia Assessment of Affective States by Bivariate Autoregressive Spectral Analysis / V. Magagnin, M. Mauri, P. Cipresso et al // *Comput. Cardiol.* – 2010. – Vol. 37, N 3. – с. 145–148.
6. Надареишвили К. Динамика изменений сердечного ритма наркотизированных крыс при воздействии суперлетальных доз ионизирующей радиации / К. Надареишвили, Р. Гветадзе, Г. Ормоцадзе и др. // *Радиационные исследования.* – 1994. – Т. 7. – С. 5-34.
7. Nadareishvili K. Comparative Study of Heart Rate Variability (HRV) in Naturally Aggressive and Nonaggressive Rats / K. Nadareishvili, I. Meskhishvili, D. Kakhiani, G. Ormotsadze // *Bulletin of the Georgian Academy of Sciences.* – 2000. – V. 162, N3. – P. 529-532.
8. Meskhishvili I. Heart Rate Variability in Male Waking Chinchilla Rabbits / I. Meskhishvili, D. Kakhiani, G. Onoprishvili et al // *Bulletin of the Georgian Academy of Sciences “Moambe”.* – 1999. – Т. 160, N 3. – С. 536-539.
9. Kakhiani D. Action Of Signal X-Irradiation In Lethal Dose (9 Gy) On Heart Rate Variability In Male Chinchilla Rabbits / D. Kakhiani // *Radiation Studies.* – 2000. – Vol. 9, P. 152-160.
10. Peng C. K. Fractal mechanisms and heart rate dynamics / C. K. Peng, S. Havlin, J. M. Hausdorff et al // *Journal on Electrocardiology.* – 1996. – Vol. 28 (suppl). – P. 59-64.
11. Фейнман Р. Фейнмановские лекции по физике / Р. Фейнман, Р. Лейтон, М. Сендс. – М.: Изд-во Мир, 1976 – 495 с.