

გულის შეკუმშვის სიხშირის ცვლილებები 12-13 კვირის ცურვით დატვირთულ თეთრ ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში

ნიკოლოზ ვაჩაძე¹, რამაზ ხეცურიანი², მარინა ფაილოძე³, რამაზ ჩიხლაძე⁴, ნინო ფრუიძე-ლიპარტელიანი⁵

¹ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტის ასისტენტ-პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი ⁴მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი ⁵ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 12-13 კვირის ვირთაგვებში 6 კვირიანი დოზირებული ცურვით დატვირთვის პირობებში გულის შეკუმშვის სიხშირის განსაზღვრა. ზოგადად, ვირთაგვას ცურვით დატვირთვა მიჩნეულია კარდიოლოგიური პარამეტრების და გულის ადაპტაციური შესაძლებლობების შესწავლის ერთ-ერთ საუკეთესო მეთოდად. ჩვენ საკუთარი კვლევის ფარგლებში უზრუნველყავით მამრობითი სქესის 12-13 კვირის ვირთაგვების დოზირებული ცურვითი დატვირთვა 4 და 6 კვირების მანძილზე, ყოველი კვირის ბოლოს ვსწავლობდით ვირთაგვას ელექტროკარდიოგრაფულ მონაცემებს რათა შეგვეფასებინა შეკუმშვის სიხშირის ცვლილებათა დინამიკა საკვლევ ჯგუფებში. ვირთაგვები დავყავით 3 ჯგუფად: 1) საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც არ იღებდა დატვირთვას (n=6); 2) პირველი საკვლევ ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 30წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 4 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 3%-ს (n=6). 3) მეორე საკვლევ ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 60წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 6 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 4%-ს (n=6).

გულის შეკუმშვათა მკვეთრი ცვლილებები დაფიქსირდა მხოლოდ საკვლევ ვირთაგვებში (დატვირთვა 30 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 3% ტვირთით ან დატვირთვა 60 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 4% ტვირთით). ვირთაგვათა უმრავლესობაში ინიციალურ ტაქიკარდიას მოსდევდა ხანგრძლივი ბრადიკარდია. აღნიშნული კვლევა შეიძლება ჩაითვალოს კიდევ ერთ წინ გადადგმულ ნაბიჯად დატვირთვის ფონზე აღმოცენებული

რითმისა და სიხშირის პათოლოგიური ცვლილებების პათოგენეზური მექანიზმების კვლევის საქმეში.

საძიებო სიტყვები: ვირთაგვა, ბრადიკარდია, ცურვით დატვირთვა, გული, ვაგუსი

შესავალი

სხვადასხვა სტიმულზე საპასუხოდ გული იძენს უნარს, რომ სხვა ადაპტაციურ მექანიზმებთან ერთად დამაზიანებელ ფაქტორზე პასუხის ფორმირებისთვის გამოიყენოს შეკუმშვის სიხშირის ცვლილებები. შეკუმშვის როგორც ძალა ასევე სიხშირე იცვლება არა მხოლოდ პათოლოგიურ (სარქვლოვანი მანკები, კარდიომიოპათიები და ა.შ.), არამედ ფიზიოლოგიურ გამღიზიანებლებზე საპასუხოდ (მაგ. დოზირებული დატვირთვა ფიზიკური ვარჯიშით) (1,2,3,4). ბოლომდე გარკვეული არ არის რითმის ცვლილების მოლეკულური საფუძვლები, ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომბინაციურ როლს (7-13). ვირთაგვას დოზირებული ხანგრძლივი ფიზიკური დატვირთვა იწვევს ისეთი კარდიოლოგიური პარამეტრების ცვლილებას, როგორებიცაა: გულისცემის სიხშირე, გულის წუთმოცულობა, მარცხენა პარკუჭის წონა და მოცულობა, პარკუჭის კედლის სისქე (11-16). ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ადაპტაციის განვითარება დამოკიდებულია დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობასა და სიხშირეზე (13). ცურვით დატვირთვა მიჩნეულია კარდიოლოგიური პარამეტრების ცვლილებათა საუკეთესო ფიზიოლოგიურ ტრიგერად ვირთაგვებში (10,11). ჩვენ საკუთარი კვლევის ფარგლებში უზრუნველყავით მამრობითი სქესის 12-13 კვირის ვირთაგვების დოზირებული ცურვითი დატვირთვა 4 და 6 კვირების მანძილზე (საკვლევი ჯგუფების შესაბამისად) და ყოველი კვირის ბოლოს ვახორციელებდით ვირთაგვათა ელექტროკარდიოგრაფულ მონიტორინგს.

მასალა და მეთოდები

საკვლევ მასალად შევარჩიეთ 12-13 კვირის მამრობითი სქესის ვირთაგვები ($n=18$), რომელთათვისაც უზრუნველყოფილი იყო შენახვის სტანდარტული პირობები (12 საათიანი განათება, 22 გრადუსი ტემპერატურა, კვება სპეციალური დიეტის მიხედვით (16,17) და თავისუფალი წვდომა წყალზე). დატვირთვა ხორციელდებოდა ვირთაგვას ცირკადული რითმის სიბნელის ფაზაში (ჩვენი კვლევის შემთხვევაში 07:00-19:00 პერიოდი). ვირთაგვები დავყავით 2 ჯგუფად: 1) საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც არ იღებდა დატვირთვას ($n=6$); 2) პირველი საკვლევი ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 30წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 4 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 3%-ს ($n=6$). 3) მეორე საკვლევი ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 60წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 6 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 4%-ს ($n=6$). ვირთაგვებზე ჩატარებული ყველა მანიპულაცია განხორციელდა საერთაშორისოდ აღიარებული გაიდლაინებისა და ეთიკის ნორმების სრული

დაცვით (19-22). ყველა ვირთაგვას აწონვა ხდებოდა კვირაში ერთხელ, რათა სწორად შეფასებულიყო წონის კლება ან მატება და განსაზღვრულიყო ტვირთის სიდიდე, რომელიც უნდა დამაგრებელიყო ცურვის დროს ვირთაგვას კუდზე (წონის 3% ან 4%). საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები კვირაში 3-ჯერ თავსდებოდნენ საცურაო აპარატში, რათა გარემო მიმსგავსებულიყო საკვლევი ვირთაგვებისთვის განკუთვნილ სივრცეს. ყოველი კვირის ბოლოს ვირთაგვათა ელექტროკარდიოგრაფული კვლევის საერთაშორისო გაიდლაინის შესაბამისად ხორციელდებოდა ეკგ მონიტორინგი ექსპერიმენტული ცხოველებისთვის განკუთვნილი მრავალარხიანი ელექტროკარდიოგრაფით.

სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები დამუშავებული იქნა სპეციალური კომპიუტერული პროგრამების გამოყენებით. კვლევაში მონაწილე სამივე ჯგუფისთვის ცალ-ცალკე დამუშავდა პარამეტრები და შემდეგ მოხდა შედეგების შედარება სტიუდენტის t ტესტის გამოყენებით.

შედეგები

კვლევაში მონაწილე ვირთაგვების საშუალო წონა შეადგენდა 250გ-ს. გულის შეკუმშვათა სიხშირის მკვეთრი ცვლილებები დაფიქსირებულ იქნა მხოლოდ საკვლევ ვირთაგვებში. (დატვირთვა 30 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 3% ტვირთით ან დატვირთვა 60 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 4% ტვირთით). საკონტროლო ჯგუფებში შემავალ ვირთაგვებში დაფიქსირდა ინიციალური ტაქიკარდია (გულის შეკუმშვათა მაქსიმალური სიხშირე: 530). მეორე კვირის ბოლოდან გამოვლინდა გულის შეკუმშვათა სიხშირის შემცირების ტენდენციისაკენ მიდრეკილება, მესამე კვირის ბოლოს, ვირთაგვათა უმრავლესობაში გულის შეკუმშვათა სიხშირე იყო ნორმის ქვედა ზღვარზე, ხოლო მეოთხე კვირის ბოლოდან ვაგუსური ჰიპერაქტივობის ფონზე ვირთაგვებს უვლინდებოდათ ბრადიკარდია. გულის შეკუმშვათ მინიმალური სიხშირე: 200

შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხანგრძლივი დატვირთვის პირობებში გულის ადაპტაციური შესაძლებლობების შესწავლა 12-13 კვირის მამრობითი სქესის ვირთაგვებში. აქცენტი გაკეთებული იყო დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობასა და სიხშირეზე. სათანადო პროტოკოლის დაცვით წარმოებულმა 4 და 6 კვირიანმა ცურვით დატვირთვამ შემთხვევათა უმრავლესობაში გამოიწვია ინიციალური ტაქიკარდიის შემდგომი ხანგრძლივი ბრადიკარდია (ცხრილი 1,2,3; სურ. 1,2,3). აღნიშნული კვლევა შეიძლება ჩაითვალოს კიდევ ერთ წინ გადადგმულ ნაბიჯად მიოკარდიუმის შეკუმშვის ძალისა და სიხშირის ცვლილებათა პათოგენეზური მექანიზმების კვლევის საქმეში.

n	I კვირა	II კვირა	III კვირა	IV კვირა	V კვირა	VI კვირა
1	490	427	434	413	402	417
2	495	433	440	426	412	408
3	498	411	407	418	409	410
4	503	448	454	411	416	403
5	492	436	441	412	431	420
6	509	465	434	407	438	426

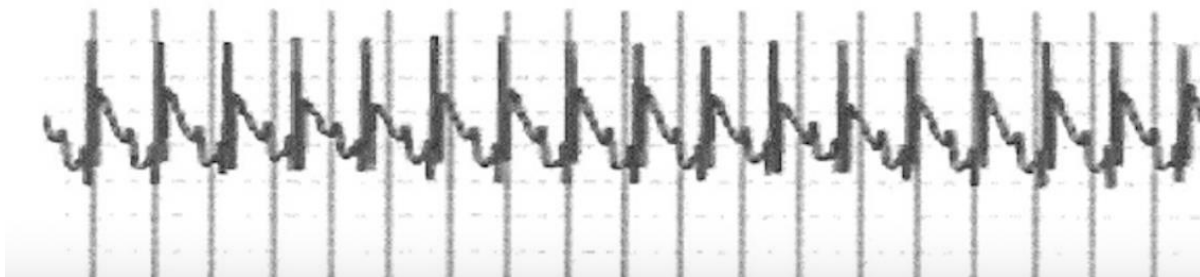
ცხრილი 1. საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების გულის შეკუმშვათა სიხშირის მაჩვენებლები კვირების მიხედვით

n	I კვირა	II კვირა	III კვირა	IV კვირა
1	430	445	458	450
2	495	508	514	441
3	500	510	521	473
4	487	498	507	456
5	492	507	521	466
6	503	518	530	478

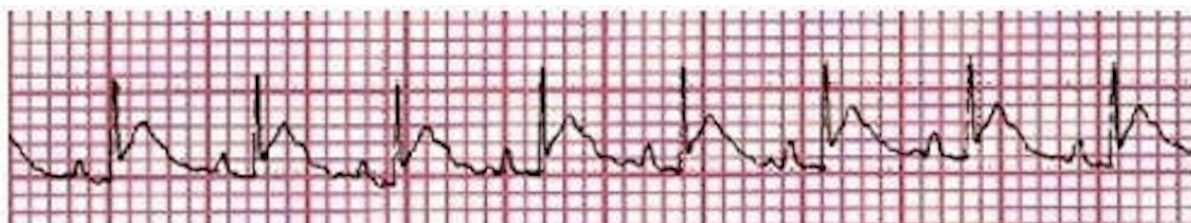
ცხრილი 2. I საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვების გულის შეკუმშვათა სიხშირის მაჩვენებლები კვირების მიხედვით

n	I კვირა	II კვირა	III კვირა	IV კვირა	V კვირა	VI კვირა
1	490	507	515	468	402	335
2	497	508	517	446	398	252
3	496	510	519	472	372	200
4	504	498	510	457	399	247
5	501	507	521	461	374	209
6	492	518	524	475	401	303

ცხრილი 3. II საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვების გულის შეკუმშვათა სიხშირის მაჩვენებლები კვირების მიხედვით



სურ 1. ლაბორატორიული ვირთაგვას ეკგ ჩანაწერი. სინუსური ტაქიკარდია



სურ 2. ლაბორატორიული ვირთაგვას ეკგ ჩანაწერი. ნორმალური სინუსური რითმი



სურ 3. ლაბორატორიული ვირთაგვას ეკგ ჩანაწერი. სინუსური ბრადიკარდია

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Noninvasive recording of electrocardiogram in conscious rat: A new device. Kumar P, Srivastava P, Gupta A, Bajpai M. *Indian J Pharmacol.* 2017 Jan-Feb; 49(1): 116-118. doi: 10.4103/0253-7613.201031.
2. Sgoifo A, Stilli D, Medici D, Gallo P, Aimi B, Musso E. Electrode positioning for reliable telemetry ECG recordings during social stress in unrestrained rats. *Physiol Behav.* 1996; 60: 1397-401.
3. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan WL, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure - Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res.* 2001; 88: 1159-67.
4. Sipido KR, Volders PGA, Vos MA, Verdonck F. Altered Na/Ca exchange activity in cardiac hypertrophy and heart failure: a new target for therapy? *Cardiovasc Res.* 2002; 53: 782-805.

5. Janse, MJ, Wit, AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev.* 1989; 69(4): 1049–1169.
6. The impact of artifact correction methods of RR series on heart rate variability parameters. Rincon Soler AI, Silva LEV, Fazan R Jr, Murta LO Jr. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Mar 1;124(3):646-652. doi: 10.1152/japophysiol.00927.2016. Epub 2017 Sep 21.
7. <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/62/1-2/238/6299201>
- Reuter H, Pott C, Goldhaber JI, Henderson SA, Philipson KD, Schwinger RHG. Na⁺-Ca²⁺exchange in the regulation of cardiac excitation-contraction coupling. *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 198–207.
8. Gaughan JP, Furukawa S, Jeevanandam V, Hefner CA, Kubo H, Margulies KB, et al. Sodium/calcium exchange contributes to contraction and relaxation in failed human ventricular myocytes. *Amer J Physiol.* 1999; 277: H714–H724.
9. Houser SR, Piacentino V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32: 1595–607.
10. Terracciano CMN, DeSouza AI, Philipson KD, MacLeod KT. Na⁺ - Ca²⁺ exchange and sarcoplasmic reticular Ca²⁺ regulation in ventricular myocytes overexpressing the Na⁺ - Ca²⁺ exchanger. *J Physiol London.* 1998; 512: 651–67.
11. Weisser-Thomas J, Piacentino V, Gaughan JP, Margulies K, Houser SR. Calcium entry via Na/Ca exchange during the action potential directly contributes to contraction of failing human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 2003;57:974–85.
12. Petit-Demouliere, B; Chenu, F; Bourin, M (January 2005). "Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity". *Psychopharmacology.* 177(3): 245–55. doi: 10.1007/s00213-004-2048-7.
13. Hobai IA, ORourke B. Enhanced Ca²⁺-activated Na⁺-Ca²⁺ exchange activity in canine pacing-induced heart failure. *Circ Res.* 2000; 87: 690–8.
14. Kent RL, Rozich JD, McCollam PL, McDermott DE, Thacker UF, Menick DR, et al. Rapid expression of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger in response to cardiac pressure overload - rapid communication. *Am J Physiol.* 1993; 265: H1024–H1029.
15. Schillinger W, Fiolet JW, Schlotthauer K, Hasenfuss G. Relevance of Na⁺-Ca²⁺ exchange in heart failure. *Cardiovasc Res.*2003; 57: 921–33.
16. Studer R, Reinecke H, Bilger J, Eschenhagen T, Bohm M, Hasenfuss G, et al. Gene expression of the cardiac Na⁺ - Ca²⁺ exchanger in end-stage human heart failure. *Circ Res.* 1994; 75: 443–53.
17. Chapman S, Windle J, Xie F, McGrain A, Porter TR. Incidence of cardiac arrhythmias with therapeutic versus diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 1099–1107. [PubMed] [Google Scholar]
18. Zhang XQ, Song JL, Rothblum LI, Lun MY, Wang XJ, Ding F, et al. Overexpression of Na⁺/Ca²⁺ exchanger alters contractility and SR Ca²⁺ content in adult rat myocytes. *Amer J Physiol.* 2001; 281: H2079–H2088.
19. Walden, A. P.; Dibb, K. M.; Trafford, A. W. (April 2009). "Differences in intracellular calcium homeostasis between atrial and ventricular myocytes". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 46(4): 463–473. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.11.003.

20. Schultz JEJ, Glascock BJ, Witt SA, Nieman ML, Nattamai KJ, Liu LH, Lorenz JN, et al. Accelerated onset of heart failure in mice during pressure overload with chronically decreased SERCA2 calcium pump activity. *Am J Physiol.* 2004; 286: H1146–H1153.
21. Porsolt, RD; Le Pichon, M; Jalfre, M (21 April 1977). "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments". *Nature.* 266(5604): 730–2. *Nature.* 266..730P. doi:10.1038/266730a0.
22. Kmecova J, Klimas J. Heart rate correction of the QT duration in rats. *Eur J Pharmacol.* 2010; 641: 187–92.

Heart rate changes in swimming exercised 12-13-week-old white experimental rats

Nikoloz Vachadze¹, Ramaz Khetsuriani², Marina Pailodze³, Ramaz Chikhladze⁴, Nino-Pruidze Liparteliani⁵

¹ TSMU Department of Human Anatomy; ² TSMU, Head of the Department of Human Anatomy; ³ TSMU, Department of Human Anatomy Assistant Professor; ⁴TSMU Professor, Head of Department of Anatomic Pathology; ⁵ TSMU, Department of Human Anatomy, Associate Professor

Abstract

The aim of the study was to determine the heart rate in 12-13-week-old rats under conditions of a 6-week dosed swimming load. In general, rat swimming is considered one of the best methods for studying cardiological parameters and the adaptive capabilities of the heart. As part of our study, we ensured 12-13-weeks-old male rats to undergo dosed swimming exercises for 4 and 6 weeks, at the end of each week we studied the electrocardiographic data of rats in order to assess the dynamics of changes in the frequency of contractions in experimental groups. The rats were divided into 3 groups: 1) a control group that did not receive any load (n=6); 2) The first study group was subjected to a daily 30-minute swimming load for 4 weeks with a weight in the amount of 3% of the body weight of the rat (n=6) attached to the tail, 3) The second study group, which was subjected to a daily 60-minute swimming exercise for 6 weeks, the weight of the load attached to the tail amounted to 4% of the weight of the rat (n=6).

Significant changes in cardiac contractility were observed only in experimental rats (30-minute exercise with a load of 3% of body weight or a 60-minute load with a load of 4% of body weight). In most rats, initial tachycardia was followed by prolonged bradycardia. The mentioned study can be considered as another step forward in the study of the pathogenetic mechanisms of pathological changes in rhythm and frequency that occur during exercise.

Keywords: *rat, bradycardia, swimming exercises, heart, vagus*