

## გულის ფუნქციური მაჩვენებლების ცვლილებები 12-13 კვირის, მაღალი ინტენსივობით დატვირთულ, ჯანმრთელ თეთრ ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში

ანზორ გოგიბერიძე, რამაზ ხეცურიანი, მანანა არაბული-ჭლიკაძე, ნინო ფრუიძე-ლიპარტელიანი, ნატალია ქეთრინ ჰარგრივს

<sup>1</sup>ანატომიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო, <sup>2</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო. <sup>3</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო. <sup>4</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო, <sup>5</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

### აბსტრაქტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 12-13 კვირის ჯანმრთელ ვირთაგვებში ტრედმილით 11 კვირიანი დოზირებული, მაღალი ინტენსივობის დატვირთვის შემდეგ კარდიული ფუნქციური პარამეტრების შეფასება. ზოგადად, ფიზიკური დატვირთვა წარმოადგენს ყველაზე იაფ და უსაფრთხო მეთოდს კარდიოვასკულური დაავადებების რისკ-ფაქტორთა შემცირების კუთხით (1,2,3). ჩვენ საკუთარი კვლევის ფარგლებში უზრუნველვყავით მამრობითი სქესის 12-13 კვირის ჯანმრთელი ვირთაგვების მაღალი ინტენსივობის ფიზიკური დატვირთვა ტრედმილით 11 კვირის მანძილზე და შემდეგ შევისწავლეთ გულის ფუნქციური პარამეტრები ექოკარდიოგრაფიულად, რათა შეგვეფასებინა ჯანმრთელ გულზე ფიზიკური დატვირთვის ზეგავლენა. ვირთაგვები დაყავით 2ჯგუფად: 1) საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც არ იღებდა დატვირთვას (n=8); 2) საკვლევი ჯგუფი, რომელიც ასრულებდა ტრედმილზე დღეში 10 სრულ ბრუნს, შუალედებში 1 წუთიანი აქტიური შესვენებით, კვირაში 5 დღე (ტრედმილის სიჩქარე 19მ/წთ, დახრილობა 30°) – n=8.

გულის ფუნქციური მაჩვენებლები შეფასებული იქნა ტრანსთორაკალური ექოკარდიოგრაფიის საშუალებით ორჯერადად (კვლევის დაწყებისას და 11 კვირის შემდეგ). საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვებში აღინიშნა ფუნქციური პარამეტრების ცვლილებები გაუმჯობესების კუთხით, კერძოდ, მომატებული იყო განდევნის ფრაქცია, დარტყმითი მოცულობა, მარცხენა პარკუჭის კედლის სისქე, საბოლოო

დიასტოლური მოცულობა და პირიქით, შემცირებული იყო საბოლოო სისტოლური მოცულობა, იგივე სქესისა და ასაკის არატრენირებული ვირთაგვების მონაცემებთან შედარებით. აღნიშნული კვლევა შეიძლება ჩაითვალოს კიდევ ერთ წინ გადადგმულ ნაბიჯად მაღალი ინტენსივობის ფიზიკური დატვირთვის ფონზე განვითარებული ჯანმრთელი გულის ფუნქციური ძვრების კვლევის საქმეში.

**სამიზნო სიტყვები:** ვირთაგვა, განდევნის ფრაქცია, ტრედმილით დატვირთვა, კარდიომიოციტი, გული

## შესავალი

სხვადასხვა სტიმულზე საპასუხოდ გულის კუნთი იძენს უნარს, რომ გაზარდოს შეკუმშვის ძალა, როგორც ადაპტაციური ქცევის ერთ-ერთი უმთავრესი გამოვლინება (4-10). ადაპტაციის საკვანძო მექანიზმად გვევლინება ჰიპერტროფია, რომლის ფუნქციურ არსს წარმოადგენს გულის წუთმოცულობისა და დარტყმითი მოცულობის ზრდა არა მხოლოდ პათოლოგიურ (მანკები, ჰემოდინამიკური თუ ჰორმონული ძვრები და ა.შ.), არამედ ფიზიოლოგიურ გამღიზიანებლებზე საპასუხოდ (მაგ. ჯანმრთელი ან დაავადებული გულის სხვადასხვა ხარისხით დატვირთვა) (12,13). ჰიპერტროფიის დასადასტურებლად შეგვიძლია გამოვიყენოთ კვლევის როგორც ჰისტოლოგიური, ისე ექოსკოპიური მონაცემები, რომლითაც სხვადასხვა ფუნქციურ პარამეტრთან ერთად ისაზღვრება მარცხენა პარკუჭის კედლის სისქე (14-18).

ვირთაგვას ხანგრძლივი ფიზიკური დატვირთვა იწვევს ისეთი კარდიოლოგიური პარამეტრების ცვლილებას, როგორებიცაა: გულისცემის სიხშირე, გულის წუთმოცულობა, დარტყმითი მოცულობა, პარკუჭის კედლის სისქე (15-18). ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ადაპტაციის განვითარება დამოკიდებულია დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობასა და სიხშირეზე (14). ჩვენ საკუთარი კვლევის ფარგლებში უზრუნველყავით მამრობითი სქესის 12-13 კვირის ჯანმრთელი ვირთაგვების მაღალი ინტენსივობის დატვირთვა ტრედმილით 11 კვირის მანძილზე (საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვები ასრულებდნენ ტრედმილზე დღეში 10 სრულ ბრუნს, შუალედებში 1 წუთიანი აქტიური შესვენებით, კვირაში 5 დღე . ტრედმილის სიჩქარე 19მ/წთ, დახრილობა 30°) ორჯერადად შევისწავლეთ გულის ფუნქციური მაჩვენებლები ტრანსთორაკალური კარდიოექოსკოპიით (კვლევის დაწყებისას და 11 კვირის შემდეგ), შედეგებმა ცხადყო რომ მაღალი ინტენსივობის დატვირთვა ხელს უწყობს გულის ფუნქციური პარამეტრების გაუმჯობესებას.

## მასალა და მეთოდები

საკვლევი მასალად შევარჩიეთ 12-13 კვირის მამრობითი სქესის ვირთაგვები (n=16), 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 დაყვავით 2 ჯგუფად: 1) საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც არ იღებდა დატვირთვას (n=8); 2) საკვლევი ჯგუფი, რომელიც ასრულებდა ტრედმილზე დღეში 10 სრულ ბრუნს, შუალედებში 1 წუთიანი აქტიური შესვენებით, კვირაში 5 დღე (ტრედმილის სიჩქარე 19მ/წთ, დახრილობა 30°)- n=8. ვირთაგვებზე ჩატარებული ყველა მანიპულაცია განხორციელდა საერთაშორისოდ აღიარებული გაიდლაინებისა და ეთიკის ნორმების სრული დაცვით (19-22). კვლევის დაწყებისას და ბოლო დატვირთვიდან 24 საათის შემდეგ, ანესთეზიის საერთაშორისო პროტოკოლის დაცვით (2%-იანი იზოფლურანის ზეგავლენის ქვეშ) ორჯერადად განხორციელდა ტრანსთორაკალური ექოკარდიოგრაფიის ჩატარება Vivid I მოწყობილობით 10 MHz ხაზოვანი გადამწოდის გამოყენებით (20-21).

### სტატისტიკური ანალიზი

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

### შედეგები

კვლევაში მონაწილე ვირთაგვების საშუალო წონა შეადგენდა 250გ-ს. გულის ფუნქციური პარამეტრების ცვლილებები ნაწილი იქნა მხოლოდ საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვებში. ტრედმილით 11 კვირიანმა მაღალი ინტენსივობის დატვირთვამ გამოიწვია შემდეგი პარამეტრების ზრდა : განდევნის ფრაქცია, დარტყმითი მოცულობა, მარცხენა პარკუჭის კედლის სისქე, საბოლოო დიასტოლური მოცულობა, ხოლო შემცირდა საბოლოო სისტოლური მოცულობა (იხ.ცხრილი 1,2).

### შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაღალი ინტენსივობის დატვირთვის პირობებში გულის ადაპტაციური შესაძლებლობების შესწავლა 12-13 კვირის ჯანმრთელ მამრობითი სქესის ვირთაგვებში. აქცენტი გაკეთებული იყო დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობასა და სიხშირეზე. სათანადო პროტოკოლის დაცვით წარმოებულმა ტრედმილით 11 კვირიანმა დატვირთვამ საკვლევი ვირთაგვებში გამოიწვია მარცხენა პარკუჭის ფუნქციური მაჩვენებლების ზრდა. აღნიშნული კვლევა შეიძლება ჩაითვალოს კიდევ ერთ წინ გადადგმულ ნაბიჯად მაღალი ინტენსივობის ფიზიკური დატვირთვის ფონზე განვითარებული ჯანმრთელი გულის ფუნქციური ძვრების კვლევის საქმეში.

საკონტროლო ჯგუფი n=8

	კვლევის დაწყებისას	კვლევის დამთავრებიდან 24 საათში
გულისცემის სიხშირე	345 (±9)	344 (±9)
წინა კედლის სისქე (მმ)	1.3 (±0.1)	1.3 (±0.1)
უკანა კედლის სისქე (მმ)	1.3 (±0.1)	1.3 (±0.1)
საბოლოო დიასტოლური მოცულობა (მლ)	414 (±22)	414 (±22)
საბოლოო სისტოლური მოცულობა (მლ)	154 (±9)	154 (±9)
დარტყმითი მოცულობა (მლ)	257 (±16)	257 (±16)
გულის წუთმოცულობა (მლ/წთ)	88.3 (±5.2)	88.3 (±5.2)
განდევნის ფრაქცია (%)	61 (±1)	61 (±1)

ცხრილი N1 - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების გულის ფუნქციური მაჩვენებლები

საკვლევი ჯგუფი n=8

	კვლევის დაწყებისას	კვლევის დამთავრებიდან 24 საათში
გულისცემის სიხშირე	345 (±9)	297 (±8)
წინა კედლის სისქე (მმ)	1.3 (±0.1)	1.7 (±0.4)
უკანა კედლის სისქე (მმ)	1.3 (±0.1)	1.6 (±0.2)
საბოლოო დიასტოლური მოცულობა (მლ)	414 (±22)	428 (±17)
საბოლოო სისტოლური მოცულობა (მლ)	154 (±9)	95 (±11)
დარტყმითი მოცულობა (მლ)	257 (±16)	330 (±14)
გულის წუთმოცულობა (მლ/წთ)	88.3 (±5.2)	102.3 (±5.6)
განდევნის ფრაქცია (%)	61 (±1)	79 (±1)

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology. (Berl)* 2005; 177: 245–255.
2. David DJ, Renard CE, Jolliet P, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effects in various mice strains in the forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166: 373–382.
3. Houser SR. When does spontaneous sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release cause a triggered arrhythmia? Cellular versus tissue requirements. *Circ Res.* 2000; 87: 725–7.
4. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005; 111: 2837–49.
5. 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.
6. 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.  
<https://animal.research.uiowa.edu/iacuc-guidelines-anesthesia>
7. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002; 415: 198–205.
8. Hilgemann DW. New insights into the molecular and cellular workings of the cardiac  $Na^{+}/Ca^{2+}$  exchanger. *Am J Physiol.* 2004; 287: C1167–C1172.
9. Reuter H, Pott C, Goldhaber JJ, Henderson SA, Philipson KD, Schwinger RHG.  $Na^{+}-Ca^{2+}$  exchange in the regulation of cardiac excitation-contraction coupling. *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 198–207.
10. 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.
11. Houser SR, Piacentino V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32: 1595–607.
12. Terracciano CMN, DeSouza AI, Philipson KD, MacLeod KT.  $Na^{+}-Ca^{2+}$  exchange and sarcoplasmic reticular  $Ca^{2+}$  regulation in ventricular myocytes overexpressing the  $Na^{+}-Ca^{2+}$  exchanger. *J Physiol London.* 1998; 512: 651–67.
13. 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.
14. Hampton TG, Wang JF, DeAngelis J, Amende I, Philipson KD, Morgan JP. Enhanced gene expression of  $Na^{+}/Ca^{2+}$  exchanger attenuates ischemic and hypoxic contractile dysfunction. *Amer J Physiol.* 2000; 279: H2846–H2854.

15. Hobai IA, ORourke B. Enhanced  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchange activity in canine pacing-induced heart failure. *Circ Res*. 2000; 87:690–8.
16. Kent RL, Rozich JD, McCollam PL, McDermott DE, Thacker UF, Menick DR, et al. Rapid expression of the  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger in response to cardiac pressure overload - rapid communication. *Am J Physiol*. 1993; 265: H1024–H1029.
17. Schillinger W, Fiolet JW, Schlotthauer K, Hasenfuss G. Relevance of  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchange in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2003;57:921–33.
18. Studer R, Reinecke H, Bilger J, Eschenhagen T, Bohm M, Hasenfuss G, et al. Gene expression of the cardiac  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{2+}$  exchanger in end-stage human heart failure. *Circ Res*. 1994; 75: 443–53.
19. Wang ZY, Nolan B, Kutschke W, Hill JA.  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger remodeling in pressure overload cardiac hypertrophy. *J Biol Chem*. 2001; 276: 17706–11.
20. Zhang XQ, Song JL, Rothblum LI, Lun MY, Wang XJ, Ding F, et al. Overexpression of  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$  exchanger alters contractility and SR  $\text{Ca}^{2+}$  content in adult rat myocytes. *Amer J Physiol*. 2001; 281: H2079–H2088.
21. Gomez AM, Valdivia HH, Cheng H, Lederer MR, Santana LF, Cannell MB, et al. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. *Science*. 1997; 276: 800–6.
22. 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.
23. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2: 358-367
24. Monocyte chemoattractant protein-1 is upregulated in rats with volume-overload congestive heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 1315-1322

## **Changes in cardiac function parameters in 12-13-week-old, high-intensity exercised, healthy white experimental rats**

**Anzor Gogiberidze<sup>1</sup>, Ramaz Khetsuriani<sup>2</sup>, Manana Arabuli-Tchlikadze<sup>3</sup>, Nino Pruidze-Liparteliani<sup>4</sup>, Natalia Catherine Hargreaves<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia, <sup>2</sup>Head of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia, <sup>3</sup>Associate professor of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia, <sup>4</sup>Associate professor of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia <sup>5</sup>Natalia Catherine Hargreaves –Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia

### **Abstract**

The aim of the study was to evaluate cardiac functional parameters after 11 weeks of dosed, high-intensity exercises on a treadmill in 12-13-week-old healthy rats. In general, physical activity is the cheapest and safest method to reduce cardiovascular disease risk factors (1, 2, 3). Within the scope of

our study, we subjected 12-13-week-old healthy male rats to high-intensity exercise on a treadmill for 11 weeks and then studied cardiac function parameters by echocardiography to assess the effects of exercise on the healthy heart. The rats were divided into 2 groups: 1) control group, which did not receive any exercise (n=8); 2) The study group performed 10 full rotations on the treadmill per day, with 1-minute active breaks in between, 5 days a week (treadmill speed 19m/min, incline 30°) – n=8.

Cardiac function parameters were assessed through transthoracic echocardiography twice (at the start of the study and after 11 weeks). Compared to the control group, there were changes in the functional parameters in terms of improvement in the rats of the study group, in particular, the ejection fraction, stroke volume, left ventricular wall thickness, end-diastolic volume increased, and on the contrary, the end-systolic volume decreased, compared to the data of non-trained rats of the same sex and age.

The present study can be considered as another step forward in the study of functional changes of healthy heart developed on the background of high-intensity physical activity.

**Keywords:** *rat, ejection fraction, treadmill exercise, cardiomyocyte, heart*