

УДК 616.127 – 005.4 – 001 + 612.176] – 092.9

Количественная оценка стрессорных и ишемических повреждений миокарда в норме и в условиях моделирования эмоционального стресса в эксперименте: факторная модель

О. Ю. МайоровХарьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины
ДУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» НАМН Украины, Харьков

Резюме

Разработан комплексный подход, который позволяет в условиях хронического эксперимента в целостном организме по сложной мозаике изменений многочисленных параметров ЭКГ объективно количественно ранжировать животных по степени стрессорных и ишемических повреждений миокарда под влиянием эмоционального стресса. Комплексный подход объединяет ЭКГ, многомерный факторный анализ и интерпретацию выделенных главных факторов с привлечением достижений клеточной физиологии. Это дает возможность выявлять и измерять скрытые за переменными (параметры ЭКГ) явления, не поддающиеся непосредственному измерению в целостном организме. На основе применения предлагаемого метода проведен анализ факторной структуры и дана количественная оценка состояния миокарда — одного из уровней устойчивости, являющегося составной частью ее висцерального компонента.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, ЭКГ, факторная модель, стрессорные и ишемические повреждения миокарда, индивидуальная устойчивость.

Клин. информат. и Телемед.
2013. Т.9. Вып.10. с.13–24

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений роль отрицательных эмоций, эмоциональных стрессов (ЭС), неврозов, как основного (иногда вспомогательного) фактора в генезе нарушений функции и структуры ранее здорового и в еще большей мере больного сердца [1–21]. Такой вывод сделан на основании эпидемиологического анализа [21–26], клинических исследований [27–38] и многочисленных экспериментальных данных [3, 4, 39–54].

В последнее время в свете повышенного интереса к раскрытию механизмов индивидуальной устойчивости или предрасположенности к однопипным конфликтным ситуациям возникло несколько новых аспектов этой проблемы.

При изучении центральных механизмов индивидуальной устойчивости важно количественно оценить степень (глубину) стрессорных повреждений миокарда в условиях целостного организма, способность сердца различных индивидов адаптироваться к эмоциональному стрессу, для сопоставления этих данных с характером интегративной деятельности мозга. С этим тесно связано исследование, так называемых, центральных стресс-лимитирующих систем, наличие которых экспериментально доказано Ф. З. Меерсон [10–12]. Активация последних повышает рези-

стентность органа-мишени (сердца) к стресс-воздействиям. Поэтому при исследовании этих систем, эффективности медикаментозных и немедикаментозных воздействий, используемых для их активации, также необходимо дать объективную количественную характеристику состояния сердечной деятельности на уровне целостного организма.

Можно привести несколько способов оценки резистентности сердца к стресс-воздействиям — по морфологическим и биохимическим изменениям миокарда погибших или забытых на разных этапах эксперимента животных [55], по проценту гибели животных в разных опытных группах [56]. Для исследования механизмов индивидуальной устойчивости перечисленные способы не являются вполне адекватными. Как известно, в большинстве случаев люди или животные в условиях эмоционального стресса не погибают, а в той или иной мере адаптируются к стрессовой ситуации, т. е. проявляют определенную устойчивость. Не следует забывать также, что стресс в первую очередь является важным звеном адаптации организма, это его основная эволюционно детерминированная роль [11].

При изучении влияния эмоционального стресса на деятельность сердца часто прибегают к доступному и хорошо зарекомендовавшему себя в клинике и эксперименте методу электрокардиографии [57–60; и мн. др.]. Однако традиционное использование мето-

дики ЭКГ позволяет получить скорее качественную характеристику состояния миокарда, чем количественно оценить произошедшие в нем изменения, в этих условиях трудно говорить о надежном сопоставлении различных индивидов и, тем более, о ранжировании исследуемых индивидов по глубине и характеру повреждений миокарда. Так, как указывает Ф. З. Меерсон [10], тяжелые стрессорные воздействия часто проявляются лишь вполне нормальными явлениями, такими как тахикардия и брадикардия. Даже при нарушениях метаболизма и структуры миокарда электрокардиографические изменения могут быть слабо выражены из-за диффузности повреждений [10]. Подробный клинический анализ ЭКГ у людей также не дает однозначных результатов и позволяет получить множество разнообразных показателей, сочетание которых трактуется авторами иногда прямо противоположно [13, 30, 31]. В этих условиях увидеть за ЭКГ-показателями стрессорные повреждения или отражение метаболических сдвигов практически невозможно.

Возникает парадоксальная ситуация. С одной стороны, достижения клеточной физиологии позволяют вплотную приблизиться к пониманию молекулярных стрессорных и ишемических повреждений миокарда, понять деятельность стресс-реализующих систем. При этом сведения об отдельных звеньях и путях метаболизма, запускаемых или ингибируемых повышением уровня катехоламинов (КА), или ишемией, возможно получить при исследовании изолированного сердца, его отделов, перфузатов [43, 55, 61, 62], клеточных и субклеточных элементов [63]. Предпринимаются попытки изучать состояние этих механизмов в условиях целостного организма — в остром эксперименте [11–13, 64]. В то же время, в условиях хронического эксперимента с помощью традиционного использования метода ЭКГ исследовать эти механизмы невозможно. По-видимому, выход состоит в применении для анализа качественно более высокого уровня обработки получаемых при ЭКГ-исследовании переменных, отражающих состояние процессов, протекающих в разных отделах сердца, методами многомерного статистического анализа.

Цель работы

Разработать комплексный подход, который позволял бы в условиях хронического эксперимента в целомом

организме по сложной мозаике изменений параметров ЭКГ объективно количественно ранжировать животных по степени стрессорного повреждения миокарда. Таким требованиям, как нам представляется, отвечает сочетание традиционной ЭКГ, многомерного факторного анализа и последующей интерпретации выделенных главных факторов с привлечением достижений клеточной физиологии. Именно факторный анализ позволяет выявлять и измерять скрытые за переменными (в данном случае различные параметры ЭКГ) явления, не поддающиеся непосредственному измерению [65, 66].

Объект и методы исследования

Опыты проведены на 352 половозрелых белых крысах-самцах (4-месячного возраста).

В качестве объекта исследования использовались беспородные крысы, что обусловлено неодинаковой устойчивостью сердечно-сосудистых функций различных генетических линий крыс (Вистар, Август и некоторых других) к эмоциональным стрессам [4]. Для достижения цели и решения задач настоящего исследования необходимы животные без генетически детерминированной устойчивости, той или иной системы (сердечно-сосудистой, пищеварительной или другой). Этим требованиям наиболее полно отвечают беспородные белые крысы.

Для моделирования ЭС использовалась реалистическая аналитическая модель «стресс ожидания» (Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М., [67]) в нашей модификации (Майоров О. Ю., [68, 69]).

ЭКГ регистрировалась с помощью 6-канального электрокардиографа («Элкар-6», модель 085) в первый и пятый опытные дни на разных этапах исследования: запись производилась в течение первого цикла стрессования, через 1, 2,5 и 5 часов от начала моделирования, что позволило проследить динамику изменений в процессе формирования эмоционального стресса. Сочетанное применение раздражителей (светового, звукового, электрокожного (ток частотой 1 кГц надпороговой величины) по жесткой временной схеме (с помощью программного устройства) способствует достижению высокого уровня эмоционального напряжения на основе условного рефлекса на время,

дает возможность животному прогнозировать приближение момента нанесения аверсивного раздражителя.

В наших исследованиях проводился углубленный клинический анализ записанных одновременно шести отведений ЭКГ (трех стандартных и трех усиленных avR, avL, avF). Определялись 24 первичных и вторичных показателя, отражающих различные стороны сердечной деятельности: состояние сократительной функции миокарда, проводящей системы, коронарного кровообращения и пр. Кроме измерения длительности и амплитуды зубцов (P₂, R₂, T_{1,2,3}), ширины интервалов (QRS, QTн.к. — нисходящее колено (н.к.), QTв.к. — восходящее колено (в.к.), T-Q), величины смещения сегментов RS-T_{1,2,3} от изолинии. Вычисляются специальные индексы: 1. Индекс аритмии (ИА); 2. Индекс Макруз (ИМ) (Macruz R., [70]); 3. Индекс Гросс (ИГ) (Gross D., [75]); 4. Индекс Лепешкина (ИЛ) (Lepeschkin E., [77]). Рассчитываются показатели: 1. Фактический систолический показатель (СПФ); 2. Должный систолический показатель (СПд); 3. Разность систолических показателей (СПр = СПд – СПФ).

13 наиболее информативных показателей и индексов подвергались корреляционному и многомерному статистическому анализу с использованием метода выделения главных факторов (главных компонент) (Uberla K., [65]; Afifi A. A., Aezen S. P., [66]). Приведенные результаты основаны на анализе 352 нормальных ЭКГ и 336 ЭКГ, зарегистрированных в условиях хронического эмоционального стресса.

3. Результаты исследований

3.1. Анализ нормальных показателей сердечной деятельности половозрелых белых крыс-самцов

В литературе для крыс отсутствуют нормальные значения индексов аритмии (ИА), индекса Макруз (ИМ), индекса Гросс (ИГ), индекса Лепешкина (ИЛ) и др., а также используемые нами многомерные характеристики ЭКГ показателей. Кроме того, различные популяции имеют особенности. Было проведено исследование нормальной ЭКГ крыс используемой в наших опытах

популяции, результаты которого приведены в табл. 1.

У большинства животных после 30–60 мин адаптации к условиям экспериментальной камеры частота сердечных сокращений (ЧСС) снижается и остается на уровне около 312 уд/мин. Среди обследованных встречаются индивиды с симпатико- или парасимпатикотоническим сдвигом базального ритма.

Менее вариабельны показатели предсердной и внутрижелудочковой проводимости, а также продолжительность электрической систолы. Величина индекса Макруз определялась по формуле [70]:

$$ИМ = \frac{\text{длительность зубца } P}{\text{длительность сегмента } PQ} \quad (1)$$

где сегмент PQ отражает процесс атрио-вентрикулярной проводимости.

У половозрелых крыс он меньше (0,59), чем у человека (1,0–1,6). Это обусловлено иными параметрами времени возбуждения предсердий и атрио-вентрикулярной проводимости и, по видимому, связано с большей (почти в 5 раз) частотой сердечных сокращений у крыс. Подтверждением такого предположения может служить более низкий индекс Макруз (0,54) у крыс пубертатного возраста, имеющих более высокую ЧСС, чем половозрелые животные. Как указывают авторы, уменьшение индекса Макруз ниже нормы свидетельствует о «патологии правого сердца», увеличение выше нормы — о «патологии левого».

Как известно, о длительности электрической систолы желудочков судят по ширине интервала $QT_{н.к.}$, т. е. от начала деполяризации до конца реполяризации. Уменьшение более чем на 10% от нормы указывает на наличие патологии [71].

Для определения должной величины интервала $QT_{н.к.}$, которая неодинакова для разной ЧСС, обычно используют формулу Базетт (Bazett H. [72]):

$$QT_{н.к.} = K \sqrt{RR} \quad (2)$$

где K — константа для данной популяции; RR — длительность сердечного цикла.

Преобразовав формулу (2), можно определить значения константы K для данной популяции:

$$K = \frac{QT_{н.к.}}{\sqrt{RR}} \quad (3)$$

Для половозрелых крыс используемой популяции этот показатель $K = 0,12$. Наличие константы позволяет вычислять должное для каждой ЧСС (ей соответствует определенная длительность RR) значение $QT_{н.к.}$.

Определялся должный и фактический систолические показатели, а также разность между ними ($СПр = СПд - СПф$). При этом используется формула (Фогельсон Л. И., Черногоров А. И., [73]):

$$СП = \frac{QT_{н.к.}}{RR} 100\% \quad (4)$$

СП всегда меньше 50%, а его отклонение от нормы для данной ЧСС более чем на 5% — один из признаков неполноценной функции миокарда [74].

В наших исследованиях у большинства интактных половозрелых крыс в состоянии покоя $СПф = 33\%$.

Разность между $СПд$ и $СПф$, как правило, 3,8%, имеется тенденция к разделению с возрастом «практически здоровых» индивидов по разной степени полноценности функции миокарда.

О состоянии коронарного кровообращения судят по величине индекса Гросс (ИГ), который вычисляется по формуле (Gross D., [75]):

$$ИГ = \frac{QT_{н.к.}}{T-Q} \quad (5)$$

где $T-Q$ — продолжительность диастолы.

Нормальные значения индекса Гросс для половозрелых крыс 0,46. Это меньше, чем у человека (1,0). Иными словами, у крыс время электрической систолы почти в 2 раза меньше времени диастолы желудочков. Как известно, во время систолы коронарное кровообращение ухудшается за счет повышения сопротивления коронарных сосудов в эту фазу сердечного цикла [76]. Тогда, при исходно значительно более высокой ЧСС у крыс, по сравнению с человеком, большая длительность фазы диастолы биологически целесообразна и способствует лучшему энергообеспечению миокарда. Увеличение индекса Гросс выше нормы — один из признаков нарушения коронарного кровообращения — может быть связано с состоянием ишемии миокарда, вызывающим запаздывание процесса реполяризации (удлинение интервала $QT_{н.к.}$) или укорочением времени диастолы (QT).

Для оценки состояния коронарного кровообращения определялся также индекс Лепешкина (ИЛ) (Lepeschkin E., [77]):

где $T_{в.к.}$ — внутренний край зубца T;

$$ИЛ = \frac{QT_{в.к.}}{QT_{н.к.}} 100\% \quad (6)$$

$T_{н.к.}$ — наружный край зубца T.

У половозрелых крыс-самцов нормальное значение ИЛ = 42,2%. Увеличение длительности фазы реполяризации

желудочков и, как следствие этого, увеличение ширины зубца T приводит к уменьшению индекса Лепешкина, что отражает нарушение коронарного кровообращения.

Величины смещения сегментов $RS-T_{1,2,3}$, соответствующие периоду полной деполяризации, имеют значительные индивидуальные особенности. Поэтому средние значения этих показателей малоинформативны.

Для оценки состояния электрической нестабильности миокарда и проводящей системы сердца вычислялся индекс аритмии (ИА):

$$ИА = \frac{RR_{max} - RR_{min}}{RR_{min}} 100\% \quad (7)$$

где RR_{max} — максимальная; RR_{min} — минимальная длительность сердечного цикла из 3–5 измеренных RR интервалов. Ритм считается правильным, если индекс аритмии не превышает 10% [78]. В состоянии покоя у половозрелых крыс индекс аритмии составляет 3–4%.

3.2. Изменение нормальных показателей ЭКГ, как отражение стрессорных и ишемических повреждений сердца в условиях хронического эмоционального стресса

В наших исследованиях интерпретации средних показателей придается мало значения, так как они не отражают всего многообразия индивидуального спектра изменений, слагающегося из самой разнообразной комбинации переменных, отражающих состояние коронарного кровообращения и метаболизма миокарда, нервных регуляторных влияний на сердечную деятельность. Тем не менее, эти данные дают представление о наиболее характерных выраженных направлениях изменений (табл. 1).

У животных после 4-дневного пребывания в условиях хронического эмоционального напряжения характерно увеличение ЧСС с 312,5 до 367,5 уд/мин.

Наблюдается нарушение ритма сердечной деятельности в виде тахикардий и синусовых экстрасистол, увеличение индекса аритмии.

Достоверно увеличивается индекс Макруз с 0,59 до 0,66, что отражает «патологию левого сердца» [70]. Его увеличение может указывать на ускорение атрио-вентрикулярной проводимости и на увеличение времени

деполяризации предсердий, а также на гипертрофию левого предсердия, хотя в последнем смысле ему придается относительное значение [79].

Значительно увеличивается с 0,46 до 0,63 индекс Гросс, что является одним из признаков нарушения коронарного кровообращения.

О нарушении коронарного кровообращения свидетельствует также уменьшение индекса Лепешкина (с 42,20 до 36,70), что связано с увеличением длительности фазы реполяризации желудочков.

Под влиянием длительного пребывания в условиях эмоционального стресса почти в 2 раза увеличивается СПр – с 3,8 до 8,8%, что указывает на неполноценную сократительную функцию миокарда.

Средние изменения смещения сегмента RS-T от изолинии выражены незначительно и имеют разнонаправленный характер: в I и III отведениях отмечается увеличение смещения сегмента, во II – его уменьшение.

Средние изменения амплитуды зубца T недостоверны ($P \geq 0,05$) из-за значительной индивидуальной вариабельности смещения сегмента RS-T_{1,2,3}.

Выявляется уменьшение амплитуды зубца R₂, отражающее, по-видимому, ослабление инотропной функции миокарда желудочков под влиянием стресса.

3.3. Корреляционный анализ показателей ЭКГ исследуемых животных в условиях хронического эмоционального стресса

Для анализа использована корреляционная матрица, в которой представлена структура зависимости, отражающая скрытую связь между изучаемыми переменными, характеризующими сердечную деятельность половозрелых животных, стрессорные и ишемические повреждения миокарда (табл. 2).

Наиболее тесная положительная корреляционная связь существует (как и в норме, хотя и менее сильная) между индексом Гросс и величиной СПр (0,77). Несколько увеличивается негативная связь между этим показателем и индек-

сом Лепешкина (-0,54). Почти вдвое уменьшается связь между индексом Гросс и ЧСС (с 0,67 в норме до 0,34 после стресса). Напротив, связь индекса Лепешкина с ЧСС возрастает (с 0,41 до 0,66). Как указывалось ранее, при увеличении ЧСС ухудшается коронарное кровообращение за счет увеличения сопротивления коронарных сосудов [76]. Это отражается величиной индексов Гросс и Лепешкина. По-видимому, увеличение связи индекса Лепешкина с ЧСС при стрессе показывает, что индекс Лепешкина в большей мере, чем индекс Гросс отражает на фоне хронического стресса это явление. В то же время уменьшение связи индекса Гросс и ЧСС обусловлено, по-видимому, большей зависимостью величины этого индекса от постоянных нарушений функции миокарда, обусловленных ишемией. Появляется много новых связей.

Следует отметить, что структура зависимости, отражающая скрытую связь между переменными, характеризующими стрессорные и ишемические изменения сердечной деятельности, имеет значительно больше, по сравнению с нормальной ЭКГ, связей $\geq 0,4$ (13 в норме, 21 при стрессе). Этот прирост

Табл. 1. Динамика показателей сердечной деятельности половозрелых животных под влиянием хронического эмоционального стресса.

Показатели	Нормальные	После 4 дней стрессования	Единица измерения
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	312,50 ± 3,2	367,50 ± 3,2*	уд/мин
Индекс аритмии (ИА)	3,80 ± 0,14	4,20 ± 0,18	%
Индекс Макруз (ИМ)	0,59 ± 0,01	0,66 ± 0,01	отн.ед.
Индекс Гросс (ИГ)	0,46 ± 0,01	0,63 ± 0,007*	отн.ед.
Индекс Лепешкина (ИЛ)	42,20 ± 0,58	36,70 ± 0,56*	%
Разность между должным и фактическим систолическим показателем (СПр)	3,80 ± 0,29	8,80 ± 0,26*	%
Смещение сегмента от изолинии RS-T ₁	0,17 ± 0,03	0,31 ± 0,03	мм
Смещение сегмента от изолинии RS-T ₂	0,97 ± 0,08	0,86 ± 0,03	мм
Смещение сегмента от изолинии RS-T ₃	0,76 ± 0,03	0,82 ± 0,03	мм
Амплитуда зубца T ₁	0,10 ± 0,002	0,10 ± 0,003	мВ
Амплитуда зубца T ₂	0,18 ± 0,004	0,17 ± 0,003	мВ
Амплитуда зубца T ₃	0,12 ± 0,003	0,13 ± 0,03	мВ
Амплитуда зубца R ₂	0,94 ± 0,01	0,86 ± 0,001	мВ
Число наблюдений	352	336	

± m – ошибка репрезентативности выборочного показателя;

* – различия двух групп наблюдений достоверны по непараметрическому критерию «U» – Вилкоксона–Манна–Уитни при $p \leq 0,05$ (по Гублер Е. В., [80]).

Табл. 2. Корреляционная матрица измененных под влиянием хронического эмоционального стресса показателей сердечной деятельности половозрелых животных.

Переменная	ЧСС	ИА	ИМ	ИГ	ИЛ	СПр	CRS-T ₁	CRS-T ₂	CRS-T ₃	AT ₁	AT ₂	AT ₃	AR ₂
(ЧСС)	1,00												
Индекс аритмии (ИА)	0,03	1,00											
Индекс Макруз (ИМ)	-0,47	-0,11	1,00										
Индекс Гросс (ИГ)	0,34	-0,12	0,03	1,00									
Индекс Лепешкина (ИЛ)	0,66	-0,00	-0,63	-0,22	1,00								
(СПр)	0,17	-0,10	0,20	0,77	-0,54	1,00							
Смещение RS-T ₁ от изолинии (C RS-T ₁)	0,36	0,01	0,16	0,05	-0,39	0,30	1,00						
Смещение RS-T ₂ от изолинии (CRS-T ₂)	0,08	-0,06	-0,07	0,05	0,04	0,05	0,18	1,00					
Смещение RS-T ₃ от изолинии (CRS-T ₃)	-0,11	-0,02	0,07	-0,02	-0,02	0,01	-0,11	0,37	1,00				
Амплитуда зубца T ₁ (AT ₁)	-0,15	-0,04	0,10	0,10	-0,18	0,21	0,58	-0,03	-0,28	1,00			
Амплитуда зубца T ₂ (AT ₂)	0,42	-0,01	-0,42	0,06	0,51	-0,11	-0,07	0,44	0,32	0,05	1,00		
Амплитуда зубца T ₃ (AT ₃)	0,40	0,01	-0,28	-0,02	0,47	-0,21	-0,38	0,36	0,60	-0,32	0,61	1,00	
Амплитуда зубца R ₂ (AR ₂)	0,08	0,02	-0,20	-0,12	0,11	-0,05	-0,06	0,28	0,38	-0,12	0,34	0,37	1,00

Кoeffициенты корреляции значимы при $p \leq 0,05$, начиная с 0,14 (по Л. Закс. [98], табл. 113, с. 392).

происходит, в основном, за счет появления многочисленных связей между переменными, характеризующими конечную часть желудочкового комплекса — сегментами RS-T, амплитудой зубца Т в разных отведениях. Кроме того, появление отрицательных связей между индексом Макруз и ЧСС (-0,47), этим индексом и индексом Лепешкина (-0,63). Как и в нормальной ЭКГ, отсутствует связь индекса аритмии с другими переменными. Усиливаются связи амплитуды зубца T2 с индексом Макруз (с -0,07 до -0,42) и индексом Лепешкина. Напротив, уменьшается связь величины индекса Лепешкина с амплитудой зубца R_2 — с 0,42 в норме до 0,11 при стрессе.

Таким образом, под влиянием хронического эмоционального стресса изменяется структура зависимости изучаемых переменных. Это сопровождается изменением величины и знака связей, исчезновением существующих в норме и появлением большого числа новых связей, характерных для состояния стресса.

Специфическим проявлением стрессорного изменения сердечной деятельности можно считать, по-видимому, увеличение почти вдвое числа связей, имеющих величину $\geq 0,4$. Это может косвенно отражать включение единого механизма, изменяющего многие звенья и направления метаболизма миокарда, и переход обратимых изменений в необратимые. Подробнее эти механизмы будут рассмотрены при смысловой физиологической интерпретации результатов факторного анализа.

3.4. Факторная модель ЭКГ показателей сердечной деятельности в условиях экспериментального эмоционального стресса

Для определения главных факторов в качестве исходной использована вышеописанная корреляционная матрица (табл. 2), которая, позволяет выделить пять главных факторов, представляющих сжатое описание рассмотренной выше структуры зависимости, отражающей измененную под влиянием хронического эмоционального стресса сердечную деятельность.

Как известно, основной задачей многомерного анализа является, кроме выявления скрытых за переменными явлений (зависимостей), сжатие данных, уменьшение числа показателей, отражающих изучаемое явление. Факторная

модель позволила сжать информацию: 13 переменных образовали пять главных факторов. Полученная факторная модель сердечной деятельности может быть использована для формирования опытных групп, отвечающих критерию «нормы» или, напротив, для исследования «крайних» — неблагоприятных в прогностическом отношении групп.

Выделенные главные факторы объясняют 77% общей дисперсии, что дает хорошее представление об информации, содержащейся в исходных переменных (табл. 3).

При этом лишь несколько переменных (от одной до четырех) вносят значительные факторные нагрузки в каждый фактор. Это существенно упрощает смысловую физиологическую интерпретацию последних. Для выделения информации, содержащейся в этих факторах, проведен выбор переменных, имеющих коэффициенты корреляции с главными факторами $\geq 0,4$ (принят порог, равный 0,4 по рекомендации Afifi A. A., Aezon S. P., [66]).

Тогда правилу отбора для первого фактора (F_1) будут удовлетворять четыре переменные (помечены в первом столбце табл. 3 номерами в кружках), для второго фактора (F_2) — пять и т. д. Коэффициенты корреляции, помеченные номерами в штрих-пунктирных кружках, хотя и не удовлетворяют правилу отбора, но приближаются к принятому порогу 0,4 и могут способствовать лучшему пониманию отражаемого явления при смысловой физиологической интерпретации фактора. Факторная модель представлена на рис. 1.

Обоснуем смысловую физиологическую интерпретацию выделенных факторов. Первый фактор (F_1) отражает состояние системы оперативного энергетического (кислородного и гликолитического) обеспечения ишемизированного стрессовыми воздействиями миокарда.

Как следует из табл. 3, наибольший вклад в F_1 вносит индекс Лепешкина, уменьшение которого указывает на замедление процессов реполяризации (увеличение ширины зубца Т). Известно, что процесс реполяризации очень лабилен, чутко реагирует на внешние факторы, а также, даже на кратковременные изменения физико-химических показателей внутренней среды [79]. Поэтому ширина зубца Т служит показателем быстро развивающихся событий в миокарде, в частности его ишемии, обусловленной возникшим спазмом коронарных сосудов, и, как следствием этого, ухудшением кислородного обеспечения. На длительности реполяризации сократительного миокарда желудочков немедленно отражаются

также нарушения гликолиза, который играет важную роль в поддержании целостности мембраны, функции катионных насосов, электрической стабильности сердца [10]. Наконец, оперативное энергетическое обеспечение текущей поведенческой деятельности и доставка в коронарное русло энергообеспечивающих субстратов (глюкозы, насыщенной кислородом крови) осуществляется за счет нервных влияний, вызывающих кратковременные изменения ЧСС (второй переменной, входящей в F_1).

Подтверждением нашей интерпретации первого фактора, как отражающего состояние систем оперативного энергообеспечения миокарда при стрессе, является также значительный вклад индекс Макруз в этот фактор. Как уже отмечалось, этот индекс дает представление о состоянии миокарда предсердий и атрио-вентрикулярной проводимости.

В этом отделе сердца именно гликолиз имеет большее значение в энергетическом обеспечении сократительной функции миокарда, так как в желудочках лучше развита система митохондрий [10]. По этой же причине нарушение гликолиза сразу же влияет на состояние проводящей системы — здесь митохондрий еще меньше, чем в кардиомиоцитах сократительного миокарда предсердий [10]. При введении глюкозы в коронарное русло снижается вероятность возникновения аритмий [81]. Именно с этим механизмом, по нашему мнению, связан вклад индекса Макруз в первый главный фактор.

Значительная факторная нагрузка AT_2 в F_1 также подтверждает предлагаемую интерпретацию фактора. Как видно из табл. 3, эта переменная вносит существенный вклад одновременно в два фактора. При этом ее вклад в первый фактор связан, по-видимому, с нейрогуморальными влияниями, во второй — с ишемическими повреждениями миокарда (см. ниже). Чрезвычайная лабильность этого показателя свидетельствует о том, что он отражает не стойкие метаболические изменения, а «вегетативную лабильность и комплексную реакцию адаптации» [30]. В этом случае изменения амплитуды AT_2 связаны скорее с активацией, эмоциональным возбуждением высших вегетативных центров, что подтверждается сочетанием этой переменной в одном факторе с ЧСС. Связь AT_2 с возбуждением различных отделов вегетативной нервной системы установлена рядом авторов экспериментально. Полученные при этом результаты в разных опытах противоречивы по конечному результату: в одних случаях — это увеличение амплитуды, в других — уменьшение [30].

Табл. 3. Факторная характеристика измененных под влиянием хронического эмоционального стресса показателей сердечной деятельности половозрелых белых крыс-самцов.

Переменная	Факторы				
	1	2	3	4	5
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	0,85* (2)	-0,00	0,22	-0,23	-0,03
Индекс аритмии (ИА)	0,05	-0,00	-0,06	-0,01	0,97 (1)
Индекс Макруз (ИМ)	-0,77 (3)	-0,09	0,09	-0,02	-0,17
Индекс Гросс (ИГ)	0,13	-0,04	0,97 (1)	-0,00	-0,08
Индекс Лепешкина (ИЛ)	0,85 (1)**	0,07	-0,34	-0,19	-0,08
Разность между нормальным (СПн) и фактическим (СПф) систолическим показателем (СПр)	-0,28	0,02	0,88 (2)	0,19	-0,01
Смещение сегмента RS-T ₁ от изолинии	-0,27	0,06	0,09	0,85 (2)	0,06
Смещение сегмента RS-T ₂ от изолинии	0,07	0,72 (2)	0,07	0,22	-0,10
Смещение сегмента RS-T ₃ от изолинии	-0,22	0,81 (1)	0,02	-0,30	-0,02
Амплитуда T ₁ (AT ₁)	0,01	-0,14	0,08	0,85 (1)	-0,07
Амплитуда T ₂ (AT ₂)	0,60 (4)	0,62 (5)	0,02	0,14	-0,06
Амплитуда T ₃ (AT ₃)	0,39 (5)	0,69 (3)	-0,04	-0,39 (3)	-0,05
Амплитуда R ₂ (AR ₂)	0,08	0,64 (4)	-0,10	-0,03	0,14
Накопленная дисперсия (Σ=0,77)	0,21	0,19	0,15	0,14	0,08

*) нагрузки для факторов – коэффициенты корреляции переменных с выделенными факторами

**) цифрами в скобках обозначен порядок, в котором переменные вносят наибольший вклад в выделенный фактор; цифры в скобках стоят только возле переменных, удовлетворяющих правилу отбора (выбраны переменные, имеющие коэффициенты корреляции с главными Факторами по абсолютной величине $\geq 0,4$ по Afifi A. A., Aezen S. P., [66].

Так, выделяют четыре синдрома ЭКГ, в два из которых входят AT₂ и ЧСС. Первый из них – бетта-пансимпатикотонический, связан с гиперфункцией ускоряющего и усиливающего нервов. Этот синдром состоит из увеличения ЧСС в сочетании с образованием высокого зубца Т. Второй – гиперамфотонический синдром – по мнению авторов, отражает «активацию центральной холинергической и адренергической регуляции». При этом варианте увеличение амплитуды зубца Т сочетается с брадикардией [82]. В других исследованиях показано, что конечный эффект двухстороннего раздражения симпатических нервов на амплитуду зубца Т зависит от преобладания влияний правых или левых нервов [13]. В то же время другие авторы [83] увеличение амплитуды зубца Т связывают с усилением вагальных влияний. Таким образом, зависимость амплитуды зубца Т от активации различных отделов мозга не вызывает сомнений. В то же

время показана связь амплитуды зубца Т с гуморальным фактором – накоплением катехоламинов (КА) в сократительном миокарде желудочков [18, 84, 85].

Второй главный фактор (F₂) отражает степень постстрессорной ишемии, коронарной недостаточности и нарушение инотропной функции сократительного миокарда желудочков. Все переменные, образующие этот фактор, относятся к желудочковому комплексу (смещение сегментов RS-T_{3,2}, амплитуда зубцов T_{3,2}, R₂). Нейрогуморальные влияния на амплитуду зубца Т рассмотрены выше.

Степень ишемии миокарда отражается амплитудой зубца Т в сочетании с величиной смещения сегмента RS-T в различных отведениях [18, 30, 31, 79]. Смещение сегмента RS-T вверх связано с более выраженной ишемией, чем его смещение вниз [86]. Эти показатели указывают на диффузные ишемические изменения миокарда, развивающуюся

при этом коронарную недостаточность, ее начальный период [79]. На связь амплитуды зубца T_{2,3} с гипоксией и ишемией миокарда указывают данные о наличии высокоамплитудного зубца Т у больных с частыми приступами стенокардии, у которых другие ЭКГ признаки ишемии отсутствуют. Указанные смещения сегмента RS-T и увеличение амплитуды зубца Т связаны, по-видимому, локализацией ишемии в субэндокардиальных слоях переднебоковой стенки левого желудочка [87]. Таким образом, только сочетанные изменения двух переменных – смещение сегмента RS-T и величина амплитуды зубца Т – могут отражать степень ишемии, сократительного миокарда желудочков [99]. При этом необходимо учитывать, что ишемия кардиомиоцитов желудочков связана уже с более глубокими нарушениями обмена, вызванными кардиотоксическим действием катехоламинов, изменением гликолитического

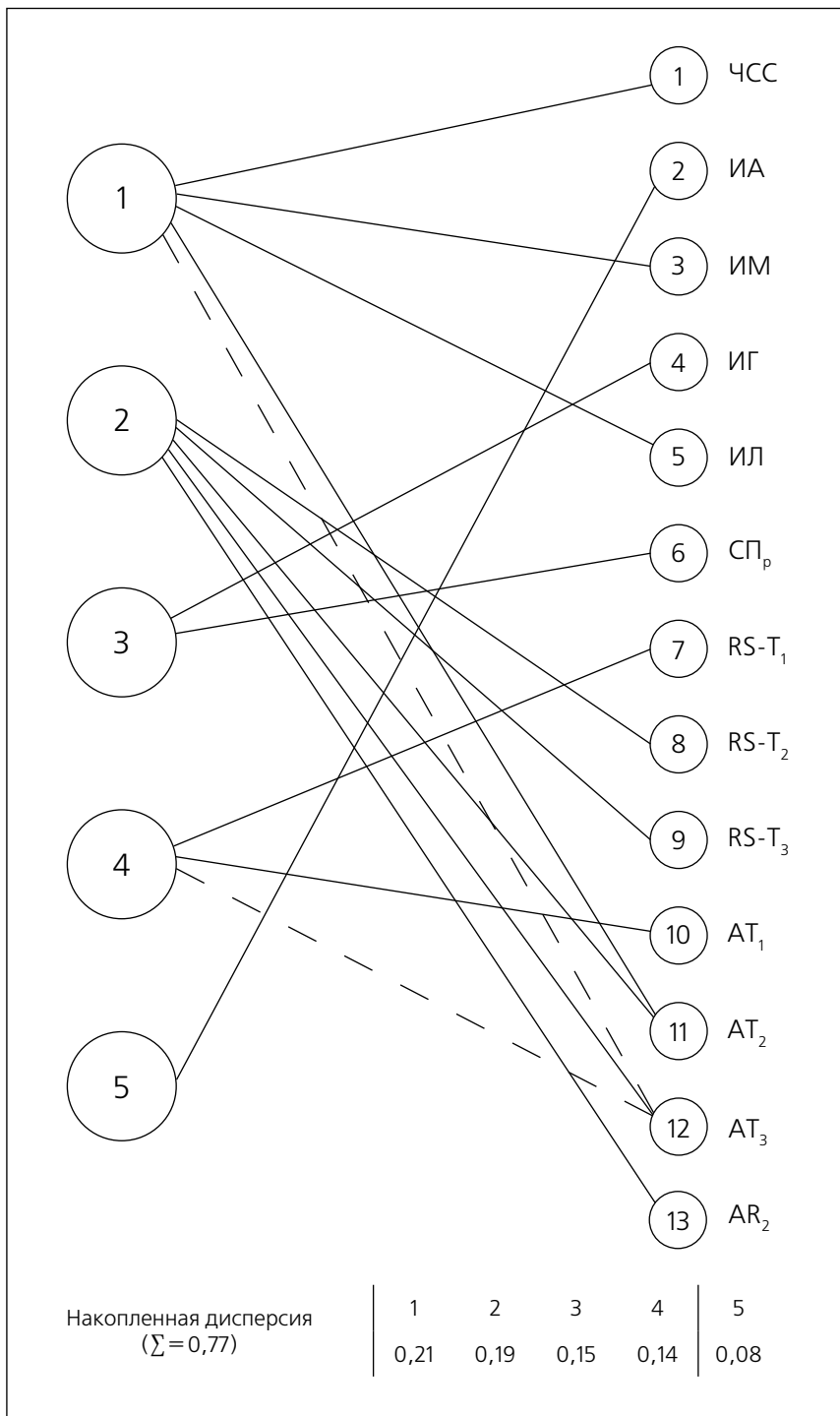


Рис. 1. Структура гипотезы факторного отображения измененных под влиянием хронического эмоционального стресса показателей сердечной деятельности половозрелых животных.

энергообеспечения, гипоксией и, как следствием этого, выключением функции митохондрий и ингибированием основных метаболических путей дыхательной цепи [12, 23, 88].

Этот фактор отражает, по-видимому, изменения, соответствующие

второй и третьей стадиям формирования патогенетических звеньев ишемического повреждения миокарда. При этом тормозится цикл трикарбоновых кислот и нарастает дефицит богатых энергией фосфорных соединений (АТФ) [10, 12].

Наконец, переменная, характеризующая амплитуду зубца R_2 , также связана со степенью ишемии миокарда. Связь этой переменной с фактором, характеризующим ишемию, обусловлена мгновенной обратимой депрессией сократительной функции миокарда (сокращения и расслабления), которая возникает в результате снижения резистентности к контрактуре, вызванной гипоксией [89, 90; и др.]. Эти же явления могут быть связаны с избытком Ca^{2+} . Однако связь амплитуды R_2 с другими переменными, образующими F_2 , указывает именно на роль гипоксии. Это подтверждается исследованиями, где явления такого порядка — депрессия силы и амплитуды сокращения миокарда желудочков — могут быть устранены путем активации гликолиза. Такой положительный инотропный эффект глюкозы хорошо известен: он обеспечивается поступлением в миофибриллы аденозинтрифосфата (АТФ) [91–93], а также неразрывно связанным с этим процессом функционированием Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулула (т. е. удалением Ca^{2+} из миофибрилл [10]).

Третий главный фактор (F_3) мы интерпретируем, как отражающий степень ишемических и стрессорных повреждений сократительной функции миокарда в процессе полного сердечного цикла (фактор, отражающий итоговые метаболические и функциональные Ca^{2+} -зависимые эффекты эмоционального стресса). Этот фактор образуется, главным образом, двумя переменными — индексом Гросс и СПр.

Увеличение индекса Гросс связано в большей степени с уменьшением времени электрической диастолы (интервала Т-Q), что указывает на нарушение коронарного кровообращения [75]. В то же время отклонение СПр более чем на 5% является одним из признаков неполноценной функции миокарда [74]. Из выражений (4) и (5) следует, что и тот, и другой показатели зависят от соотношения длительностей электрической систолы и диастолы.

Указанные показатели отражают динамику всего сердечного цикла и является, в значительной степени, интегральными. Они характеризуют, кроме сократительной функции миокарда, коронарное кровообращение, координацию всех отделов сердца, его функцию в целом. Действительно, в этих индексах отражается соотношение фаз систолы (напряжения и изгнания) и фаз диастолы (расслабления и накопления) [94, 95]. Можно считать, что интерпретируемые показатели будут отражать состояние сократительной функции миокарда обоих отделов сердца — предсер-

дий и желудочков, а также проводящей системы, от состояния которой зависит во многом электрическая стабильность и согласованность различных отделов сердца.

Хотя стрессорные и ишемические повреждения миокарда вызывают депрессию основных параметров сокращения и расслабления, длительные стрессовые воздействия в большей степени нарушают процесс расслабления [10]. Во время диастолы в миофибриллах сохраняются остаточные актомиозиновые мостики, влияющие на напряжение покоя [96]. Этот процесс играет ведущую роль во время диастол.

Третий фактор (F_3), таким образом, отражает результат глубоких метаболических изменений, затрагивающих практически все стороны деятельности кардиомиоцитов — сокращение миофибрилл, энергообеспечение (гликолиз и распад гликогена), процессы ионного транспорта, ответственные за ритмический характер функционирования клеток (кальциевый насос и процесс расслабления в кардиомиоцитах). Таким полиэффекторным свойством обладает Ca^{2+} , активирующий универсальный регуляторный белок — кальмодулин, посредством протеинкиназа запускающий и ограничивающий все вышеперечисленные механизмы. Следовательно, можно предположить, что F_3 отражает состояние Ca^{2+} зависимых эффектов эмоционального стресса.

Четвертый главный фактор (F_4) интерпретируется как отражающий положение электрической оси сердца.

Такая трактовка основана на гипотезе Эйнтховена о зависимости амплитуды зубцов ЭКГ в стандартных отведениях от положения сердца в грудной клетке (от положения средней электрической оси (т. е. от угла α). Как известно, при горизонтальном положении сердца максимальная амплитуда зубцов регистрируется в первом стандартном отведении, а минимальная — в третьем. Обратные соотношения характерны для вертикального положения сердца [71]. Однако, этот метод дает неполную информацию, так как учитывает повороты сердца только вокруг одной переднезадней оси [86].

F_4 образован, главным образом, переменными — амплитудой зубцов T_1 и T_3 . При этом, как следует из табл. 3., эти переменные имеют противоположные по знаку коэффициенты корреляции с F_4 . Тогда увеличение собственного значения F_4 будет указывать на более горизонтальное положение оси сердца, уменьшение этого фактора на более вертикальное.

Именно наличие противоположных по знаку коэффициентов корреляции

этих переменных с F_4 подтверждает его связь с положением электрической оси сердца, а не со степенью ишемии миокарда, на что могло бы указывать участие переменной $RS-T_1$ в образовании данного фактора. Если принять такую интерпретацию, то становится понятным отсутствие в этом факторе переменной, характеризующей амплитуду R_2 .

Наконец, F_4 мог бы отражать еще один механизм — конечный эффект двухсторонней активации симпатических нервов. Как показали исследования Б. М. Федорова [13], при преобладании влияния левых симпатических нервов происходит снижение амплитуды зубцов T_1 и T_3 . В этом случае направление изменений этих зубцов должно иметь однонаправленный характер. Однако, наличие противоположных знаков у коэффициентов корреляции заставляет отказаться от этой интерпретации.

Участие в образовании интерпретируемого фактора величины смещения от изолинии сегмента $RS-T_1$ обусловлено ее значительной корреляцией с амплитудой зубца T_1 (см. табл. 2). Мы придаем анализу величины этого фактора небольшое значение, так как регистрация ЭКГ в наших исследованиях проводится в условиях относительно свободного поведения, когда расположение оси сердца меняется в зависимости от позы животного, и, таким образом, может не зависеть от гипертрофии того или иного отдела сердца.

Интерпретация пятого фактора (F_5), как аритмогенного, не нуждается в доказательствах, так как последний образован одной переменной — индексом аритмии. Это — индивидуальный (характерный) фактор.

Известно, что повышенный уровень КА при стрессе повышает возбудимость проводящей системы и увеличивает вероятность возникновения аритмий [81]. Другим важным аритмогенным фактором является ишемия миокарда. Как показано Ф. З. Меерсон [10, 12], роль стресса в возникновении электрической нестабильности сердца (экстрасистолии, фибрилляции) реализуется в результате нарушения механизмов ионного транспорта, обусловленных липидной триадой. По мнению этого автора, именно увеличение пассивной проницаемости мембран для ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ является причиной электрической нестабильности сердца. По нашим данным, под влиянием хронического эмоционального стресса число аритмий и экстрасистолий, а следовательно и индекс аритмии (ИА) увеличиваются (см. табл. 1). В то же время известно [97], что при эмоциональном напряжении в результате централизации управления сердечным ритмом уменьшается

вариабельность ряда кардиоинтервалов (при математическом анализе 100–5000 кардиоинтервалов). Это кажущееся противоречие связано с тем, что F_5 отражает обменные изменения в проводящей системе и состояние электрической нестабильности миокарда, возникающее под влиянием стресса и ишемии. Этот фактор, таким образом, не связан с централизацией управления при эмоциональном возбуждении.

На 4-й день пребывания в условиях моделирования эмоционального стресса, на фоне ишемизированного, стрессорными воздействиями миокарда, наблюдается дальнейшее углубление повреждений. Как следует из совокупности переменных, образующих выделенные факторы, и обоснованной выше их физиологической интерпретации, усиливается постстрессорная ишемия, коронарная недостаточность и нарушение инотропной функции миокарда. На это указывает перемещение на первое место F_2 . Более выражены итоговые метаболические и функциональные Ca^{2+} -зависимые эффекты. На второе место в факторной модели перемещается F_3 . Иными словами происходит изменение иерархии выделенных совокупностей показателей. Как известно, изменение порядка расположенных главных факторов показывает изменение информативности переменных, их образующих.

Каждый из исследуемых «квантов поведения» имеет свои особенности. Наиболее значительные изменения выявляются в период «ожидания» аверсивного раздражителя, и, особенно, в межсигнальный период. В этот период в аритмогенный фактор (F_5) существенный вклад вносят переменные — смещение сегмента $RS-T_1$ и амплитуда T_1 , которые в совокупности, как указывалось выше, указывают на ишемию миокарда.

Обсуждение результатов. Заключение

Таким образом, как показывают наши исследования, для количественной оценки стрессорных повреждений миокарда по ЭКГ в условиях хронического эксперимента на животных необходимо: сочетание моделирования эмоционального стресса, клинический анализ ЭКГ в нескольких отведениях и качественно

более высокий уровень обработки полученных при этом переменных методами многомерного (факторного) анализа.

Такой подход позволяет получить факторную модель стрессорных и ишемических повреждений сердца. Факторный анализ дает возможность выявить скрытые за показателями ЭКГ изменения функции и метаболизма, не поддающиеся непосредственному измерению в условиях целостного организма. Так, первый фактор (F_1) отражает состояние системы энергообеспечения и кислородообеспечения; второй (F_2) — степень постстрессорной ишемии, связанной, главным образом, с выключением функции митохондрий; третий (F_3) — итоговые метаболические и функциональные Ca^{2+} -зависимые эффекты эмоционального стресса; четвертый (F_4) — положение электрической оси сердца. Наконец, пятый фактор (F_5) отражает изменения, обусловленные повышенным уровнем катехоламинов и реализацией липидной триады.

Для ранжирования животных по степени изменений миокарда необходимо иметь представление о величине индивидуальных значений выделенных факторов, определяемых с помощью коэффициентов факторных вкладов.

Для каждого индивида, подвергнутого воздействию хронического эмоционального стресса, определяются индивидуальные значения факторных вкладов F_1 – F_5 , которые затем подразделяются на три области: минимальных, средних и максимальных значений.

По индивидуальному значению факторных вкладов определяется положение индивида в той или иной области факторного пространства, в котором животные неодинаково распределяются в зависимости от их устойчивости к стрессу.

Анализ величин переменных, обуславливающих индивидуальные значения первого фактора, показывает, что при минимальном значении первого фактора (f_1) характерно менее значительное уменьшение индекса Лепешкина (меньше выражен спазм коронарных сосудов и ишемия, менее замедлены процессы реполяризации), чем у животных, имеющих максимальное значение первого фактора (F_1), более высокая ЧСС, лучше оперативное энергообеспечение, незначительное увеличение индекса Макруз (отсутствие «патологии левого сердца»), увеличение амплитуды T_2 (в сочетании с увеличением ЧСС отражает развитие комплексной реакции адаптации и связано с активацией ускоряющего и усиливающего нервов). Из этого следует, что с точки зрения устойчивости наиболее благоприятно, когда у индивида минимальное значение первого фактора (f_1)

и т. п. Так же можно проанализировать значение увеличения или уменьшения других выделенных факторов. Таким образом, по величине индивидуальных значений выделенных факторов для каждого подопытного животного можно судить о наличии и степени стрессорных и ишемических повреждений миокарда, стадии этих повреждений и, что особенно существенно, о наиболее пораженном звене или звеньях патогенетического процесса.

Это крайне важно для целенаправленного выбора средств активации или дублирования конкретных естественных антистрессорных и антиишемических систем организма. Например, если у обследуемого индивида большое собственное значение F_1 , то для восстановления систем, энергообеспечения ему показано введение смеси глюкозы с инсулином и калием (К); при увеличении F_1 , для уменьшения Ca^{2+} -зависимых эффектов эмоционального стресса — блокаторов вхождения Ca^{2+} через медленный канал, типа ватапамида; при увеличении собственного значения F_5 для уменьшения кардиотоксического эффекта КА и реализации липидной триады — антиоксидантов типа α -токоферола или глюкокортикоидов и т. п. (Способы воздействия на метаболизм миокарда, приведенные для иллюстрации использования собственных (индивидуальных) значений факторов при выборе патогенетической терапии, заимствованы у Ф. З. Меерсон [10]).

Такой подход позволяет количественно оценить степень стрессорных повреждений миокарда и ранжировать индивидов по выраженности изменений их кардиологического «паттерна», сердечно-сосудистого компонента устойчивости к эмоциональному стрессу.

Литература

1. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980. 197 с.
2. Селье Г. Стресс без дистресса. Рига: Виеда, 1992. 109 с.
3. Косицкий Г. И. Нервное напряжение, эмоции, неврозы и сердечно-сосудистая система. Превентивная кардиология. Руководство. / Ред. Г. И. Косицкий. М., Медицина, 1987. С. 147–178.
4. Судаков К. В. Механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу: преимущества индивидуального подхода. Вестн. РАМН. 1998. № 8. С. 8.
5. Судаков К. В. Информация в деятельности функциональных систем организма. Вестник Челябинского гос. университета. 2009. № 11 С. 35–46.
6. Вальдман А. В. Молекулярно-биологические процессы динамики

эмоционально-стрессорной реакции. Вестн. АМН СССР. 1987. №6. С. 6–15.

7. Вальдман А. В., Медведев О. С. Фармакологический анализ сопряжения эмоционально-поведенческой и гемодинамических реакций. Вестн. АМН СССР. 1984. №4. С. 22–29.
8. Брайт Д., Джонс Ф. Стресс. Теории, исследования, мифы. 2-е межд. изд.; СПб.: Прайм-Еврознак; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2003. — 352 с.
9. Медведев В. И. Кровообращение при некоторых физиологических состояниях. Эмоциональные напряжения и стресс. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1986. С. 507–525.
10. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., Медицина, 1984. 269 с.
11. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма. Физиология адаптационных процессов. М., Наука, 1986. С. 521–632.
12. Меерсон Ф. З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца. Кардиология. 1993. № 4, 5. СС. 50–59, 58–64.
13. Федоров Б. М. Стресс и система кровообращения. М., Медицина, 1991. 320 с.
14. Захаржевский В. Б. Физиологические аспекты невротической и психосоматической патологии. Л., Наука, 1990. 175 с.
15. Selye H. Stress and cardiovascular disease. Cardiovasc. Med., 1979. V4. №2. P. 183 - 191.
16. Levi L. Stress and coronary heart disease — causes, mechanisms and prevention. Psychosomatic risk factors and coronary heart disease: Indications for specific preventive therapy. Ed by R.H. Rosenman. Bern — Stuttgart — Vienna, 1983. P.15–21.
17. Lazarus, R. S. Stress and Emotion: A New Synthesis. NY, Springer Publish. Company, Inc. 2006. 342 p.
18. Kreibitz S. D. Autonomic Nervous System Activity in Emotion: A Review. Biological Psychology, 2010. V. 84. P. 394–421.
19. Adams, D. B., Baccelli, G., Mancina, G., and Zanchetti, A. Relation of cardiovascular changes in fighting to emotion and exercise. J. Physiology (London), 1971. V. 212, No.2. P. 321–335.
20. Hijzen T. H., Slangen J. L. The electrocardiogram during emotional and physical stress. Int. J. Psychophysiol. 1985. 2 (4). P. 273–927.
21. Strike P. C. and Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. European Heart Journal, 2003. V. 24, Iss. 8. P. 690–703.
22. Чазов Е. И. Эмоциональные стрессы и сердечнососудистые заболевания. Вестн. АМН СССР. 1975. №8. С. 3–9.
23. Чазов Е. И. Методологические и социальные вопросы кардиологии. Биология и медицина: фило-

- софские и социальные проблемы взаимодействия. М., 1985. С. 46–53.
24. Russek H., Russek L. Behavior Patterns and Emotional Stress in the Etiology of Coronary Heart Disease: Sociological and Occupational Aspects. Stress and the Heart / Ed. D. Wheathley. N.Y., Raven Press, 1977. P. 15–33.
 25. Haynes S. G., Levine S., Scotch N., Feinleib M., Kannel W. B. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study: 1. Methods and risk factors. Amer. J. Epidemiol. 1978. Vol. 107, No. 5. P. 362–383.
 26. Nagman M., Wilhemsens L., Wedel H., et. al. Risk factors for angina pectoris in a population study of Swedish Men. J. Chron. dis. 1987. V.40, №3. P. 265–275.
 27. Шхвацабая И. К. Ишемическая болезнь сердца. М., Медицина, 1975. 298 с.
 28. Шхвацабая И. К., Храмлишвили В. В. Особенности личности больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Психиатрические аспекты сердечно-сосудистой патологии. Тез. докл. междунар. симпозиум. М., 1985. С. 111–112.
 29. Everly G. S. and Lating J. M.. A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. Springer Science, N.Y. 2013. XX. 486 p.
 30. Соколов Е. И., Белова Е. В. Эмоции и патология сердца. М., Наука, 1983. 302 с.
 31. Соколов Е. И. Эмоции, гормоны и атеросклероз. М., Наука, 1991. 294 с.
 32. Белялов Ф. И. Психосоматические связи при заболеваниях внутренних органов. Клин. медицина. 2007. Т.85. №3. С. 21–24.
 33. Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Личностная тревожность и ишемическая болезнь сердца. Терапевт. архив. 2005. Т. 77. №12. С. 25–29.
 34. Friedman H., Rosenman R.H. Type A Behavior and your Heart. N. Y., Knott, 1974. 302 p.
 35. Laughlin M. An analysis of the risk of human cardiac damage during +G(z) stress: A review. Aviat. and Space Environ Med. 1982. Vol. 53. No. 5. P. 423–431.
 36. Pratt L. A., Ford D. E., Crum R.M. et. al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up. Circulation, 1996. №94: P. 3123–3129.
 37. Погосова Г. В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология. №4. 2002. С. 86–90.
 38. Hamer M., Tanaka G., Okamura H., Tsuda A., & Steptoe, A. The effects of depressive symptoms on cardiovascular and catecholamine responses to the induction of depressivemood. Biol. Psychology, 2007. 74, P. 20–25.
 39. Белова Т. И., Кветнянский Р. Катеcholамини мозга в условиях экспериментальных эмоциональных перенапряжений. Успехи физиол. наук. 1981. Т.12. №2. С. 67–90.
 40. Симонов П. В. Вегетативные корреляты эмоциональных состояний. Физиология вегетативной нервной системы. Л., Наука, 1981. С. 596–617.
 41. Legault S. E., Freeman M. R., Langer A. et al. Patho-physiology and time course of silent myocardial ischaemia during mental stress: clinical, anatomical, and physiological correlates. Br. Heart J. 1995.73. P. 242–249.
 42. Вайнштейн И. И., Симонов П. В. Эмоциональные структуры мозга и сердца. М., Наука, 1979. 93 с.
 43. Пшенникова М. Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации. Патол. физиол. и эксперимен. терапия, 2011, №4. С. 7–16.
 44. Wolf S. Emotions and the autonomic nervous systems. Arch. Intern. Med. 1970. Vol.126, No.6. P. 1024–1030.
 45. Gendolla, G. H. E., & Krusken, J. Mood state, task demand, and effort-related cardiovascular response. Cognition and Emotion, 2002. 16 (5). P. 577–603.
 46. Gendolla, G. H. E., & Wright, R. A. Motivation in social settings: Studies of effort-related cardiovascular arousal. In J. P. Forgas, K. Williams, & W. von Hippel (Eds.), Social motivation. N. Y.: Cambridge Univ. Press. 2005. P. 71–90.
 47. Grossman P., & Taylor E. W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution, and biobehavioral functions. Biol. Psychology, 2007. 74. P. 263–285.
 48. Mauss, I. B., & Robinson, M. D. Measures of emotion: A review. Cognition and Emotion, 2009. V. 23, P. 209–237.
 49. Guliani, N. R., McRae, K., & Gross, J. J. The up- and down-regulation of amusement: Experiential, behavioral, and autonomic consequences. Emotion, 2008. 8. P. 714–719.
 50. Stemmler G., Aue T., & Wacker J. Anger and fear: Separable effects of emotion and motivational direction on somatovisceral responses. Intern. J. of Psychophysiol., 2007. 66. P. 141–153.
 51. Scherer K. R. The dynamic architecture of emotion: Evidence for the component process model. Cognition and Emotion, 2009. 23. P. 1307–1351.
 52. Murakami H., & Ohira H. Influence of attention manipulation on emotion and autonomic responses. Perceptual and Motor Skills, 2007. 105. P. 299–308.
 53. Rainville P., Bechara A., Naqvi N., & Damasio A. R. Basic emotions are associated with distinct patterns of cardiorespiratory activity. Intern. J. of Psychophysiol., 2006. 61. P. 5–18.
 54. Foley P. & Kirschbaum C. Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. Neurosci. and Biobehav. Reviews, 2010. 35. P. 91–96.
 55. Пшенникова М. Г., Воронцова Е. Я., Меерсон Ф. З. Влияние стресса на растяжимость и сократительную функцию миокарда. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1982. №12. С. 15–17.
 56. Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса. М., Медицина, 1981. 232 с.
 57. Репин Ю. М., Старцев В. Г. Механизм избирательного поражения сердечно-сосудистой системы при психоэмоциональном стрессе. Вестн. АМН СССР. 1975. №8. С. 71–75.
 58. Айраагетянц М. Г., Вейн А. М. Неврозы в эксперименте и в клинике. М., Наука, 1982. 270 с.
 59. Захаржевский В. Б. Экспериментальный невроз. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Рук. по физиологии. Л., Наука, 1986. С. 526–548.
 60. Hassan M., Mela A., Qin Li, Brumback B., Fillingim R. B., Conti J. B., Sheps D. S. The Effect of Acute Psychological Stress on QT Dispersion in Patients with Coronary Artery Disease. Pacing Clin Electrophysiol. 2009. 32 (9). P. 1178–1183.
 61. Miller D., Mallov S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 1977. Vol. 7. P. 139–143.
 62. Waldenstrom A., Hjalmarson A., Thornell L. A possible role of noradrenaline in the development of myocardial infarction. Am. Heart J. 1978. Vol.95. No.1. P. 43–51.
 63. Мальшев В. В., Лифантьев В. И., Меерсон Ф. З. Функциональное состояние митохондрий сердца в динамике эмоционально-болевого стресса. Кардиология. 1982. №6. С. 118–120.
 64. Randoll D., Brady J., Martin K. Cardiovascular dynamics during classical appetitive and aversive conditioning in the laboratory primates. Pavl. J. Biol. Sci. 1975. V.10. P. 66–75.
 65. Иберла К. (Uberla K.) Факторный анализ. М., Статистика, 1980. 398 с.
 66. Афифи А., Эйзен С. (Afifi A. A., Aezen S. P.) Статистический анализ. М., Мир, 1982. 486 с.
 67. Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. Киев: Здоров'я, 1983. 136 с.
 68. Майоров О. Ю. Экспериментальная установка для моделирования эмоциональных стрессов, самостимуляция и тестирования мелких лабораторных животных. Заявка на пат. предл., N 44, 27.02.1979.
 69. Vedjiaev F., Mayorov O.Yu. Anticipation stress — neurodynamic, vegetative, ontogenetic aspects. XXII Intern. Congr. of Psychologists, Leipzig, V.2. 1980. P. 671–674.
 70. Macruz R., Perloff J. K., Case R. B. A method for the electrocardiographic recognition of atrial enlargement. Circulation. 1958. V.17. N5. P. 882–889.
 71. Тумановский М. Н., Бородулин Ю. Д., Никитин А. В., Фуки В. Б. Практическое руководство по электрокардиографии (с теор. основами). – 2-е изд., Воронеж : Изд-во Воронеж. ун-та, 1972. 326 с.
 72. Bazett H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920. (7) P. 353–370.
 73. Фогельсон Л. И., Черногоров И. А. Величина желудочкового комплекса

- электрокардиограммы, как показатель функционального состояния миокарда. Медико биол. журнал. 1927. в. 6. С. 3–15.
74. Письменный Р. Я., Соболева Л. В. Электрокардиография в практике экспертизы трудоспособности. – М., Медгиз. 1969. 156 с.
 75. Gross D. Investigations concerning the U wave of the electrocardiogram. *Cardiologia*. 1954. Vol. 24. P. 166–179.
 76. Дьяконова И. Н., Косицкий Г. И., Кузнецова Т. Е. Регуляция деятельности сердца, системного и коронарного кровоснабжения. Превентивная кардиология. Под ред. Г. И. Косицкого. М., Медицина, 1977. С. 85.
 77. Lereschkin E. Das Elektrokardiogramm. Dresden und Leipzig, 1957. 714 s.
 78. Моисеев В. С., Сумароков А. В. Болезни сердца: Рук. для врачей М., Универс. Пабл., 2001. 463 с.
 79. Долабчан З. Л. Гипертрофия миокарда и электромеханическая активность сердца. М., Медицина. 1973. 216 с.
 80. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., Медицина. 1978. 294 с.
 81. Burke W. et al., 1969. /Цит по Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., Медицина, 1984. 269 с.
 82. Исаков И. И., Кушаковский М. С., Журавлева Н. Б. Клиническая электрокардиография. – 2-е изд. Л.: Медицина, 1984. 272 с.
 83. Бобер С., Домбровская В., Добровский А. Практическая электрокардиография. Варшава, 1974. 282 с.
 84. Буянов П. В. Значение эмоциональных влияний на кровообращение при гипертонической болезни. Военно-мед. ж. 1960. №5. С. 81–83.
 85. Wolf S. Emotions and the autonomic nervous systems. *Arch. Intern. Med.* 1970. Vol. 126, No. 6. P. 1024–1030.
 86. Ekmekci A., Toyoshima H., Kwoczynsky J. *Am. J. Cardiol.* 1961. No. 7. P. 521. (Цит. по [79]).
 87. Freundlich J: The diagnostic significance of the tall upright T wave in the chest leads. *Amer Heart J.* 1956. V. 52. P. 749.
 88. Kloner R., Braunwald E. Observations on experimental myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.* 1980. V. 14. P. 371–395.
 89. Меерсон Ф. З., Гибер Л. М., Марковская Г. И. Профилактика нарушенной сократительной функции сердца и язвенных поражений желудка при эмоциональном стрессе с помощью оксибутирата натрия и витамина Е. Докл. АН СССР. 1977. Т. 237. №5. С. 1238–1243.
 90. Уголев А. А., Голубева Л. Ю., Меерсон Ф. З. Предупреждение стрессорных повреждений сердца с помощью предварительной адаптации к высотной гипоксии. *Кардиология*. 1980. №11. С. 91–94.
 91. Сакс В. А., Розенштраух Л. В. Современные проблемы энергетики клеток сердечной мышцы. *Терап. арх.*, 1977, Т 49, №1, С. 120–132.
 92. Jacobus W., Lehninger A. Транспорт Ca^{2+} митохондриями и его возможная роль в цикле сокращение–расслабление. *Метаболизм миокарда. Матер. 1-го сов.-амер. симп.* 1973. /Ред. Е. И. Чазов, Е. Морган. США. М., Медицина, 1975. С. 118–134.
 93. Jacobus W. E., Tiozzo R., Lehninger A. L., Carafoli E. Aspects of Energy-linked Calcium accumulation by Rat Heart Mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 1975. V. 250, N 19. P. 7863–7870.
 94. Карпман В. Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. М., Медицина, 1965. 275 с.
 95. Парин В. В., Карпман В. Л. Кардиодинамика. Физиология кровообращения. Физиология сердца. Л., 1980. С. 215–240.
 96. Меерсон Ф. З., Капелько В. И. Современные представления о механизме сокращения и расслабления сердечной мышцы. *Успехи физиол. наук.* 1978. Т. 9. №2. С. 21–41.
 97. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., Наука, 1984. 221 с.
 98. Закс Л. Статистическое оценивание. М., Статистика, 1976. 598 с.
 99. Feinleib M., Kannel W. B., Tedeschi C. G., Landau T. K., Garrison R. J. The relation of antemortem characteristic to cardiovascular findings at necropsy. *Atherosclerosis*, 1979, 34. P. 145–157.

Quantitative assessment of stress and ischemic myocardial damages in normal conditions and during experimental stress: factor model

O. Mayorov

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine
Institute of Child and Adolescent Health protection NAMS of Ukraine, Kharkiv*

Abstract

The complex approach allowing objective quantitative ranking based on changes of multiple ECG parameters according to the degree of stress and ischemic myocardial damages applied to animals during the chronic experiment has been developed. This complex approach combines the ECG, multivariate factor analysis and the interpretation of the calculated primary factors involving the achievements of cellular physiology. It enables to reveal and measure phenomena concealed in variables (ECG parameters) which can not be measured directly. On the basis of the proposed method, the analysis of factors and quantitative assessment of myocardium (the level of resistance which is a part of its visceral component) have been carried out.

Key words: emotional stress, ECG, factor model, stress and ischemic myocardial damages, individual resistance.

Кількісна оцінка стресорних і ішемічних пошкоджень міокарда у нормі і в умовах моделювання емоційного стресу в експерименті: факторна модель

О. Ю. Майоров

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України, Харків*

Резюме

Розроблено комплексний підхід, який дозволяє в умовах хронічного експерименту в цілісному організмі за складною мозаїкою змін численних параметрів ЕКГ об'єктивно кількісно ранжувати тварин за ступенем стресорних і ішемічних ушкоджень міокарда під впливом емоційного стресу. Комплексний підхід об'єднує ЕКГ, багатовимірний факторний аналіз та інтерпретацію виділених головних факторів із залученням досягнень клітинної фізіології. Це дає можливість виявляти і вимірювати приховані за змінними (параметри ЕКГ) явища, що не піддаються безпосередньому виміру в цілому організмі. На основі застосування запропонованого методу проведено аналіз факторної структури і дана кількісна оцінка стану міокарда — одного з рівнів стійкості, що є складовою частиною її вісцерального компоненту.

Ключові слова: емоційний стрес, ЕКГ, факторна модель, стресорні та ішемічні пошкодження міокарда, індивідуальна стійкість.

Переписка

д.м.н., професор **О. Ю. Майоров**
а.я. 7313, Харьков, 61002
Украина
тел.: +380 (57) 711 80 32
эл. почта: institute-MIT@ukr.net