

М. О. Чиж <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>
І. В. Белочкіна <https://orcid.org/0000-0003-0090-2971>
В. Ю. Глоба <https://orcid.org/0000-0002-1045-0756>
І. В. Слета <https://orcid.org/0000-0003-2072-5861>

ВПЛИВ ВИХІДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ЩУРІВ З ЕПІНЕФРИН-ІНДУКОВАНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ: АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

УДК 612.172.2.084:615.217.22:612.89:616-036.8

М. О. Чиж, І. В. Белочкіна, В. Ю. Глоба, І. В. Слета
ВПЛИВ ВИХІДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ЩУРІВ З ЕПІНЕФРИН-ІНДУКОВАНОЮ
КАРДІОПАТІЄЮ: АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

Метою дослідження було оцінити зв'язок між вихідними показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) та виживаністю щурів після введення токсичних доз епінефрину. Аналіз охоплював часові, геометричні та спектральні методи дослідження ВСР. Отримані результати свідчать про потенційний прогностичний потенціал спектральних показників ВСР для оцінки чутливості організму до стресорного впливу катехоламінів.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, епінефрин, щури, летальність.

UDC 612.172.2.084:615.217.22:612.89:616-036.8

М. О. Chyzh, I. V. Belochkina, V. Yu. Globa, I. V. Sleta
IMPACT OF BASELINE AUTONOMIC STATUS ON SURVIVAL IN RATS WITH EPINEPHRINE-INDUCED
CARDIOMYOPATHY: ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Heart rate variability (HRV) reflects autonomic regulation of the cardiovascular system. Reduced HRV is associated with adverse cardiac outcomes. Excessive activation of the sympathoadrenal system by epinephrine leads to acute myocardial injury. Baseline autonomic status may have prognostic significance for survival.

Objective: to evaluate the relationship between baseline HRV parameters and survival of rats after administration of toxic doses of epinephrine.

Methods. The study included 59 white rats (12 months old). ECGs were recorded for 5 min, followed by analysis of time (SDNN, CV), geometric (HRV t.i., Mo, aMo, WAM5), and spectral (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) indices. Epinephrine (0.5 mg/100 g) was administered subcutaneously, and animals were divided into deceased (n = 25) and surviving (n = 34) groups.

Results. Time and geometric HRV parameters showed no differences between groups ($p > 0.05$). In contrast, deceased rats had higher TP (225 vs. 150 ms², $p = 0.02$) and LF/HF (2.3 vs. 1.5; $p < 0.05$), indicating stronger sympathetic predominance. Surviving animals demonstrated relatively greater parasympathetic influence.

Conclusions. Time and geometric HRV indices are not reliable predictors of mortality in the epinephrine-induced cardiomyopathy model. The LF/HF ratio serves as a valuable prognostic indicator of mortality risk in epinephrine-induced cardiopathy.

Keywords: heart rate variability, epinephrine, rats, lethality.

Вступ

Організм ссавців перебуває під постійним нейрогуморальним контролем, що забезпечує його адаптацію до змін навколишнього та внутрішнього середовища. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) виступає як інтегральний індикатор стану вегетативної регуляції, відображаючи співвідношення впливів симпатичної та парасимпатичної нервової системи [1]. Зниження варіабельності серцевого ритму вважається предиктором поганого прогнозу в разі серцево-судинних

захворювань та підвищеного ризику раптової серцевої смерті. У ситуаціях психоемоційного чи фізичного стресу відбуваються активація симпатoadреналової системи та масивний викид адреналіну, що має потужний вплив на серцево-судинну систему, зокрема стимулює β_1 -адренорецептори. Це може призводити як до адаптивних, так і до патологічних змін, включно з ішемічним ушкодженням міокарда [2; 3]. Модель інфаркту міокарда (ІМ), індукованого адреналіном (епінефрином), використовується в експериментальній кардіології досить давно, зокрема для скринінгу кардіопротекторних засобів [4; 5]. Дослідження вихідного вегетативного статусу у вигляді ВСР до моделювання епінефрин-індукованої кардіопатії дає змогу виявити прогностичні маркери виживаності, що особливо актуально в контексті розробки персоналізова-



них підходів у кардіопротекції та доекспериментального скринінгу тварин. Отже, **метою** дослідження було оцінити зв'язок між вихідними показниками ВСР та виживаністю щурів після введення токсичних доз епінефрину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на 59 безпородних білих щурах масою 250–350 г і віком 12 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики ІПКіК НАН України (протокол № 2 від 23.02.2021), з дотриманням принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Реєстрацію електрокардіограм (ЕКГ) здійснювали на апаратно-програмному комплексі «Полі-Спектр/8В» («Полі-Спектр», Україна). Комплекс забезпечує визначення кардіоінтервалів із точністю до 1 мс, а програма «Полі-Спектр-Ритм» забезпечує комплексну й об'єктивну оцінку варіабельності серцевого ритму шляхом застосування методів часової області (статистичних і геометричних), аналізу хвильової структури спектра (спектральний аналіз), а також нелінійних методів, зокрема кореляційної ритмограми. У дослідження включалися **часові** (SDNN – стандартне відхилення нормальних RR інтервалів, CV – коефіцієнт варіації, який враховує частоту серцевих скорочень), **геометричні** (HRV – триангулярний індекс, Мо – мода – значення інтервалу R-R у максимальному розряді гістограми, аМо – амплітуда моди – відсотковий вміст кардіоінтервалів у максимальному розряді гістограми щодо всієї вибірки, WAM5 – ширина основного купола гістограми на рівні 5% амплітуди моди) та **спектральні** (TP (total power) – загальна потужність спектра, VLF – потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот, LF – у діапазоні низьких частот, HF – у діапазоні високих частот; LF/HF) показники. Межі спектральних діапазонів встановлювали відповідно до літературних даних та результатів власних досліджень: TP – 0,015–3,0 Гц; VLF – 0,015–0,04 Гц; LF – 0,05–0,79 Гц; HF – 0,8–3,0 Гц [6].

Запис ЕКГ виконували протягом 5 хв в умовах, наближених до вільної поведінки тварин [7], із застосуванням спеціально розробленого пристрою.

Кардіопатію індукували одноразовим введенням підшкірно в міжлопаткову ділянку токсичної дози (0,5 мг/100 г тварини) епінефрину гідротартрату.

За результатами ін'єкції тварин розділили на три групи: група 1 (n = 59) – загальна; група 2 (n = 25) – тварини, що загинули протягом 1 години після введення; група 3 (n = 34) – тварини, що вижили.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між групами визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна – Уїтні. Кінцеві результати представляли у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз змін тривалості послідовних R-R інтервалів між нормальними синусовими кардіоциклами з обчисленням різних коефіцієнтів показав відсутність достовірних відмінностей у часових характеристиках ВСР між групами (табл. 1). За результатами геометричних методів аналізу ВСР (аналіз гістограм серцевого ритму) в купі з методом варіаційної пульсометрії достовірної різниці між групами тварин, що загинули і вижили після введення токсичної дози адреналіну, не було (рис. 1, табл. 2). Це свідчить про обмежену прогностичну значущість показників часової області щодо летальності для епінефрин-індукованої моделі.

Аналіз хвильової структури серцевого ритму в інтактних щурів віком 1 рік (група 1, загальна) показав переважання в них швидкої (рефлекторної) системи регуляції серцевого ритму (табл. 3, рис. 2). У структурі загальної потужності спектра нейрогуморальної регуляції переважала активність вегетативних центрів (сумарно LF- і HF-компонент), проте внесок і гуморально-метаболічної ланки (VLF-компонент) становив понад 30% TP (рис. 2). За співвідношенням нормованих значень LF- і HF-компонент ($LF/HF > 1$) можна казати про те, що у 88% тварин (52 з 59) симпатичні впливи на міокард домінували над парасимпатичними (табл. 3).

Виявлено достовірне в 1,5 раза підвищення відношення LF/HF у щурів, що загинули (2,3 [1,7–3,3]),

Таблиця 1

Аналіз часових характеристик ВСР (ритмограма), Me [LQ; UQ]

Група	R-R min, мс	R-R max, мс	SDNN, мс	CV, %
1	120 [113; 128]	168 [156; 186]	7,0 [6; 10]	5,1 [4,2; 6,7]
2	118 [111; 125] $p_{1-2} = 0,38$	171 [157; 182] $p_{1-2} = 0,96$	8,0 [7; 10,5] $p_{1-2} = 0,16$	5,9 [5,2; 7,3] $p_{1-2} = 0,51$
3	121 [116; 139] $p_{1-3} = 0,18$ $p_{2-3} = 0,95$	169 [153; 189] $p_{1-3} = 0,95$ $p_{2-3} = 0,93$	7 [5; 9] $p_{1-3} = 0,169$ $p_{2-3} = 0,09$	4,6 [4,1; 5,3] $p_{1-3} = 0,57$ $p_{2-3} = 0,03$

Примітки: 1) індексами $_{1,2,3}$ вказано номери груп, між показниками яких проведено порівняння; 2) p_{2-3} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

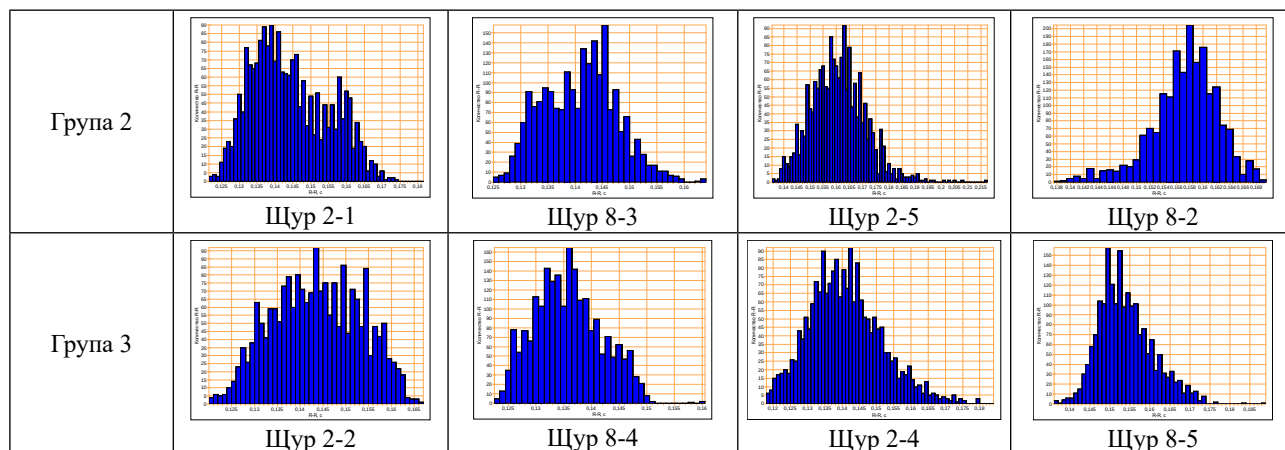


Рис. 1. Зразки гістограм серцевого ритму інтактних щурів з груп 2 і 3 Примітка: на вертикальній осі – кількість інтервалів R-R, на горизонтальній осі – тривалість інтервалів R-R, с

Таблиця 2

Геометричні показники ВСР (гістограма), Ме [LQ; UQ]

Група	WAM5, мс	HRV t.i., y.e.	H	Mo	AMo
1	33 [27; 43]	2,5 [1,9; 3,2]	4,7 [4,5; 5,1]	0,139 [0,127; 0,158]	7,4 [5,2; 9,9]
2	34,5 [30; 42,5] $p_{1-2} = 0,5017$	2,7 [2,2; 3,3] $p_{1-2} = 0,3048$	4,8 [4,7; 5,1] $p_{1-2} = 0,3791$	0,137 [0,123; 0,146] $p_{1-2} = 0,2639$	6,9 [5,1; 9,5] $p_{1-2} = 0,4533$
3	31 [26; 42] $p_{1-3} = 0,3066$ $p_{2-3} = 0,1339$	2,3 [1,9; 2,8] $p_{1-3} = 0,3598$ $p_{2-3} = 0,0839$	4,6 [4,4; 5,0] $p_{1-3} = 0,2445$ $p_{2-3} = 0,0692$	0,140 [0,128; 0,168] $p_{1-3} = 0,4507$ $p_{2-3} = 0,1205$	7,9 [6,1; 10,2] $p_{1-3} = 0,4832$ $p_{2-3} = 0,2271$

Примітки: 1) індексами $_{1,2,3}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння; 2) p_{2-3} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

порівняно з тими, хто вижив (1,5 [1,0–2,2]; $p < 0,05$) (табл. 3). Тобто у тварин, що загинули, ступінь переважання симпатичного впливу був достовірно вищим. Це узгоджується із сучасними уявленнями про роль дисбалансу автономної нервової системи в розвитку гострих коронарних синдромів.

Також спостерігалось підвищення загальної потужності спектра (TP) у групі загинув (225 [155–263] мс^2) порівняно з групою, що вижили (150 [116–211] мс^2 ; $p = 0,02$) (табл. 3).

Вважається, що зниження значень TP свідчить про зменшення адаптаційних можливостей організму [1]. Проте аналіз показників абсолютної потужності складових TP (табл. 3) вказує на те, що зниження TP у групі 3 відбувалося через більш низький тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи і гуморально-метаболическої ланки регуляції (LF- і VLF-компонент). Отже, у групі 3 серед тварин, що вижили, відносний внесок парасимпатичних впливів перевищує такий у групі 2.

Отже, спостережене підвищення TP у загинув тварин, на перший погляд парадоксальне, ймовірно, відображає гіперактивацію симпатoadреналової системи перед летальним розвитком подій. Зниження TP у щурів, що вижили, супроводжувалося відносним домінуванням парасимпатичних впливів, що може мати

захисне значення в контексті адаптаційної резистентності до стресу [8].

Отримані результати свідчать, що вихідний вегетативний баланс організму може істотно впливати на перебіг епінефрин-індукованої кардіопатії. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у часових та геометричних показниках варіабельності серцевого ритму між групами, спектральний аналіз дав змогу виявити суттєві особливості автономної регуляції у тварин з різним результатом експерименту.

У нашому дослідженні встановлено достовірно вищі значення співвідношення LF/HF у щурів, що загинули після введення токсичної дози епінефрину. Це свідчить про більш виражене домінування симпатичного відділу вегетативної нервової системи ще до індукції кардіопатії. Подібні зміни розглядаються як прояв дисбалансу автономної регуляції, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та несприятливого перебігу патологічних процесів [9; 10].

Відомо, що надмірна активація симпатoadреналової системи призводить до підвищення частоти серцевих скорочень, збільшення потреби міокарда в кисні та посилення метаболічного навантаження на кардіоміоцити. За умов високих концентрацій катехоламінів це може спричинити кальцієве перевантаження клітин, розвиток оксидативного стресу й ушкодження міо-

Таблиця 3

**Спектральні характеристики ВСР інтактних щурів перед введенням токсичних доз адреналіну,
Me [LQ; UQ]**

Група	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LFnorm., н.и.	HFnorm., н.и.	LF/HF
1	185 [128; 275]	60,7 [37,7; 108]	76 [46,6; 115]	31,7 [23,1; 66,3]	65,8 [58,5; 77,3]	34,2 [22,7; 41,5]	1,9 [1,4; 3,4]
2	225 [155; 263] p ₁₋₂ = 0,41	88,5 [58,0; 115] p ₁₋₂ = 0,12	79,5 [46,6; 115] p ₁₋₂ = 0,3238	35,4 [23,5; 49,6] p ₁₋₂ = 0,93	70,1 [63,4; 77,1] p ₁₋₂ = 0,34	29,9 [22,9; 36,5] p ₁₋₂ = 0,34	2,3 [1,7; 3,3] p ₁₋₂ = 0,3406
3	150 [116; 211] p ₁₋₃ = 0,11 p ₂₋₃ = 0,02	54,1 [31,2; 66,6] p ₁₋₃ = 0,085 p ₂₋₃ = 0,003	50,2 [38,8; 77,6] p ₁₋₃ = 0,058 p ₂₋₃ = 0,007	29,8 [23,8; 65,6] p ₁₋₃ = 0,9 p ₂₋₃ = 0,8	61,0 [51,4; 69] p ₁₋₃ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,01	39 [31; 48,6] p ₁₋₃ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,01	1,5 [1,0; 2,2] p ₁₋₃ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,01

Примітки: 1) індексами 1² 2³ 3 вказано номери груп, між показниками яких проведено порівняння; 2) p₂₋₃ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

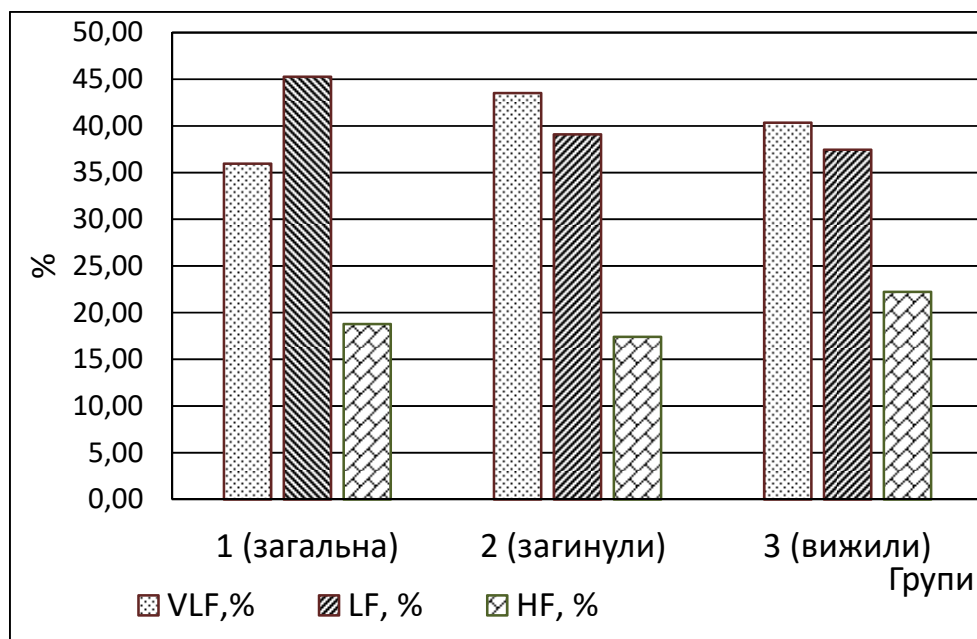


Рис. 2. Відносний внесок (%) частотних областей VLF, LF, HF у загальний спектр ВСР інтактних щурів

карда. Таким чином, початкове переважання симпатичних впливів може знижувати адаптаційні можливості серцево-судинної системи до гострого адренергічного навантаження та підвищувати ризик летального перебігу кардіопатії. Подібні механізми кардіальної дисфункції на тлі порушення автономного балансу описані як у клінічних, так і в експериментальних дослідженнях [10; 11].

Цікавою є також виявлена різниця у значеннях загальної потужності спектра ВСР. Вищі показники ТР у групі загиблих тварин можуть відображати підвищену активність регуляторних систем організму, насамперед симпатичної та гуморально-метаболічної ланок. У контексті стрес-реакції таке підвищення може розглядатися не як ознака кращої адаптації, а як прояв гіперактивації нейрогуморальних механізмів регуляції. Експериментальні дослідження на тваринах показують, що підвищення симпатичного тону та зміни спектральних показників ВСР можуть супроводжувати розвиток гемодинамічних і метаболічних порушень у стресових та патологічних станах [11; 12].

Навпаки, у щурів, що вижили, нижчі значення ТР супроводжувалися відносно більшим внеском високочастотного компонента спектра, що відображає підвищену активність парасимпатичного відділу автономної нервової системи. Парасимпатичні впливи, як відомо, мають кардіопротекторні властивості, сприяють зниженню частоти серцевих скорочень, зменшенню метаболічного навантаження на міокард та підвищенню його стійкості до ішемічних

ушкоджень. У сучасних дослідженнях показано, що підвищена вагусна активність асоціюється з кращою адаптацією організму до стресових впливів та більш сприятливим прогнозом у разі серцево-судинної патології [13; 14].

Таким чином, результати дослідження підтверджують доцільність використання спектрального аналізу ВСР для попередньої оцінки функціонального стану вегетативної регуляції у лабораторних тварин. Виявлення тварин із переважанням симпатичного тону може бути корисним для планування експериментів, пов'язаних із моделюванням кардіальної патології, а також для формування більш однорідних експериментальних груп. Це, зі свого боку, може підвищити відтворюваність експериментальних моделей та сприяти більш точній оцінці ефективності потенційних кардіопротекторних засобів.

Висновки

Узагальнюючи результати порівняння показників ВРС у щурів, які вижили і загинули після введення токсичних доз епінефрину, можна констатувати, що часові та геометричні показники ВРС не є чутливими маркерами для прогнозування летальності. Співвідношення LF/HF виявляється інформативним прогностичним індикатором у разі епінефрин-індукованої кардіопатії: вірогідність летальності етапу моделювання підвищується на тлі збільшення співвідношення низькочастотної і високочастотної складових (LF/HF) спектра коливань кардіоритму.

REFERENCES

1. Kovalenko SO, Kudii LI. Variability of heart rate. Methodical aspects. Cherkasy: Bohdan Khmelnytsky National University of Cherkasy; 2016. 298 p. (In Ukrainian).
2. Wittstein IS. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of takotsubo syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016;12(4):485–498. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.06.012>.

3. Al Hourri HN, Jomaa S, Jabra M, Alhourri AN, Latifeh Y. Pathophysiology of stress cardiomyopathy: A comprehensive literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104671. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104671>.
4. Zulfaj E, Nejat A, Espinosa AS, et al. Development of a small animal model replicating core characteristics of takotsubo syndrome in humans. *Eur Heart J Open*. 2024;4(4):oeae048. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae048>.
5. Fu L, Zhang H, Ong'achwa Machuki J, et al. GPER mediates estrogen cardioprotection against epinephrine-induced stress. *J Endocrinol*. 2021;249(3):209–222. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0451>.
6. Chizh NA. Parameters of spectral analysis of heart rate variability in rats. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2015;25(3):235–245. <https://doi.org/10.15407/cryo25.03.235>.
7. Chizh NA. Ways of registering electrocardiograms in rats for analyzing heart rate variability. *Exp Clin Med*. 2015;68(3):44–47. Available from: <https://ecm.knmu.edu.ua/issue/archive/>.
8. Popazova O, Belenichev I, Abramov A, Bukhtiyarova N, Cheresniuk I, Skoryna D. Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction. *Innov Biosyst Bioeng*. 2023;6(3–4):148–160. <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504>.
9. Qin M, Lee K, Yoo S. The impact of long COVID on heart rate variability: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2025;25:261. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10361-9>.
10. Gruionu G, Aktaruzzaman M, Gupta A, et al. Heart rate variability parameters indicate altered autonomic tone in subjects with COVID-19. *Sci Rep*. 2024;14:30774. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80918-w>.
11. Panzera M, Statelli A. Heart Rate Variability Spectral Analysis for Monitoring Autonomic Activation in a Donkey. *Vet Sci*. 2025;12(12):1131. <https://doi.org/10.3390/vetsci12121131>.
12. Berg P, Koskela A, Lipponen J. Behavior-related changes in canine heart rate and heart rate variability during short-term measurement. *Appl Anim Behav Sci*. 2025;296:106899. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2025.106899>.
13. Zhang W, Bi S, Luo L. The impact of long-term exercise intervention on heart rate variability indices: a systematic meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1364905. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1364905>.
14. Čukić M, Savić D, Sidorova J. When heart beats differently in depression: review of nonlinear heart rate variability measures. *JMIR Ment Health*. 2023;10:e40342. <https://doi.org/10.2196/40342>.

Дата надходження статті до редакції: 14.10.2025.

Прийнята до друку: 07.05.2026.

Електронна адреса для листування n.chizh@ukr.net