

М.Л. Мамалыга

## Регуляция сердечного ритма у мышей с досимптомной и симптомной моделями болезни Паркинсона

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский педагогический государственный университет», 119991, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1

*Дисбаланс вегетативной регуляции сердца возникает уже на досимптомной стадии болезни Паркинсона на ранней стадии сопровождается усугублением дисфункции сердца, имело место смещение вегетативного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на сердце и снижения парасимпатических. Нарушения, сопряженные с болезнью Паркинсона, увеличивают риск возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти не только на ранней симптомной, но и в досимптомной стадии болезни.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, вегетативная регуляция сердца, жизнеугрожающие аритмии

M.L. Mamalyga

## Regulation of a heart rhythm in mouse with asymptomatic and symptomatic models of Parkinson's disease

*Imbalance of the autonomic regulation of the heart occurs in asymptomatic the stage of Parkinson's disease. In the beginning of the symptomatic stage increases dysfunction of the heart. Vegetative balance is shifting in the direction of increasing the sympathetic effects on the heart and reduce the parasympathetic. Heart disorders associated with Parkinson's disease, increase the risk of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death not only at the early symptomatic the stage, but also in asymptomatic the stage of the disease.*

**Key words:** Parkinson's disease, autonomic regulation of the heart, life-threatening arrhythmias

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее распространенных, медленно развивающихся заболеваний центральной нервной системы, обусловленное прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriatной системы. При этом расстройств, связанные с нейродегенеративной патологией, не ограничиваются мозгом, они вызывают вегето-висцеральные дисфункции, нарушая, в том числе регуляцию сердечно-сосудистой системы [12, 18]. Лечение неврологических нарушений у такого контингента больных без учета состояния сердечно-сосудистой системы может привести к возникновению или усугублению кардиальной патологии. Известно, что применение агонистов дофамина при лечении БП увеличивает риск возникновения сердечной недостаточности [14, 15], а использование дигидропиридинов при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижает риск возникновения БП [21]. У пациентов с БП отмечены случаи внезапной сердечной смерти [9]. Вопрос о сопряженности нарушений в мозге и сердце на разных стадиях БП остается открытым. Его решение актуально для эффектив-

ной терапии больных, с БП осложненной сердечно-сосудистой дисфункцией.

*Цель исследования* — изучение особенности регуляции сердечного ритма, а также показателей ЭКГ у мышей линии C57BL/6 с досимптомной и ранней симптомной стадиями болезни Паркинсона.

### Методика

Эксперименты проведены на мышцах-самцах C57BL/6, массой 25—30 г в возрасте 2,5 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Для моделирования досимптомной стадии БП животным двукратно, с интервалом 2 ч, подкожно вводили 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП, «Sigma»), в дозе 12 мг/кг в 30 мкл физраствора [2, 5, 22]. Для воспроизведения ранней симптомной стадии ту же дозу нейротоксина вводили четырехкратно через каждые 2 ч. МФТП вызывает избирательное повреждение дофаминовых нейронов. Контрольным животным вводили тот же объем физраствора.

Через 14 сут. после введения соответствующих доз нейротоксина или физраствора у свободно перемещающихся животных в режиме *on line* проводили 24-часовую запись ЭКГ с помощью беспроводной телеметрической

**Для корреспонденции:** Мамалыга Максим Леонидович, к.м.н., врач-кардиолог клинико-диагностического отделения НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, e-mail: mamalyga\_49@mail.ru

системы ML880B106 фирмы ADInstruments (Австралия). Система позволяет проводить многодневную запись без контакта с животными и малейшего их беспокойства. Сигнал передавал небольшой (2,5 x 2 x 0,8 см) трансмиттер (TR40BB), который размещали на верхней части клетки. Его электроды вводили подкожно через дорзальную сторону тела (между лопатками) и фиксировали к большим грудным мышцам.

Операцию проводили до введения нейротоксина, под общей анестезией смесью золетил, рометар (20 и 10 мг/кг соответственно), соблюдая правила асептики и антисептики. Послеоперационный период составлял 7 сут.

Мониторирование ЭКГ соответствовало I отведению. Регистрацию, запись и обработку ЭКГ интервалов осуществляли при помощи программы LabChart 7 для мышей. Точность измерения интервалов R-R составила 1 мс, частота дискретизации 1024 Гц. При изучении вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводили: 1 — временной анализ сердечного ритма (частот показателей сердечных сокращений (HR), среднее квадратичное отклонение (SDNN), квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R (RMSSD)); 2 — спектральный анализ: общая мощность спектра (TP), спектральная мощность высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и сверхнизкочастотного (VLF) компонентов вариабельности с диапазоном частот 0,75—3 Hz, 0,02—0,75 Hz, < 0,02 Hz соответственно, мощность спектра в диапазоне высоких частот в нормализованных единицах (HFnu), мощность спектра в диапазоне низких частот в нормализованных единицах (LFnu), а также симпато-вагальный индекс (LF/HF) и индекс централизации (IC).

Кроме того, по ЭКГ анализировали параметры реполяризации левого желудочка: QT, QTc, TpeakTend.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Исследуемые величины определяли как среднее арифметическое со стандартной ошибкой средней. Значимость различий между средними значениями оценивали по t-критерию Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Многочисленные исследования БП свидетельствуют о том, что клинические симптомы медленно развивающейся неврологической патологии могут проявляться через 20—30 лет после начала заболевания, когда дегенерирует 50—60% ДА-ергических нейронов черной субстанции (ЧС). Причем в процессе ранних дегенеративных нарушений нейронов nigrostriatной системы пластические ресурсы позволяют компенсировать ДА-ергическую недостаточность и замедлять появление клинических признаков БП [2, 4, 5, 22]. Однако эти нарушения не ограничиваются только nigrostriatной системой, они также сказываются на состоянии ядер ствола мозга, вышних вегетативных центров и периферической вегетатив-

ной нервной системе [8, 12, 17, 20]. В связи с этим возникает вопрос о сопряженности компенсаторных возможностей мозга с механизмами вегетативной регуляции функции сердца на разных стадиях БП. Поскольку в настоящее время нет единого мнения об особенностях проявления не двигательных симптомов на ранних стадиях БП, то их терапию в этот период заболевания нередко игнорируют [8]. Решение этого вопроса предполагает проведение не только клинических, но и экспериментальных исследований на адекватных моделях доклинической (бессимптомной) и клинической (симптомной) стадий БП у мышей линии C57BL/6 [2, 5, 22].

Анализ ВСР является унифицированным методом, позволяющим не только оценить функциональное состояние сердца, выявить резервы систем регуляции, но и проследить динамику патогенеза при тех или иных состояниях организма. Согласно общепринятому мнению [1, 3], вегетативная регуляция сердца в значительной мере определяется вкладом каждого из трех функциональных показателей (HF, LF, VLF) в формирование общей ВСР с учетом абсолютной мощности спектров. При досимптомной и ранней симптомной стадиях БП выявлены противоположные изменения симпато-вагального индекса (табл. 1). Это позволило предположить, что на разных стадиях БП преобладают те или иные варианты нейровегетативной регуляции функции сердца, причем «срыв» каждого из них, по-видимому, может провоцировать проявление разных патогенетических механизмов.

У мышей с досимптомной моделью БП не возникают нарушения моторного поведения, однако уменьшение количества дофаминергических аксонов в стриатуме и снижения концентрации дофамина свидетельствует о дегенеративных изменениях [2, 5, 22]. При этом уменьшение количества нейронов в ЧС и увеличение содержания дофамина в сохранившихся клетках отражает компенсаторное усиление его синтеза.

Изучение суточных записей ЭКГ у этих животных выявило повышение суммарной мощности спектра, увеличение абсолютной мощности HF-волн и снижение относительной мощности LF-волн. Поскольку критерием оценки парасимпатических влияний на сердце считается активность HF-волн, а симпатических LF-волн, статистически значимое увеличение HFmc<sup>2</sup> и снижение LF%, LFnu и VLF% свидетельствует о том, что при досимптомной стадии БП возникает ваготония, т.е. преобладание парасимпатических влияний на сердце над симпатическими. На усиление парасимпатического тонуса также указывает снижение индексов LF/HF, IC и увеличение RMSSD.

В настоящее время хорошо известно защитное действие вагусной активности. Ваготония, сопровождается увеличением коронарной перфузии, электрической стабилизацией миокарда, а снижение вагусной активности коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти. Поэтому снижение индекса LF/HF, а также увели-

чение общей мощности спектра при досимптомной стадии БП, по-видимому, отражает компенсаторную реакцию вегетативной нервной системы. Аналогичного мнения придерживаются другие авторы [13, 16]. Однако обнаруженное в это время увеличение QT и QTс (табл. 2) свидетельствует о том, что компенсаторные механизмы не могут предотвратить высокий риск возникновения опасных для жизни аритмий.

Исследуя раннюю симптомную стадию БП у мышей, авторы этой модели обнаружили, как и при досимптомной стадии, компенсаторные перестройки DA-ергических нейронов [2, 5, 22]. Однако возникающие нарушения моторного поведения животных сопровождаются более выраженным, чем при досимптомной стадии, снижением концентрации дофамина и количества дофаминергических аксонов в стриатуме. При этом сохранившиеся нейроны ЧС синтезируют больше дофамина.

Несмотря на компенсаторные возможности нейронов ЧС, в ранней симптомной стадии БП возникает дисфункция вегетативной регуляции сердца, обусловленная выраженным преобладанием симпатических влияний над пара-

симпатическими. Подтверждением служит значительное увеличение абсолютной и относительной мощности LF-волн и снижение HF-волн. При этом симпато-вагальный индекс увеличивается по сравнению с контролем в 3,8 раза, а суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) снижается на 35% (табл. 1).

Таким образом, на ранней симптомной стадии БП происходит сочетание симпатической и парасимпатической дисфункций вегетативной регуляции сердца, которые сопровождаются смещением вегетативного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на сердце. Дезорганизация вегетативных механизмов может привести к усугублению сердечной патологии. Подтверждением служит значительное увеличение интервалов QT и QTс, являющееся предиктором развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. Полученные результаты согласуются с клиническими данными, которые также обнаружили нарушения ВСР при ранних проявлениях экстрапирамидных расстройств [10, 13, 16]. Одной из причин такого нарушения может быть дофаминергическая дисфункция высших вегетативных центров гипота-

Таблица 1

Изменение вариабельности сердечного ритма при досимптомной и симптомной стадиях БП

ВСР	Контроль (n = 14)	Досимптомная стадия (n = 12)	Симптомная стадия (n = 12)
HR	507 ± 44,1	527 ± 47,3	499 ± 31,9
RMSSD	18 ± 1,49	33,6 ± 2,85 ***	10 ± 0,84 ***
SDNN	91 ± 7,46	86,4 ± 7,13	59 ± 5,71 **
TP, мс <sup>2</sup>	166 ± 11,32	234 ± 16,8 **	175 ± 13,12
HF, мс <sup>2</sup>	111 ± 7,2	183 ± 15,5 **	70 ± 4,55 **
LF, мс <sup>2</sup>	24 ± 2,02	25 ± 1,95	58 ± 4,45 ***
VLF, мс <sup>2</sup>	31 ± 2,34	32 ± 2,91	52 ± 3,9 ***
HF, %	67 ± 5,91	76 ± 6,23	38 ± 3,34 **
LF, %	14,5 ± 1,16	10,4 ± 0,96 *	32 ± 2,43 ***
VLF, %	18,7 ± 1,72	13,3 ± 1,08 *	29 ± 2,09 **
HF, nu	82 ± 6,41	88 ± 7,78	54 ± 4,91**
LF, nu	17,8 ± 1,14	12 ± 0,89 *	45 ± 3,83 ***
LF/HF	0,22 ± 0,02	0,14 ± 0,01**	0,83 ± 0,08 ***
IC	0,50 ± 0,03	0,31 ± 0,02 ***	1,57 ± 0,14 ***

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контролем

Таблица 2

Показатели ЭКГ при досимптомной и симптомной стадиях БП

Показатели ЭКГ	Контроль (n = 14)	Досимптомная стадия (n = 12)	Симптомная стадия (n = 12)
Интервал RR, мс	118 ± 9,9	113 ± 8,4	120 ± 10,4
Интервал PR, мс	33 ± 2,54	37 ± 2,47	30 ± 2,77
P, мс	12 ± 0,89	14 ± 0,75	11 ± 0,71
Интервал QRS, мс	13 ± 1,05	12 ± 0,77	15 ± 1,21
Интервал QT, мс	29 ± 2,13	36 ± 2,31 *	40 ± 3,08 *
Интервал QTс, мс	85 ± 6,21	106 ± 7,11 *	119 ± 9,0 **
Интервал Трек Tend, мс	8,7 ± 0,5	9,9 ± 0,77	9,1 ± 0,64
Амплитуда сегмента ST, мВ	-0,12 ± 0,01	-0,14 ± 0,01	-0,11 ± 0,009

ламуса, возникающая при БП [17, 20]. Этого нельзя исключить и при МФТП-индуцированной nigrostriатной дофаминергической недостаточности.

Величина амплитуды сегмента ST позволила исключить проходящие ишемические повреждения, а отсутствие изменений длительности интервалов PR, QRS и зубца P свидетельствует о нормальной проводимости в предсердиях и желудочках при обеих стадиях БП. Однако снижение ВСП при ранней симптомной стадии, сопровождающееся повышением IC более чем в 3 раза, свидетельствует об увеличении напряжения регуляторных систем и снижении их функциональных возможностей.

Анализ данных по вопросу прямого влияния нейротоксина на симпатическую иннервацию сердца при МФТП-индуцированной БП свидетельствует о том, что большие дозы препарата (60, 100 мг/кг), при ЛД 50 равной 53,8 мг/кг [11], снижают ответ миоцитов на норадреналин и его содержание в сердце [6, 19]. Меньшие дозы МФТП (10 мг/кг) не изменяют уровень норадреналина и дофамина в сердце и надпочечниках [7]. Увеличение абсолютной и относительной мощности LF-волн и VLF-волн на ранней симптомной стадии БП отражает высокую симпатическую активность. Это косвенно указывает на то, что использованные дозы МФТП не вызывают десимпатизации сердца.

Полученные результаты соответствуют клинической концепции, о том, что вегетативно-висцеральные дисфункции являются важным элементом патогенеза БП [12, 17]. Как показали исследования, компенсаторные механизмы, обнаруженные при досимптомной и ранней симптомной стадиях БП [2, 4, 5, 22], не предотвращают нарушений вегетативной регуляции функции сердца. Несмотря на особенности их проявления в зависимости от тяжести дофаминергической недостаточности, очевидно, что сердечные дисфункции, сопряженные с БП, увеличивают риск возникновения опасных для жизни аритмий и внезапной сердечной смерти не только на ранней симптомной, но и в досимптомной стадии болезни. Применение в эти периоды терапевтических мероприятий, направленных на поддержание регуляторных механизмов работы сердца, по-видимому, позволит максимально отсрочить возникновение сопутствующей кардиальной патологии, усугубляющей неврологическое состояние.

### Список литературы

1. **Баевский Р.М., Иванов Г.Г.** Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — 3. — С. 106—127.
2. **Сапронова А.Я., Угрюмов М.В., Козина Е.А.** и др. Выделение дофамина в черной субстанции и стриатуме на досимптомной и ранней симптомной стадиях паркинсонизма у мышей // Нейрохимия. — 2011. — 28 (1). — С. 42—27.
3. **Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Хаспекова Н.Б.** Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. — М.: МИА, 2003.
4. **Угрюмов М.В.** Экспрессия ферментов синтеза дофамина в недофаминергических нейронах: функциона-

льное значение и регуляция // Успехи физиол. наук. — 2007. — 38 (4). — С. 3—20.

5. **Хаиндрава В.Г., Козина Е.А., Кучеряну В.Г.** и др. Моделирование преclinical и ранней клинической стадий болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — 110 (7). — С. 41—47.

6. **Algeri S., Ambrosio S., Garofalo P.** et al. Peripheral effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and its main metabolite 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP<sup>+</sup>) in the rat // European Journal of Pharmacology. — 1987. — 141 (2). — P. 309—331.

7. **Ambrosio S., Blesa R., Mintenig G.M.** et al. Acute effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on catecholamines in heart, adrenal gland, retina and caudate nucleus of the cat // Toxicology Letters. — 1988. — 44 (1—2). — P. 1—6.

8. **Bhidayasiri R., Truong D.D.** Therapeutic strategies for nonmotor symptoms in early Parkinson's disease: the case for a higher priority and stronger evidence // Parkinsonism Relat. Disord. — 2012. — 18 (1). — P. 110—113.

9. **Deguchi K., Sasaki I., Tsukaguchi M.** et al. Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease — a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy // Journal of the Neurological Sciences. — 2002. — 199 (1—2). — P. 31—37.

10. **Devos D., Kroumova M., Bordet R.** et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity // Journal Neural. Transm. — 2003. — 110 (9). — P. 997—1011.

11. **Fuller R.W., Hemrick-Luecke S.K., Perry K.W.** Deprenyl antagonizes acute lethality of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice // Journal Pharmacol. Exp. Ther. — 1988. — 247 (2). — P. 531—535.

12. **Haapaniemi T.** Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and its correlates to medication and dopamine transporter binding. — Oulu University Press. Oulu, 2001.

13. **Haapaniemi T.H., Pursiainen V., Korpelainen J.T.** et al. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease // Journal Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2001. — 70 (3). — P. 305—310.

14. **Mokhles M.M., Trifiro G., Dieleman J.P.** et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease // Pharmacological Research. — 2012. — 65 (3). — P. 358—364.

15. **Oeda T., Masaki M., Yamamoto K.** et al. High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease // Journal Neural. Transm. — 2009. — 116 (2). — P. 171—178.

16. **Oka H., Mochio S., Onouchi K.** et al. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease // Neurol. Sci. — 2006. — 241 (1—2). — P. 59—65.

17. **Poliitis M., Piccini P., Pavese N.** et al. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: An in vivo 11C-raclopride PET study // Experimental Neurology. — 2008. — 214 (1). — P. 112—116.

18. **Pursiainen V.** Autonomic dysfunction in early and advanced Parkinson's disease Oulun Yliopisto, Oulu, 2007.

19. **Ren J., Porter J.E., Wold L.E.** et al. Depressed contractile function and adrenergic responsiveness of cardiac myocytes in an experimental model of Parkinson disease, the MPTP-treated mouse // Neurobiology of Aging. — 2004. — 25 (1). — P. 131—138.

20. **Rieu I., Boirie Y., Morio B.** et al. The Idiopathic Parkinson's disease: A metabolic disease? // Rev. Neurol. (Paris). — 2010. — 166 (10). — P. 822—828.

21. **Ritz B., Rhodes S.L., Qian L.** et al. L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark // Ann. Neurol. — 2010. — 67 (5). — P. 600—606.

22. **Ugrymov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A.** et al. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice // Neuroscience. — 2011. — 181 (5). — P. 175—188.

Поступила 10.01.13