

На правах рукописи

ДАШИЧЕВ
Кирилл Валерианович

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОДИВШИХСЯ ДЕТЕЙ
И НЕЗРЕЛОРОЖДАЮЩИХСЯ ЖИВОТНЫХ (КОТЯТ)**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

03.03.01 – физиология

Санкт-Петербург 2011

Работа выполнена на кафедрах факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней и нормальной физиологии с биофизикой
ГБОУ ВПО Ярославской государственной медицинской академии
Минздравсоцразвития России

- Научный руководитель:** Доктор биологических наук, профессор
Фатеев Михаил Михайлович
- Научный консультант:** Доктор медицинских наук, профессор
Николаева Татьяна Никитична
- Официальные оппоненты:** Доктор медицинских наук, профессор
Ерофеев Николай Павлович
- Кандидат медицинских наук
Вайнштейн Густав Борисович
- Ведущая организация** Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской Академии Наук

Защита состоится «13» декабря 2011 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.127.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Учреждении Российской академии наук Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН по адресу: 194223, г. Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, 44

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии наук Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова по адресу: 194223, г. Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, 44

Автореферат разослан «10» ноября 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

М.Н. Маслова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Важную роль в приспособительных реакциях организма новорожденного играет автономная нервная система (АНС). Участие ее отделов в процессах постнатальной адаптации новорожденных неодинаково, наибольшее значение придается симпатическому отделу АНС (О.М.Филькина с соавт. 2010; О.В. Кулибина, 2009; В.М.Сидельникова, 2006; В.Н.Швалев 1992). Этот отдел АНС в отличие от парасимпатического к моменту родов не заканчивает своего формирования (Y.Dalmaz et al., 2007; N.Toshiaki, 1981), тем более это касается преждевременно родившихся детей. Отставание формирования симпатической нервной системы плода может компенсироваться гуморальными факторами, в частности катехоламинами, поскольку холинорецепторы и β -адренорецепторы появляются в онтогенезе в одно и то же время. С точки зрения механизма взаимодействия нервных и гуморальных каналов регуляции функций организма известно, что существуют параллели между уровнем адреналина и норадреналина в крови с активностью симпатического отдела АНС (А.Гайтон и Д.Холл, 2007). Установленная в многочисленных исследованиях зависимость синусового ритма сердца от влияния симпатического и парасимпатического отделов АНС послужила основой для разработки компьютерных методик изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) и оценки регуляторного влияния АНС (А.Н.Рагозин, А.А.Астахов, 2009; Е.А. Березный с соавт. 2005; И.В.Бабунц, Э.М.Мириджанян, Ю.А.Машаев, 2002; Р.М. Баевский, Г.Г.Иванов, 2001; В.М.Михайлов, 2000; M.Malik, A.Camm, 1995). Эта концепция подтверждена экспериментальными исследованиями на различных животных (Е.В.Курьянова 2009; М.В.Григорьева с соавт., 2007; Л.М.Белкина с соавт., 2003; К.Ш. Надарейшвили, И.И.Месхишвили и др., 2002; T.Sun. Yang et al., 2006; F.Becker, B. Verheyden et al., 2006; F.C.Howarth, M.Jacobson et al., 2005; S.Towa, M.Kuwahara et al., 2004; E.P. Souza Neto, M.A.Custaud et al., 2001).

В клинической практике наибольшую проблему представляют преждевременно родившиеся дети, поскольку незрелость их систем ведет к высокой заболеваемости и смертности (М.Р.Каландия, 2009; Н.Н.Володин, 2007; А.Г. Антонов с соавт., 2007; L.J.Smith et al., 2010; R.E.Behrman et al., 2007; R.V.Hingre, 1994; N.Modi, 1994). В связи с этим, одной из важнейших проблем неонатологии является поиск достаточно надежных, интегральных и в тоже время объективных, доступных для практической работы методов оценки адаптационного процесса у недоношенных новорожденных детей (И.И.Евсюкова, 1984). С этих позиций внимание исследователей было привлечено к изучению функционального состояния АНС, учитывая известные положения об активном участии ее в адаптационных процессах. Но ее оценка у недоношенных новорожденных на основе только клинических признаков оказывается трудно выполнимой вследствие «бедности» у них внешних признаков, лежащих в основе общепринятых клинических шкал, а также невозможностью проведения функциональных проб из-за высокого риска кровоизлияний в желудочки головного мозга. Многочисленные авторы в отечественной и зарубежной литературе выявляли определенные особенности показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) в зави-

симости от зрелости организма новорожденных (В.А.Буштырев, С.В.Задириева с соавт., 2006; Е.Г.Цой с соавт., 2003; О.О.Куприянова, Т.А.Домарева, 2002; Н.В.Олендарь, 2007; М.Г.Вьяскова с соавт., 1991; И.П.Елизарова с соавт., 1991; И.Н.Черезова и А.В.Логвиненко, 1991; С.Ф.Poets et al. 1993; J.Clairambault 1992). Однако клиническая интерпретация полученных результатов представляет определенные трудности, обусловленные недостаточной их верификацией.

Для этой цели представляется целесообразным сопоставить показатели ВСР с содержанием в крови гуморальных факторов регуляции – медиаторов, являющихся маркерами функционального состояния АНС в незрелом организме. Наиболее точно эта задача может быть выполнена в условиях эксперимента при исследовании животных, что позволяет исключить многофакторные влияния на состояние нейрогуморальной системы регуляции, свойственные организму недоношенного ребенка, а также позволит избежать деонтологических, клинических и иных трудностей связанных, либо с необходимостью забора достаточно большого количества венозной крови, либо с недоступностью иных методов анализа. Более того, подобный подход к решению клинических проблем не противоречит классическим положениям эволюционной физиологии о научной ценности сравнительных исследований функций у представителей различных классов и видов (Л.А.Орбели, 2002). Для осуществления этой задачи целесообразно использовать новорожденных кошек, которые являются незрело-рождающимися и в животном мире стоят на относительно высокой ступени развития.

Цель исследования – выяснение закономерностей становления механизмов регуляции сердечного ритма у недоношенных детей и в эксперименте у котят на разных этапах раннего постнатального онтогенеза.

Задачи:

1. Изучить характеристики variability сердечного ритма у котят на различных этапах ранней постнатальной адаптации.
2. Оценить динамику содержания адреналина, норадреналина, дофамина, гистамина и серотонина в крови у котят в ходе их раннего постнатального онтогенеза.
3. Определить характер связей показателей variability сердечного ритма с содержанием в крови катехоламинов, гистамина и серотонина в раннем постнатальном онтогенезе котят.
4. Изучить параметры variability сердечного ритма и сопоставить их с клиническими показателями у недоношенных детей в процессе раннего постнатального развития.
5. Сравнить динамику изменений показателей variability сердечного ритма у котят и недоношенных детей в ходе раннего постнатального онтогенеза с целью установления общих закономерностей.

Научная новизна

Впервые было показано, что у недоношенных детей, в отличие от доношенных, в первые дни после рождения, показатели ВСР указывают на низкую активность АНС и сниженные адаптационные возможности организма, а регу-

ления сердечного ритма у них осуществляется за счет собственного автоматизма сердца и гуморальных факторов.

У недоношенных детей выявлена корреляционная связь показателей ВСП с клиническими параметрами такими, как гестационный и постнатальный возраст, масса тела при рождении и её динамика в неонатальном периоде, что указывает на меняющуюся взаимосвязь в процессе постнатальной адаптации функционального состояния отделов АНС и метаболических процессов в организме ребенка.

Сопоставление результатов измерения показателей ВСП и уровня катехоламинов в крови у котят, проведенное впервые, показало направленность на повышение адаптационных возможностей организма животных после рождения.

Внесены уточнения в трактовку показателей ВСП, отражающих динамику соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов АНС с гуморальными факторами регуляции.

Впервые установлено сходство динамики показателей ВСП в раннем постнатальном онтогенезе у котят и детей, что позволило прояснить особенности физиологического становления функции АНС и адаптационных процессов у преждевременно родившихся детей.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в настоящем исследовании, дополняют знания о механизмах нейроэндокринной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в периоде новорожденности. Выявленные особенности показателей ВСП представляют интерес для физиологов и патофизиологов, изучающих роль АНС в процессах адаптации организма, и ее значении в регуляции сердечным ритмом в недоношенном и незрелорожденном организме. Обоснована возможность использования данных по динамике показателей ВСП у новорожденных котят для понимания различных аспектов постнатального становления функции автономной нервной системы у недоношенных детей в неонатальном периоде.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты имеют существенное практическое значение для клиницистов – неонатологов и педиатров, так как они показывают, что показатели ВСП могут быть использованы как количественный критерий оценки процессов постнатальной адаптации недоношенных новорожденных детей наряду с другими клиническими параметрами, а также как маркер степени активизации АНС, в частности, симпато-адреналовой системы, играющей важную роль в трофике организма недоношенного новорожденного ребенка.

Взаимосвязь степени напряжения адаптации и величины закономерной убыли массы тела определяет возможность снижения постнатального напряжения адаптации недоношенного новорожденного ребенка за счет уменьшения убыли массы тела при адекватном парэнтеральном или энтеральном питании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В раннем постнатальном онтогенезе в течение первых 15 дней после рождения изменения показателей ВСП согласуются с клиническими показателями, в частности, с динамикой массы тела. В течение данного периода повышается активность симпатоадреналовой системы регуляции сердечным рит-

мом, а после его окончания имеет место повышение тонуса парасимпатического и симпатического отделов автономной нервной системы и, следовательно, адаптационных возможностей организма.

2. Наибольшие изменения в вариабельности сердечного ритма у котят происходят в критические периоды их раннего постнатального развития, а именно, в первые дни после рождения, на 10-й день в момент открытия глаз, на 20-й день в момент стояния на лапах и начала передвижения на них, что сочетается с регуляторным влиянием факторов симпатoadреналовой системы и отражает повышение адаптационных возможностей организма.
3. Результаты экспериментального исследования новорожденных незрелорожденных животных (котят) могут быть использованы для выяснения некоторых закономерностей раннего постнатального становления функции АНС и механизмов неонатальной адаптации преждевременно родившихся детей.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные результаты исследований, изложенных в диссертации, докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях молодых ученых Ярославской государственной медицинской академии, 2000, 2001, 2005 гг.; ВГУ, Воронеж, 2000; Пироговской научной конференции, РГМУ, Москва, 2001 г.; ЯрГУ, Ярославль, 2003. Ростов-на-Дону, 2007, врачей МКУЗ медико-санитарной части Ново-Ярославского нефтеперерабатывающего завода, Ярославль, 2009 г., на совместной конференции кафедр нормальной и патологической физиологии, общей гигиены с экологией, факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней и госпитальной педиатрии педиатрического факультета ГОУ ВПО Ярославской государственной медицинской академии, 2011 г.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 7 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с характеристикой объекта и описанием методов исследования, двух глав собственных исследований: в первой излагаются результаты клинико-функционального исследования доношенных и недоношенных новорожденных детей (2 подглавы), во второй – результаты экспериментального изучения показателей вариабельности сердечного ритма и содержания в крови медиаторов симпато-адреналовой системы и гормонов у новорожденных котят (3 подглавы), их общего обсуждения, выводов, и указателя литературы, включающего 219 источника, из них 120 отечественных и 99 зарубежных. Работа проиллюстрирована 31 таблицей и 15 рисунками и 1 приложением.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом клинико-функционального исследования послужили 69 новорожденных, из них 49 недоношенных детей, находившихся в отделении недоношенных детей муниципального клинического учреждения медико-санитарной части Ново-Ярославского нефтеперерабатывающего завода, г. Ярославль и 20 доношенных новорожденных, находившихся в родильном отделении муни-

ципального клинического учреждения медико-санитарной части Ново-Ярославского нефтеперерабатывающего завода, г. Ярославль.

Критериями включения в исследование недоношенных новорожденных детей были следующие: гестационный возраст 30-36 недель, масса тела при рождении 1200 – 2360 г, постнатальный возраст от 1 до 23 дней, отсутствие тяжелой патологии ЦНС и других органов. Критериями включения в исследование доношенных новорожденных детей были следующие: гестационный возраст 37-41 неделя, масса тела при рождении 3000 – 3900 г, постнатальный возраст от 1 до 15 дней, удовлетворительное состояние новорожденного при рождении и в момент исследования. В исследование не включались недоношенные дети с осложненным течением периода постнатальной адаптации и имеющие патологию нервной системы и внутренних органов инфекционного и другого генеза. Соотношение мальчиков и девочек в группе недоношенных детей (23 и 26) и в группе доношенных (9 и 11) было практически одинаковым. Среди недоношенных новорожденных детей были выделены четыре возрастных подгруппы в соответствии с отмеченными фазами весовой кривой: 1-я - возрасте 1-5 дней, 2-я – в возрасте 6-10 дней и 3-я – в возрасте 11-15 дней. Кроме того была выделена 4-я подгруппа детей в возрасте 16-23 дней с благоприятным течением постнатальной адаптации. Большинство недоношенных детей обследовались дважды. Всего клинико-функциональных исследований у детей было проведено 104.

Материалом для экспериментальной части работы служили 47 котят, которые исследовались в критические моменты их раннего постнатального развития: в возрасте 2-х, 10-ти (в день открытия глаз) и 20-ти дней (в день начала самостоятельного стояния и передвижения на лапах). В качестве контроля исследовались котята в возрасте 30-ти дней, когда животные переходят к самостоятельному кормлению и более активному образу жизни, что означает окончание у них большинства морфофункциональных перестроек в нервной системе.

ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое обследование новорожденных детей проводилось по общепринятой схеме, включавшей исследование неврологического статуса совместно с консультантом – врачом-неврологом, нейросонографию и доплерометрию артериальных сосудов головного мозга (средних мозговых артерий). Неврологический статус обследованных недоношенных детей характеризовался умеренным угнетением ЦНС. По данным нейросонографии у всех недоношенных детей определялась незрелость головного мозга. Исследование ВСР проводилось с помощью диагностической системы «Валента+» (Россия). Регистрация электрокардиограмм (ЭКГ) во II стандартном отведении проводилась в первой половине дня, в положении ребенка лежа на спине, через час после кормления, во время сна, до проведения различного рода манипуляций. Повторные записи ЭКГ в соответствии с динамикой массы тела проводились в одни и те же часы, при одинаковых условиях. Регистрировались не менее 650 последовательных кардиоциклов (длительность исследования не менее 5 минут), которые обрабатывались в автоматическом режиме с помощью отечественной диагностической системы «Валента+».

С лабораторными животными работали в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». Для регистрации ЭКГ использовали двухканальную электрофизиологическую установку (г. Санкт-Петербург) связанную через аналогово-цифровой преобразователь (АЦП) (L-CARD E-440, г. Москва) с компьютером IBM PC «Pentium II». Частота дискретизации – 4.0 кГц. ЭКГ записывали во II стандартном отведении в течение 4-х минут в программе L-GRAPH, поставляемой вместе с АЦП у животных, находящихся в состоянии покоя. Котенок помещался в специальную коробку и ЭКГ записывалось после привыкания его к обстановке в состоянии покоя. Просмотр ЭКГ и первичную обработку ее проводили с помощью программы RRMatch, а окончательный расчет показателей BCP и их графическое отображение в программе CRGraph (Е.В. Сальников 2009). При анализе BCP использовали показатели временного анализа: минимальная – Mn (мс) и максимальная – Mx (мс) длительность всех интервалов R-R, частота сердечных сокращений – ЧСС (уд/мин), среднее квадратичное отклонение – SDNN (мс), коэффициент вариации – CV (%), квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R – RMSSD (мс); геометрического анализа: вариационный размах – MxDMn (мс), мода – Mo (мс), амплитуда моды – AMo (%), стресс-индекс – SI (усл. ед.); скаттерограммы: площадь скаттерограммы – EllSq (мс²), отношение ширины к длине скаттерограммы – EllAs (%); и спектрального анализа: мощность волн низкой частоты – LF (мс²), мощность волн средней частоты – MF (мс²), мощность волн высокой частоты – HF (мс²), общая мощность спектра TP (мс²), относительные значения мощностей волн высокой HF%, средней MF% и низкой LF% частот, индекс вагосимпатического взаимодействия – LF/HF (усл.ед.). При расчете геометрических показателей BCP шаг гистограммы составлял 10 мс. Диапазоны спектрального анализа составляли: LF – 0.02 – 0.07 Гц, MF – 0.07 – 0.2 Гц, HF – 0.2 – 0.8 Гц (G.Mancia et al., 1999).

Изучение биохимических показателей в крови осуществлялось при помощи спектрофлуориметрических (спектрофлуориметр «Hitachi» MPF-4) и колориметрических (фотоэлектроколориметр КФК-2-УХЛ 4,2) методов. Определяли концентрацию адреналина (АД), норадреналина (НА), дофамина (ДА) (В.О.Осинская, 1977), гистамина (ГТ) и серотонина (СТ) (С.А.Мещерякова, Ц.И.Герасимова, 1974; Лабораторные методы исследования в клинике, 1987). Вычисляли коэффициенты АД/НА(адреналиновый коэффициент); ДА/(АД+НА) (дофаминовый коэффициент); ГТ/СТ. Кроме того, поскольку катехоламины, серотонин и гистамин представляют различные регулирующие системы для оценки соотношения их суммарной активности мы сочли необходимым определение коэффициентов СТ/(ДА+АД+НА) и (ГА+ СТ)/ (ДА+АД+НА).

Весь цифровой материал обрабатывался стандартными методами вариационной статистики, а также использовались корреляционный и многофакторный анализы (программа Statistica 8.0 компании Stat Soft, 2007).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения параметров ВСР в экспериментальных условиях показали (рис. 1-4), что у новорожденных котят в первые дни после рождения по сравнению с контрольной группой имеют место высокие значения стресс-индекса, амплитуды моды, индекса вагосимпатического взаимодействия и низкие – максимальная длительность всех интервалов R-R, среднее квадратичное отклонение, квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R, вариационный размах, коэффициент вариации, показатели спектрального анализа: мощности HF, MF, LF, TP и HF%, LF%. Все это указывает на преобладание в системе регуляции сердечным ритмом симпатoadреналовых влияний и на низкие адаптационные возможности незрелорожденного организма.

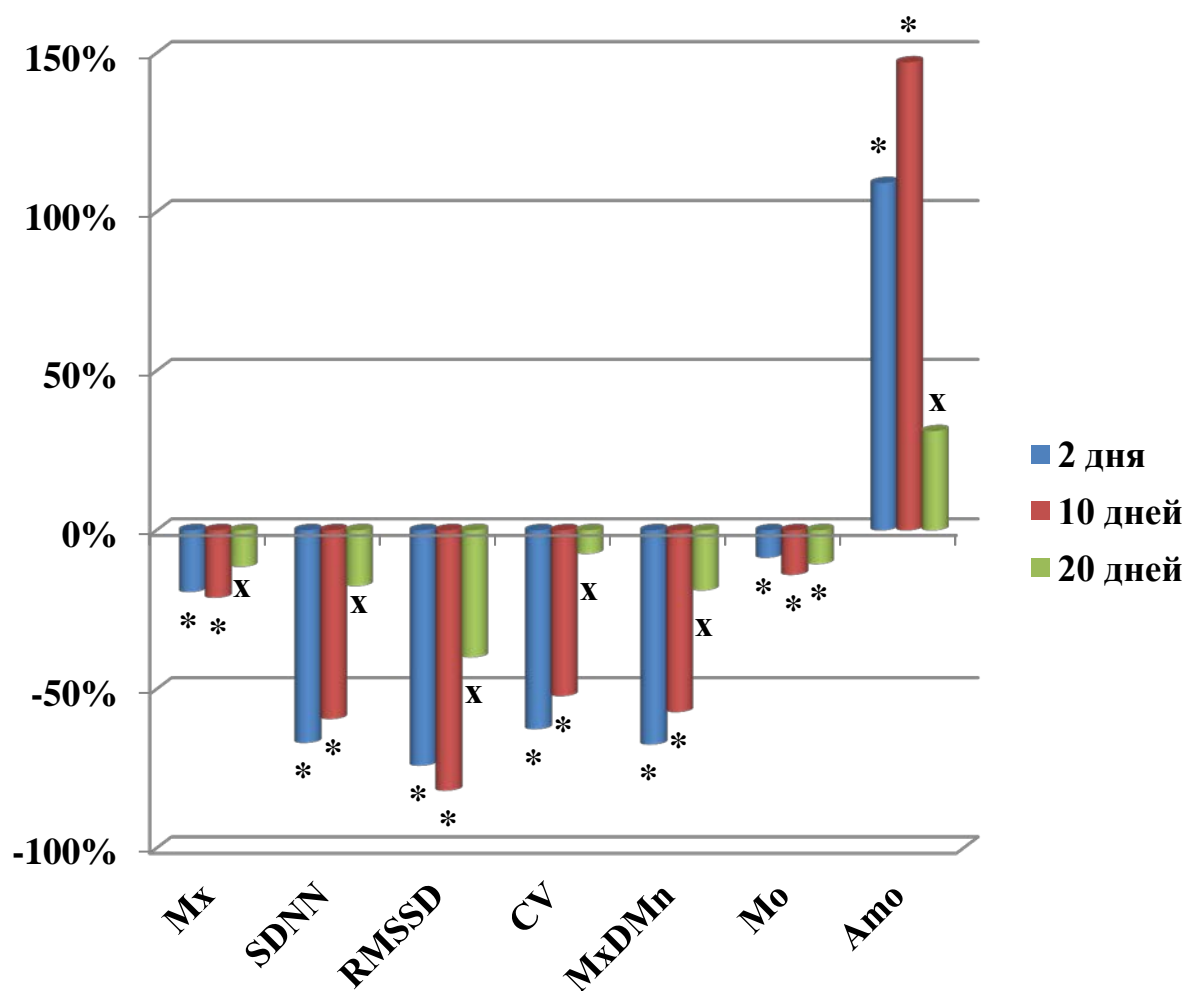


Рис. 1. Возрастная динамика изменения статистических и геометрических показателей у котят по сравнению с контролем

Примечание. * - $p < 0.05$ – по сравнению с контролем

x - $p < 0.05$ – между 10- и 20-дневными котятми.

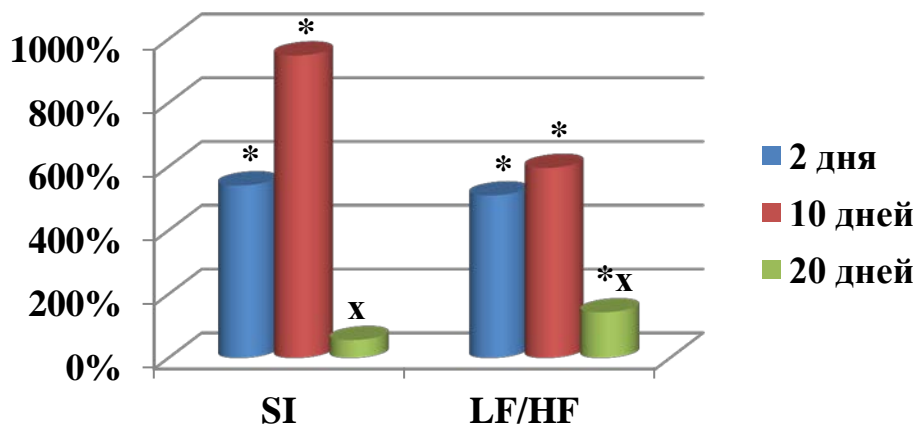


Рис. 2. Динамика SI и LF/HF у котят по сравнению с контролем

Примечание. * - $p < 0.05$ – по сравнению с контролем

x - $p < 0.05$ – между 10- и 20-дневными котятами.

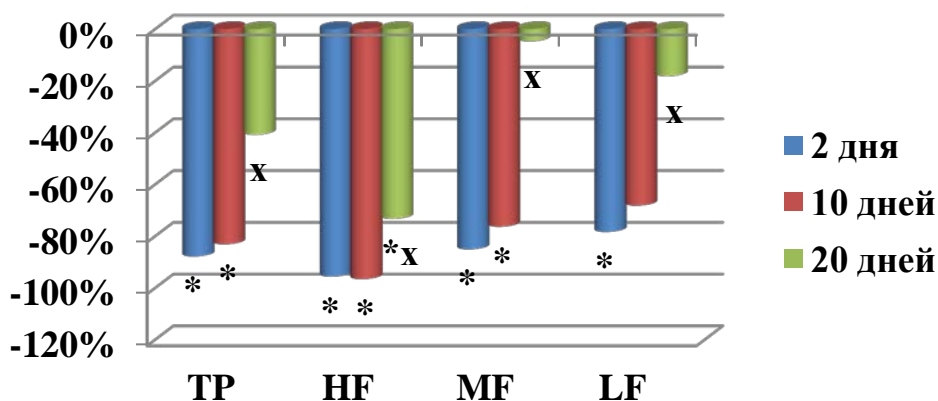


Рис. 3. Возрастная динамика значений показателей спектрального анализа у котят по сравнению с контролем

Примечание. * - $p < 0.05$ – по сравнению с контролем

x - $p < 0.05$ – между 10- и 20-дневными котятами.

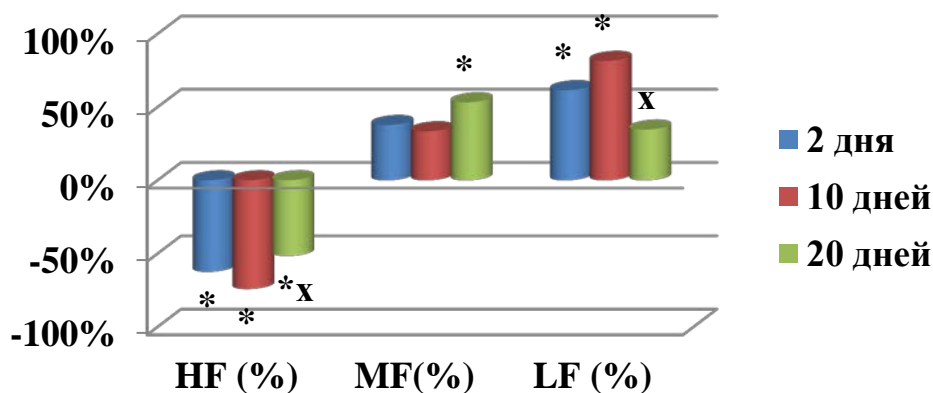


Рис.4. Возрастная динамика относительных значений

показателей спектрального анализа у котят по сравнению с контролем

Примечание. * - $p < 0.05$ – по сравнению с контролем

x - $p < 0.05$ – между 10- и 20-дневными котятами.

Такая картина сохранялась до 10-го дня постнатальной адаптации, но при этом уменьшалось значение моды. Следовательно, к моменту открытия глаз у котят высокое напряжение адаптации к существованию организма в новых условиях еще сохранялось и даже несколько усилилось, на что указывает динамика изменения ЧСС (рис.5). В последующие 10 дней такие показатели, как максимальная длительность всех интервалов R-R, среднее квадратичное отклонение, квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R, коэффициент вариации, амплитуда моды, стресс-индекс, мощности MF, LF и суммарная мощность спектра практически достигали значений у контрольных животных. Следовательно, к началу стояния животных и передвижения на лапах существенно увеличились адаптационные возможности организма, на что указывало возрастание показателей LF и суммарной мощности спектра. В еще большей степени возросло значение показателя HF, указывающего на активизацию парасимпатического отдела АНС, за счет чего достоверно уменьшился индекс вагосимпатического взаимодействия, оставаясь, однако, относительно высоким. По данным литературы к этому времени у новорожденных котят заканчивается морфологическая перестройка АНС (П.М.Маслюков, 1996).

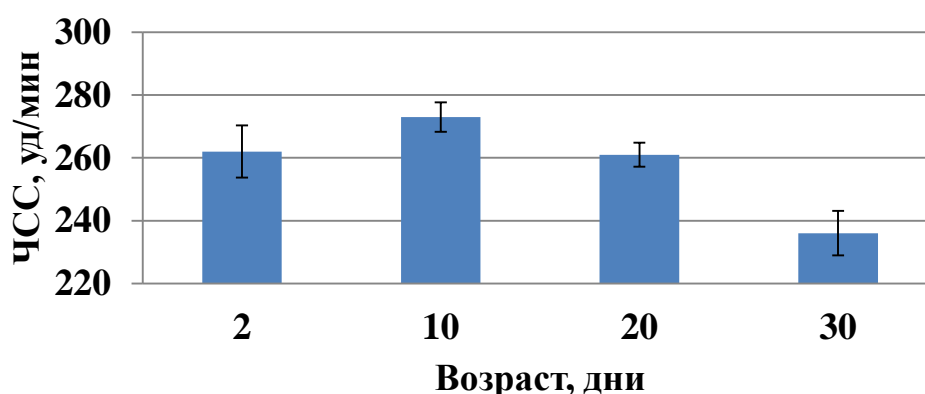


Рис. 5. Динамика изменения ЧСС у новорожденных котят по сравнению с контролем

Поскольку на ритм сердца оказывает влияние активность не только нервного канала, но также и гуморального, следующей задачей исследования было выяснение роли гуморального звена в формировании показателей ВСР у котят в ходе раннего постнатального онтогенеза. Для выполнения этой задачи исследовалась кровь на содержание в ней катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина), гистамина и серотонина.

Результаты данного этапа исследования (рис. 6) показали, что у новорожденных котят в возрасте 2-х дней содержание в крови дофамина в 2,0 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Содержание других катехоламинов не имеет достоверных отличий от контроля. Известно, что дофамин, действуя через D_1 - и D_2 -рецепторы, оказывает вазодилатирующее действие, приводит к снижению постнагрузки и облегчению работы сердца, вызывает положительный инотропный эффект, без влияния на ЧСС и без повышения потребности сердца в кислороде (П.В.Сергеев и др., 1998, 1999; M.L.Fisher,

S.S.Gottlieb, 1994). У них также «дофаминовый» коэффициент больше по сравнению с контролем в 1.7 раза ($p < 0,01$), что указывает на преобладание вазодилататорных регуляторных влияний катехоламинов над вазоконстрикторными (Е.В. Сальников, 2009).

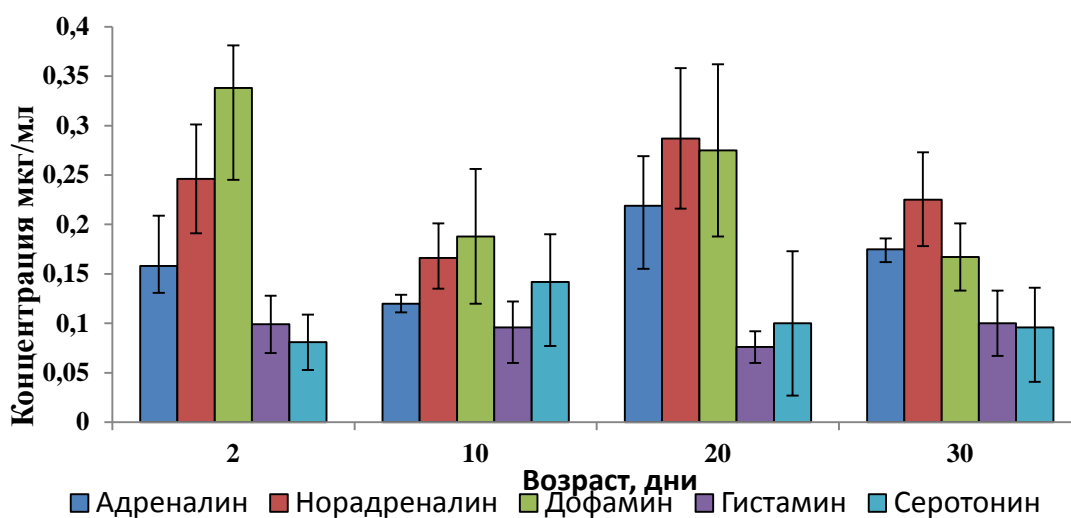


Рис. 6 Динамика содержания в крови у котят катехоламинов, серотонина и гистамина

Имеются данные о том, что дофамин является одним из важных факторов родовой деятельности женщин, в частности, установлено высокое содержание его в матке, особенно при преждевременных родах, что свидетельствует о внутриутробной активации симпатического отдела автономной нервной системы плода, обусловленной необходимостью адаптации к возможным изменениям внешних условий после рождения (В.М.Сидельникова, 2006). Поэтому высокий первоначальный уровень дофамина в крови котят может быть продолжением эффекта интранатальной стимуляции симпатoadреналовой системы. Его высокое содержание в крови обуславливает снижение тонуса резистивных сосудов и способствует увеличению емкости артериального русла большого круга кровообращения в условиях значительного повышения венозного возврата к левому желудочку и увеличению поступления крови в аорту после рождения вследствие постнатальной перестройки кровообращения (Г.К.Эммануилидис и Б.Г.Байлен, 1994). Следовательно, сохраняющаяся повышенной концентрация дофамина способствует более быстрой адаптации организма к существованию во внеутробных условиях. В возрасте 10-ти дней содержание в крови адреналина было пониженным по сравнению с контролем, а по отношению к предыдущей возрастной группе у них снижался уровень норадреналина и дофамина, хотя «дофаминовый» коэффициент при этом оставался на 44,4 % выше контроля.

В возрасте 10-ти дней увеличивалась концентрация серотонина в крови на 75,3 %. По данным литературы серотонин, с одной стороны, оказывает прямое положительное хронотропное и инотропное действие, тормозя обратный захват норадреналина, а с другой – оказывает вазоспастическое действие на артерии и тем самым повышает постнагрузку на сердце (В.В.Кириллова с соавт., 2007; S.L.Whorlow, H.Krum, 2000; R.S.Vasan et al., 1999). К вазоконстрикторно-

му действию серотонина наиболее чувствительны сосуды почек, соответствующая реакция которых приводит к усилению выделения ренина, и сосуды легких с повышением постнагрузки для желудочков сердца. Важно отметить, что ЧСС у котят в возрасте 10-ти дней остается на высоком уровне по сравнению с контролем и на 4,2 % ($p > 0,05$) выше, чем у котят в возрасте 2-х дней. Содержание исследуемых гормонов в крови на 20-й день после рождения у котят практически не отличалось от таковых значений у контрольной группы, но по сравнению с предыдущей возрастной группой у них достоверно возросли уровни адреналина, норадреналина, дофамина и снижался уровень серотонина соответственно на 82,5, 66,7, 46,3 и 29,6 %. Содержание в крови гистамина по сравнению с контрольной группой за весь период наблюдения отличалось незначительными колебаниями его концентрации. Также недостоверно изменялся и адреналиновый коэффициент (АД/НА), что указывает на сохранение в течение периода новорожденности баланса активности периферических нервных и гуморальных звеньев симпатoadренальной системы (Е.В.Сальников, 2009). Отмеченное соотношение содержания в крови котят катехоламинов имеет особо важное значение для недоношенных новорожденных детей, поскольку у них процессы постнатального преобразования сердечно-сосудистой системы по сравнению с доношенными требуют более длительного времени (В.В. Дашичев с соавт., 2008). В этом случае выраженное снижение содержания катехоламинов в крови котят в возрасте 10-ти суток следует расценить как реакцию «истощения» этой системы после интранатальной гиперфункции, а преходящее повышение в этом возрасте содержания в крови серотонина является, по всей видимости, компенсаторной реакцией, позволяющей удерживать гемодинамику на необходимом уровне. Об этом свидетельствует, в частности, сохранение высоких значений ЧСС (рис. 5). Можно предположить, что у котят в возрасте 10-ти дней гистамин может потенцировать хронотропный эффект серотонина, что подтверждается существенным повышением в этом возрасте значений коэффициента соотношения суммы содержания гистамина и серотонина к сумме катехоламинов при низких величинах этого коэффициента в возрасте 2-х суток и снижении в возрасте 20-ти суток.

Для уточнения характера взаимодействия нервных и гуморальных каналов регуляции сердечного ритма был проведен факторный анализ показателей ВСР и содержания гормонов в крови у экспериментальных животных. Результаты этого исследования показали, что в первые дни после рождения наиболее значимой положительной связью обладает содержание в крови норадреналина с такими показателями ВСР, как амплитуда моды, стресс-индекс, LF%, и индекс вагосимпатического взаимодействия, а отрицательной – с вариационным размахом, мощностью HF и HF%. Менее значимой является прямая связь уровня дофамина и гистамина с мощностью LF и обратная с MF%, обратная связь серотонина с LF и прямая с MF%. И еще менее значимой является обратная связь содержания в крови адреналина с модой. Эти данные позволяют полагать, что в первые дни после рождения наиболее важную роль в модуляции сердечного ритма играет активность симпатического отдела АНС, поскольку норадреналин является медиатором этой системы и в значительной степени образуется в

окончаниях нервов (А.Г. Камкин, А.А. Каменский, 2004).

Прямая связь содержания в крови гистамина и дофамина с показателем мощности LF позволяют предполагать, что в показателе мощности LF отражается не только тонус симпатического отдела АНС, как принято считать, но и активность гуморального канала регуляции деятельности сердечнососудистой системы. На последнее косвенно указывают и работы по изучению влияния β -адреноблокаторов на сердечный ритм крыс при иммобилизационном стрессе, при котором под воздействием блокаторов наряду с повышением мощности HF, еще более увеличивалась мощность LF, а, следовательно, и индекс вагосимпатического взаимодействия повышался в сторону увеличения активности симпатического отдела АНС, хотя в покое β -адреноблокаторы повышают тонус парасимпатического отдела АНС. На основании этого авторы приходят к выводу о том, что в показателе мощности LF спектрального анализа отражается не только активность симпатического отдела АНС, но и другие нейрогуморальные механизмы (Е.В. Сальников с соавт., 2007, 2009). Итак, на основании собственного экспериментального исследования и данных литературы мы можем утверждать, что в показателе LF отражается и уровень содержания в крови дофамина и гистамина. Обратная связь показателя Mo с содержанием в крови адреналина определяет ее как показатель гуморальных воздействий на сердечный ритм, что согласуется с ранее полученными данными других авторов (Р.М. Баевский с соавт., 2001)

В возрасте 10-ти суток на первое место по значимости выходит прямая связь содержания в крови адреналина со стресс-индексом, а отрицательная – с вариационным размахом и модой. Менее значимой является положительная связь содержания в крови серотонина с LF% и индексом вагосимпатического взаимодействия, отрицательная – с мощностью HF и HF%, а содержание дофамина с этими показателями ВСР имеет противоположную направленность. Еще менее значимой является положительная связь уровня в крови норадреналина с мощностями MF, LF и MF%, а гистамин с этими показателями ВСР имеет отрицательную зависимость. Результаты факторного анализа свидетельствуют о том, что в десятидневном возрасте у животных в регуляторных симпатoadреналовых влияниях на первое место выходит гуморальный канал, а роль нервного канала заметно снижается, причем, более выраженное снижение касается симпатической нервной системы. Для объяснения этих сдвигов в регуляции сердечного ритма необходимо иметь в виду, что по данным морфологического исследования в течение первых десяти дней жизни в шейно-грудных ганглиях у котят имеет место существенная структурная перестройка, сопровождающаяся уменьшением количества нейроцитов, обусловленным их частичной гибелью в результате конкуренции за мишени, хотя одновременно с этим происходит увеличение размеров клеток (Маслюков П.М., 2002; Shepherd, 1987; Wright L.L., et al., 1983). Очевидно, что в процессе подобной структурной перестройки функциональная активность нервного канала симпатoadреналовой системы у котят временно снижается, а усиление регуляторного влияния гуморального канала выполняет роль компенсаторного механизма.

В возрасте 20 дней наиболее значимая прямая связь отмечена для содер-

жания в крови адреналина со стресс-индексом и индексом вагосимпатического взаимодействия, а отрицательная – с вариационным размахом, HF и HF% . Концентрация серотонина в крови с этими показателями ВСР имеет обратную зависимость по сравнению с воздействием адреналина. Менее значимой является прямая связь норадреналина и гистамина с MF и MF%, а обратная с модой, еще менее значимой – обратная связь содержания дофамина с амплитудой моды и LF. Анализ приведенных данных показывает, что в возрасте 20 дней преобладающим в регуляции сердечного ритма остается гуморальный канал, но несколько усиливается роль нервного канала, в частности, парасимпатического отдела АНС.

В возрасте 30 дней (контрольная группа) наиболее значимой является прямая связь содержания в крови адреналина и серотонина с амплитудой моды и стресс-индексом, а отрицательная – с вариационным размахом. Менее значимой является прямая связь содержания в крови норадреналина с MF, LF, MF%, LF%, индексом вагосимпатического взаимодействия и отрицательная – с HF и HF%. Еще менее значимая положительная связь имеется у содержания в крови дофамина и гистамина с Мо. Эти данные можно расценивать, как свидетельство того, что, во-первых, стресс-индекс отражает изменения регуляторного влияния как нервных, так гуморальных каналов, а, во-вторых, к возрасту 30 дней влияние на сердечный ритм этих каналов у котят практически уравниваются.

Итак, исходя из результатов факторного анализа, можно заключить, что, во-первых, сердечный ритм новорожденных котят в первые дни после рождения модулируется, в основном, автономной нервной системой и ее симпатическим отделом и в меньшей степени – гуморальным звеном, в частности, дофамином, гистамином и серотонином. К возрасту 10 дней с открытием глаз на первое место в модуляции ритма сердца у котят выходит гуморальный канал и, прежде всего, адреналин, затем дофамин, серотонин и, наконец, гистамин, что сказывается и на еще большем повышении ЧСС в этот период наблюдения. В возрасте 20-ти дней с началом вставания животных на лапы и хождению на них к влиянию на сердечный ритм адреналина добавляется такое же влияние серотонина и дофамина. Влияние гистамина на сердечный ритм в этом возрасте не отмечено. У животных контрольной группы в возрасте 30 суток гистамин оказывает некоторое влияние на сердечный ритм и при этом по нашим данным возникает баланс гуморального и нервного компонентов в регуляции сердечным ритмом, то есть баланс симпатoadреналовых и парасимпатических влияний на него. Во-вторых, можно полагать, что в таких показателях ВСР, как мода, вариационный размах, амплитуда моды, стресс-индекс, мощностях LF, MF, HF, LF%, MF%, HF% и индекс вагосимпатического взаимодействия отражается не только активность отделов АНС, но и гуморальные влияния на сердечный ритм. Мнение о том, что в мощностях LF и HF заключается активность только соответственно симпатического и парасимпатического отделов АНС, нуждается в корректировке.

Другой задачей данной работы явилось исследование показателей ВСР у недоношенных детей в процессе ранней постнатальной адаптации. На первоначальном этапе исследования, сравнивались показатели ВСР у недоношенных

новорожденных детей по сравнению с доношенными (рис. 7). У недоношенных в возрасте 1-5 дней, по сравнению с доношенными, показатели среднее квадратичное отклонение, квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R, коэффициент вариации, суммарная мощность спектра, HF, HF%, LF имеют более высокие значения – в 1.57, 1.93, 1.51, 2.5, 3, 1.4 и 2.1 раза соответственно и низкие значения индекса вагосимпатического взаимодействия в 1.6 раза.

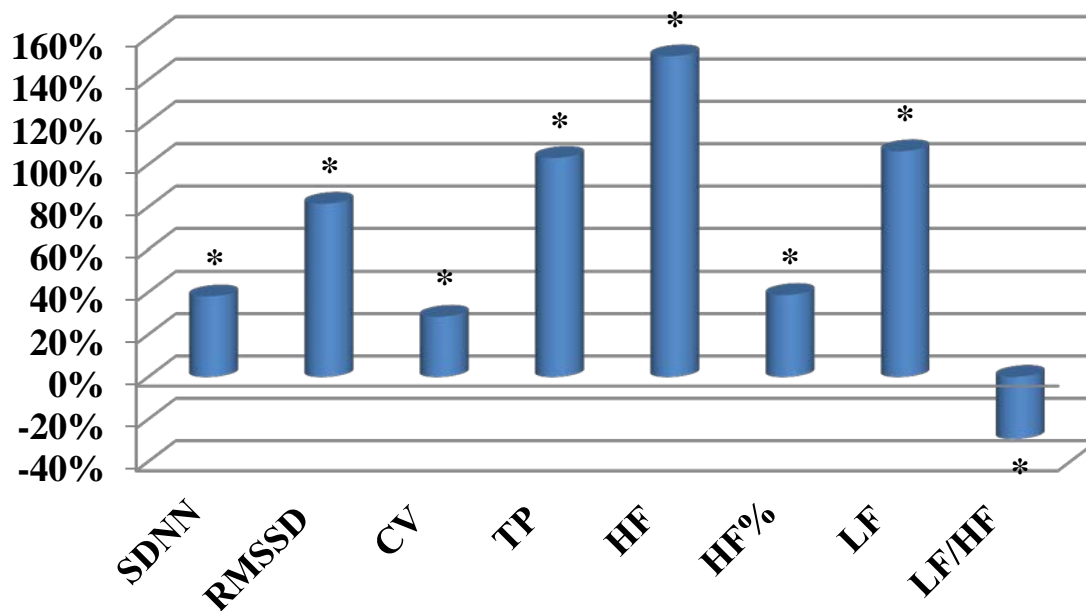


Рис. 7. Показатели ВСР у недоношенных детей по сравнению с доношенными

Примечание. * - $p < 0.05$ – по сравнению с контролем

Поскольку период наблюдения за обследованными недоношенными детьми был значительно дольше (до 23-х дней), чем сроки пребывания доношенных детей в родильном доме (не более 5-ти дней), использование последних в качестве группы сравнения не представлялось возможным. В группу сравнения были включены недоношенные дети в возрасте 16-23 дня, сопоставимые с обследованными детьми в возрасте 1-15 дней по показателям зрелости и физического развития. У детей группы сравнения к этому сроку восстанавливалась масса тела после ее закономерной убыли; они становились более зрелыми и активными, что позволяло исключить сопутствующую патологию. Это соответствовало «нормализации» метаболических процессов, следовательно, недоношенные дети группы сравнения «вступали» в период более стабильных процессов постнатальной адаптации и увеличения соматометрических показателей.

Изучение показателей ВСР у недоношенных детей показало, что в возрасте 1-5 дней существенно повышены значения таких показателей, как ЧСС, амплитуды моды и стресс-индекса при низких значениях максимальной длительности всех интервалов R-R, среднего квадратичного отклонения и вариационного размаха (рис. 8). Из показателей спектрального анализа в этой группе детей была снижена значения суммарной мощности спектра, HF, LF и индекса

вагосимпатического взаимодействия. Следовательно, у недоношенных новорожденных детей в первые дни после рождения несколько снижена активность симпатического отдела АНС очевидно, вследствие ее незрелости (в наибольшей степени – центрального ее звена), и управление сердечным ритмом происходит за счет собственного автоматизма сердца и гуморальных факторов. Низкое значение суммарной мощности спектра указывает на низкие адаптационные возможности организма.

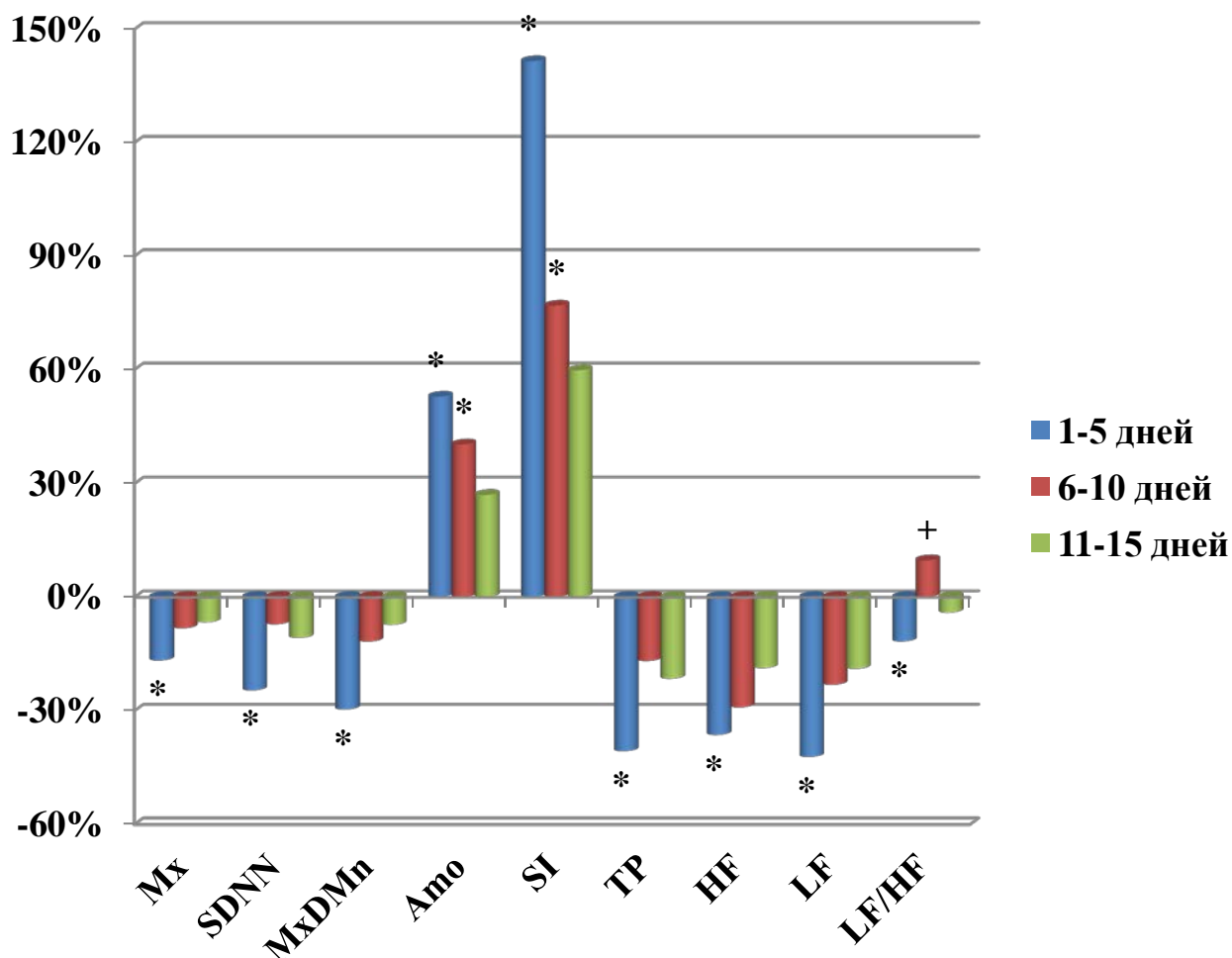


Рис. 8. Динамика изменения показателей ВСП у недоношенных детей по сравнению с группой контроля (16-23 дня)

Примечание. * - $p < 0.05$ – по сравнению с контролем

x - $p < 0.05$ – между 1(1-5 дней) и 2(6-10 дней) возрастными группами.

В возрасте 6-10 дней сохраняется высокая величина ЧСС (рис. 9), несколько снижаются амплитуда моды и стресс-индекс, повышаются значения показателя суммарной мощности спектра, индекса вагосимпатического взаимодействия и несколько снижается показатель HF%. В целом, динамика показателей ВСП указывает на снижение гуморальных влияний на сердечный ритм (учитывая экспериментальные данные) и повышение активности симпатического отдела АНС.

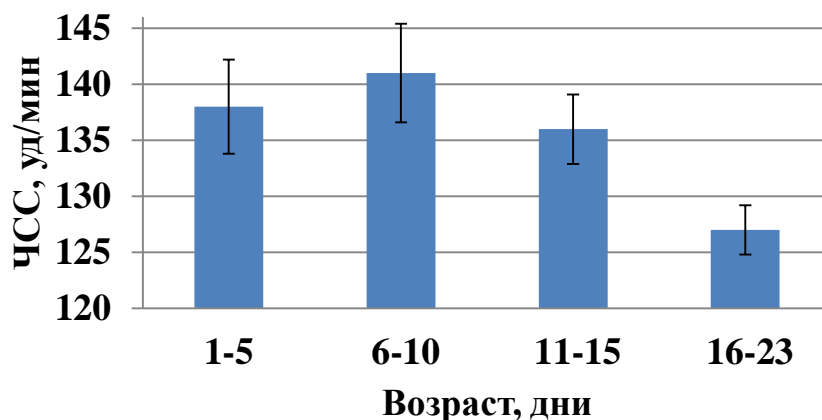


Рис. 9 Динамика частоты сердечных сокращений у недоношенных новорожденных детей

В возрасте 11-15 дней величина ЧСС остается высокой, свидетельствующая о некотором преобладании в этом возрасте у детей активности симпатoadренальной системы, причем, значения показателей амплитуды моды и стресс-индекса превышают таковые у группы сравнения, но при отсутствии существенного различия. Кроме того, имеет тенденцию к повышению показатель HF%. Следовательно, к 15-му дню после рождения недоношенные дети по показателям ВСР мало отличаются от таких же детей группы сравнения. Таким образом, по данным показателей ВСР в первые дни после рождения у недоношенных детей вследствие незрелости АНС несколько снижена активность ее симпатического отдела, но достаточно высокая ЧСС сохраняются, учитывая экспериментальные данные, видимо, за счет гуморальных агентов. В дальнейшем происходит возрастание тонуса АНС не только ее симпатического отдела, но и парасимпатического, что увеличивает адаптационные возможности организма и приспособление его к существованию в новых условиях.

Для выяснения возможных связей у недоношенных детей параметров ВСР и клинических показателей был проведен корреляционный анализ между ними. Было установлено, что в возрасте 1-5 дней такие показатели ВСР, как амплитуда моды и стресс индекс имели прямую связь средней степени с показателями физического развития детей при рождении, то есть чем крупнее ребенок, тем выше активность симпатического отдела АНС. Важным фактом было и то, что значения амплитуды моды и стресс-индекса имели сильной степени связь с постнатальным возрастом, то есть они в первые дни после рождения несколько возрастали. Это означает, что высокое напряжение адаптации в первые дни после рождения у недоношенных детей связано не только с интранатальным периодом, но также и с воздействием постнатальных факторов. Одним из таких факторов может быть убыль массы тела, поскольку имеют место прямая (амплитуда моды, стресс-индекс) и обратная (среднее квадратичное отклонение, квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R, коэффициент вариации) средней степени корреляционная связь показателей ВСР с величиной убыли массы тела. Из параметров спектрального анализа с гестационным возрастом имеет прямую сред-

ней силы связь показатель VLF%, с массой при рождении и сильную связь с ростом – HF%, с постнатальным возрастом прямую средней силы связь - HF%, обратную – VLF и суммарная мощность спектра, с убылью массы тела прямую сильной степени связь – HF%, обратную – VLF, VLF% и средней силы – суммарная мощность спектра. Все это указывает на то, что в этом возрасте у более зрелых детей выше тонус парасимпатического отдела АНС, а при большей убыли массы тела больше суммарная мощность спектра в основном за счет мощности VLF, указывающей на параллельное с величиной убыли массы тела повышение активности высших центров управления сердечным ритмом.

В возрасте 6-10 дней с показателями физического развития: массой при рождении и ростом имела прямую слабой степени связь значение моды, а с постнатальным возрастом – амплитуды моды, В тоже время, корреляционный анализ спектра ВСР показал, что с гестационным возрастом имелась прямая связь показателей HF (средней силы), HF%, LF и VLF (слабой степени), с массой тела при рождении – HF и HF% (средней степени), LF и LF% (слабой степени), с ростом – HF и HF% (средней степени), с убылью массы тела и с возрастом восстановления массы тела – HF и HF% (средней степени), LF и LF% (слабой степени). Таким образом, в этом возрасте у недоношенных детей наблюдается прямая связь показателей зрелости детей с параметрами ВСР, в основном, спектрального анализа: мощностью LF и особенно HF. Следовательно, активность парасимпатического отдела АНС напрямую связана со степенью зрелости ребенка.

В возрасте 11-15 дней также как и в возрасте 6-10 дней все связи между изученными показателями прямые. Вариационный размах имеет средней силы связь с постнатальным возрастом и убылью массы тела, Мо – с величиной убыли массы тела, амплитуда моды – с гестационным возрастом, стресс-индекс – с массой тела при рождении, HF – с постнатальным возрастом, массой тела при рождении, убылью массы тела и возрастом восстановления массы тела, HF% - с гестационным возрастом, массой тела при рождении, убылью массы тела и возрастом восстановления массы тела, мощности LF и VLF – с постнатальным возрастом, LF% – с гестационным возрастом, массой тела при рождении и постнатальным возрастом, индекс вагосимпатического взаимодействия – с гестационным и постнатальным возрастом. Итак, в этом возрасте усиливается связь между параметрами физического развития ребенка и показателями ВСР, возрастает активность обоих отделов АНС.

В возрасте 16-23 дня средней степени прямые связи имеют с гестационным возрастом – индекс вагосимпатического взаимодействия, с массой тела при рождении – мощности HF и LF, с постнатальным возрастом – стресс-индекс, с возрастом восстановления массы тела – мода, HF%, а обратные – амплитуда моды и индекс вагосимпатического взаимодействия. Анализ полученных данных показывает, что в этом возрасте, во-первых, менее выражена зависимость показателей ВСР от степени зрелости ребенка при рождении, а, во-вторых, устанавливается реципрокная взаимосвязь активности отделов АНС, что указывает на относительную зрелость этой системы.

Сравнительный анализ показателей ВСР у недоношенных новорожден-

ных детей и экспериментальных данных, полученных на котят, показал, что имеют место некоторые сходства функционального состояния АНС сразу после рождения. Так, общей чертой у тех и других являются высокие значения амплитуды моды и стресс-индекса при низких значениях среднего квадратичного отклонения и вариационного размаха, что находит свое отражение в более высокой ЧСС. Спектральный анализ характеризовался у тех и других более низкими значениями общей мощности спектра, что указывает на еще низкие адаптационные способности новорожденного организма. Отличия же в нем состояли в том, что у недоношенных новорожденных детей в связи с незрелостью АНС еще очень низкий тонус ее симпатического отдела, являющейся основной стресс-реализующей системой и высокая ЧСС скорее всего связана с гуморальными влияниями. У новорожденных котят, которые являются незрелорожденными животными, но доношенными, симпатический отдел АНС имеет уже при рождении тоническую активность, что отражается во многих показателях ВСР, но, как показали наши исследования, в это же время повышена и активность гормонального звена регуляции сердечным ритмом. Во втором возрастном периоде после рождения у недоношенных детей и котят происходит еще некоторое повышение ЧСС по сравнению с периодом новорожденности, которое уже связано у тех и других с повышением активности симпатoadреналовой системы. В третьем периоде наблюдения и у тех и у других сохраняется еще более высокая ЧСС по сравнению с группами контроля, но большинство параметров ВСР уже практически не отличается от контрольных значений. Происходит повышение общей мощности спектра, что свидетельствует о созревании АНС и улучшении адаптационных способностей организма.

Полного совпадения показателей ВСР у недоношенных детей и экспериментальных животных в периоде новорожденности нет, что объясняется готовностью приспособительных механизмов в организме котенка и более интенсивными процессами постнатальной адаптации в отличие от преждевременно родившегося ребенка, не обладающего к моменту рождения такой готовностью. Тем не менее, у недоношенных новорожденных детей и у новорожденных котят выявлены общие черты динамики показателей ВСР, что позволило уточнить ряд закономерностей постнатального становления АНС и процессов неонатальной адаптации преждевременно родившихся детей.

ВЫВОДЫ

1. У недоношенных новорожденных, в первые дни после рождения, низкий функциональный уровень АНС, особенно ее симпатического отдела и управление сердечным ритмом происходит за счет собственного автоматизма сердца.
2. В течение первых 15 дней после рождения, у недоношенных детей имеет место нестабильность соматометрических показателей и функционального состояния АНС с постепенным повышением активности симпатoadреналовой системы и напряжения адаптационных процессов. В возрасте 16-23 дня, на фоне стабилизации клинических показателей, в регуляции сердечного ритма преобладающей становится активность парасимпатического отдела АНС, что указывает на повышение адаптационных возможностей организма.
3. Новорожденные котят, по данным изучения вариабельности сердечного ритма, характеризуются повышенным тонусом симпатического отдела АНС и гуморального звена его регуляции. В ходе раннего постнатального онтогенеза, в первые 20 дней, происходит еще большее повышение активности симпатoadреналовой системы с последующим нарастанием тонуса парасимпатического отдела АНС.
4. У котят в первые дни жизни, по сравнению с 30-ти дневными(контроль), повышена концентрация в крови дофамина, у 10-ти дневных – снижено содержание адреналина, а по сравнению с новорожденными у них понижен уровень катехоламинов (адреналина, нордареналина, дофамина), но повышен – серотонина; у 20-ти дневных содержание в крови исследуемых гуморальных факторов практически не отличается от контроля. Уровень гистамина в крови у котят в наблюдаемые периоды развития практически оставался неизменным. Наличие сильных и средних, прямых и обратных корреляционных связей между уровнями в крови исследуемых гуморальных факторов с показателями спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, свидетельствуют о том, что в мощностях низкочастотного и высокочастотного диапазонов спектра заключается не только активность отделов АНС, но и гуморальные механизмы управления сердечным ритмом.
5. Определённое сходство динамики части изученных показателей вариабельности сердечного ритма у преждевременно родившихся детей и незрелорожденных котят, указывают на возможность использования результатов последних для углубления представлений об особенностях регуляции сердечного ритма и адаптационных возможностях организма недоношенного ребенка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Кулибина О.В., Дашичев К.В. К вопросу о характеристике состояния нейроцитов шейно-грудных ганглиев у недоношенных новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – Москва. – 2009. – Т. 4. – № 4 – С. 36.
2. Кулибина О.В., Дашичев К.В. Особенности функционального состояния миокарда у глубоконедоношенных новорожденных в неонатальном периоде // Вопросы современной педиатрии. – Москва. – 2009г. – Т. 4, – №6. – С. 87-88.
3. Фатеев М.М., Николаева Т.Н., Дашичев К.В., Олендарь Н.В. Вариабельность сердечного ритма у котят в раннем постнатальном онтогенезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Москва. – 2009. – Т. 147. – №6. – С. 609-612.
4. Дашичев В.В., Олендарь Н.В., Дашичев К.В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных детей: клиническая значимость и методы лечения // Вопросы практической педиатрии. – Москва. – 2010. – Т. 5. – №6. – С. 32-36.
5. Дашичев В.В., Шорманов С.В., Олендарь Н.В., Дашичев К.В., Кулибина О.В. Некоторые особенности патогенеза гипоксически-ишемического поражения нервной системы у новорожденных недоношенных детей // Вопросы практической педиатрии. – Москва. – 2011. – Т. 6. – №3. – С. 112-113.
6. Олендарь Н.В., Шорманов С.В., Дашичев К.В., Кулибина О.В. Сравнительная морфометрическая характеристика нейроцитов шейно-грудных ганглиев у доношенных и недоношенных новорожденных детей // Фундаментальные исследования. – Москва, – 2011. – №11(1). – С. 78-81.
7. Николаева Т.Н., Дашичев К.В. Исходное состояние и динамика показателей сердечного ритма у недоношенных новорожденных детей в периоде ранней постнатальной адаптации // Вестник Ивановской государственной медицинской академии. – Иваново. – 2011. – Т. 16 – №3. (Принята в печать).

Публикации в других изданиях

1. Фатеев М.М., Харченко М.В., Стрелков А.А., Маслюков П.М., Дашичев К.В., Кесарева Т.В. Морфофункциональные аспекты раннего постнатального становления симпатического отдела автономной нервной системы котят // Физиология и психофизиология мотиваций: Межрегион. сборник научн. работ. Вып. 4. – Воронеж: ВГУ, – 2000. – С.4-8.
2. Фатеев М.М., Стрелков А.А., Дашичев К.В., Кесарева Т.В., Дыханов О.В. Изменение показателей кардиоинтервалографии у кошек в постнатальном онтогенезе // Тезисы докл. Международной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения А.М. Уголева. «Механизмы функционирования висцеральных систем». Санкт-Петербург, 14-16 марта 2001 г. – Санкт-Петербург, – 2001. – С.375-376.
3. Дашичев К.В., Кесарева Т.В. Становление нервной регуляции сердечного ритма у котят в онтогенезе по данным кардиоинтервалографии // Вестник РГМУ. – Москва. – 2001. – Т. 17. – №2. – С. 131-132.

4. Fateev M.M., Dashichev K.V., Kesareva T.V. The development of nervous regulation of kittens cardiac rhythm in postnatal ontogenesis in normal state and under sound stress // Тезисы докл. V Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца VII Всероссийской конференции по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца. V Всероссийского симпозиума "Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей". III Международного симпозиума "Электроника в медицине. Мониторинг, диагностика, терапия" / Вестник аритмологии. Санкт-Петербург. – 2002. – Т. 25. – С.1.
5. Фатеев М.М., Дашичев В.В., Стрелков А.А., Кесарева Т.В., Тихонов А.А., Дашичев К.В. Влияние звука на изменение показателей кардиоинтервалографии у котят в постнатальном онтогенезе // Материалы междисциплинарной конференции с международным участием «Новые биоклинические и телемедицинские технологии 21 века для диагностики и лечения заболеваний человека» («НБИТТ-21»), Петрозаводск, 27-29 июня 2002 г. – Петрозаводск, – 2002. – С.24.
6. Фатеев М.М., Стрелков А.А., Воловенко В.Н., Дашичев К.В., Кесарева Т.В. Роль автономной нервной системы в регуляции сердечного ритма кошки в раннем постнатальном онтогенезе // Научные труды 4-й Международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке». – Москва. – 2003. – С.621.
7. Фатеев М.М., Дашичев К.В., Кесарева Т.В. Влияние ваготомии на показатели сердечной деятельности у кошек в постнатальном онтогенезе // Тез. докл. III Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения Ф.В.Овсянникова. «Механизмы функционирования висцеральных систем». Санкт-Петербург, 29 сентября-1 октября 2003 – Санкт-Петербург, – 2003. – С.329-330.
8. Кесарева Т.В., Фатеев М.М., Дашичев К.В. Влияние ваготомии на показатели сердечной деятельности котят // Вопросы физиологии и водной токсикологии: Межвузовский сборник научных трудов. – Ярославль: ЯрГУ, – 2003. – С.44-46.
9. Малахов М.В., Фатеев М.М., Дашичев К.В. Становление вариабельности сердечного ритма у котят в раннем постнатальном онтогенезе // Межвуз. сб. науч. труд.: «Вопросы физиологии и водной токсикологии». – Ярославль: ЯрГУ, – 2008. – С.72-75.
10. Дашичев В.В., Кулибина О.В., Дашичев К.В. Затычина С.Н. К вопросу об адаптивных реакциях организма глубоконедоношенного новорожденного ребенка // Новости здравоохранения. – Ярославль. – 2009. – №1. – С. 30-32.
11. Кулибина О.В., Дашичев К.В. К характеристике биоэлектрических процессов в миокарде недоношенных новорожденных детей // Новости здравоохранения. – Ярославль. – 2009. – №2. – С. 18-20.
12. Воловенко В.Н., Дашичев В.В., Кулибина О.В., Дашичев К.В. Некоторые аспекты постнатальной адаптации глубоконедоношенных новорожденных детей // Вопросы физиологии и водной токсикологии. – Ярославль. – 2009. – С. 36-40.

СОКРАЩЕНИЯ

ЭКГ – электрокардиография

BCP – вариабельность сердечного ритма

ЦНС – центральная нервная система

АНС – автономная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

Mn – минимальная длительность интервала R-R;

Mx – максимальная длительность интервала R-R;

SDNN – среднее квадратичное отклонение;

CV – коэффициент вариации;

RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R;

MxDMn – вариационный размах;

SI – стресс-индекс;

Mo – мода;

AMo – амплитуда моды;

TP – Общая (суммарная) мощность волн;

HF – мощность быстрых волн;

HF% – относительная мощность быстрых волн;

LF – мощность медленных волн;

LF% – относительная мощность медленных волн;

VLF – мощность сверх медленных волн;

VLF% – относительная мощность сверх медленных волн;

LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия

Отпечатано в ООО «Аверс Плюс»

150040, г. Ярославль, пр. Октября, 34/21. Тел. 97-69-22, 25-54-85

Тираж 100 экз. Усл. п. л. 1,5. Заказ № 246.