

DOI: 10.26693/jmbs06.06.300

УДК 612.172:612.176:612.4:612.826.33:611.73

Чеботар Л. Д., Ларичева О. М., Непєїна Г. В.,

Алексєєва М. М., Нічога І. О., Чолобова А. В.

## ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ НА ТЛІ РІЗНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕПІФІЗА

Чорноморський національний університет імені Петра Могили,  
Миколаїв, Україна

*Мета дослідження* – оцінити функціональний стан серця на основі аналізу серцевого ритму при експериментальній гіпер- та гіпофункції епіфіза, ускладненій адреналіновою міокардіодистрофією.

*Матеріали і методи дослідження.* Для вирішення поставлених завдань створювали три моделі функціональних станів: гіпо-, гіперфункція епіфіза, адреналінова міокардіодистрофія. Гіпермелатонінемію відтворювали шляхом введення мелатоніну. Гіпофункцію епіфіза моделювали цілодобовим освітленням. Експериментальну модель серцевої патології, а саме адреналінову міокардіодистрофію, відтворювали шляхом введення адреналіну гідрохлориду. Ступінь напруги регуляторних механізмів та механізмів нервової регуляції оцінювали за математичним аналізом варіабельності ритму серця.

*Результати.* Задача математичного аналізу полягає у тому, щоб витягнути «сховану інформацію» і, тим самим, оцінити стан та ступінь напруги регуляторних механізмів цілісного організму. Математичний аналіз дозволяє диференційовано підійти до оцінки регуляторних впливів, що робиться вегетативною нервовою системою, підкірковими структурами та корою головного мозку.

Отримані в результаті дослідження дані дозволяють припустити, що введення адреналіну в умовах гіпофункції епіфіза мають причинно-наслідкові зміни, які призводять до порушень вегетативної регуляції і можливо пусковим механізмом є зниження продукції мелатоніну епіфізом. Проведені дослідження показали, що однією з переваг в умовах гіперфункції епіфіза, є домінуюча роль парасимпатичних процесів у механізмах адаптації серця до умов адреналінової міокардіодистрофії. Вчасна та достатня активація мелатоніну забезпечує високу ефективність компенсаторно-приспосувальних змін та відіграє позитивну роль у підвищенні резистентності міокарду.

*Висновки.* Результати проведеного дослідження показали що, динаміка змін значень показників математичного аналізу серцевого ритму при адреналіновій міокардіодистрофії на тлі гіпо- та гіперфункції епіфіза виявила односпрямовані зміни, які проявляються в зниженні показників частоти сер-

цевих скорочень, індексу напруги та показника вегетативного балансу.

Отже отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатонін на тлі адреналінової міокардіодистрофії виявляє загальну коригуючу дію щодо відновлення функціонального стану серця.

**Ключові слова:** серце, епіфіз, варіабельність серцевого ритму, адреналінова міокардіодистрофія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках теми: «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму людини та тварин», № держ. реєстрації 0115U001238.

**Вступ.** Загально відомо, що важливу роль у забезпеченні нормальної життєдіяльності організму відіграють біологічні ритми серцево-судинної системи. Основною функцією серцево-судинної системи є транспорт кисню до тканин, тому інтенсивність її функціонування визначається рівнем енергетичного метаболізму у тканинах.

Встановлено, що рівень енергетичного обміну збільшується удень та зменшується вночі. Це пов'язано з активацією вдень симпато-адреналової системи, яка забезпечує транспорт кисню за рахунок збільшення серцевого викиду. Основним регулятором циркадних ритмів організму людини є гормон епіфізу мелатонін [1, 2, 3]. У нормі вночі його продукція збільшується, що знижує активність симпато-адреналової системи та рівень метаболізму.

За даними світової статистики протягом останніх двох десятиліть кількість людей, що страждають метаболічним синдромом значно збільшилася. Відомо, що комплекс метаболічних розладів – це попередник розвитку серцево-судинних ускладнень, частота яких особливо висока в осіб літнього й старечого віку [4, 5, 6]. У зв'язку з цим в останні роки усе більше уваги приділяється пошуку нових біологічних маркерів, які могли б розширити можливості своєчасної діагностики й прогнозування даної патології. Активна участь гормону

пінеальної залози мелатоніну на сучасному етапі показало різноманіття його фізіологічних функцій в організмі, серед яких найбільш виражена антиоксидантна імуномодуюча та стреспротекторна дія. Порушення рівня й ритму секреції мелатоніну є причиною розвитку ряду серцево-судинних захворювань [7, 8, 9, 10]. У зв'язку з цим для уточнення ролі мелатоніну в функціонуванні серця і розвитку адаптаційних змін при зазначених станах вважаємо необхідним вжити методичні підходи, а саме математичний аналіз серцевого ритму який б дозволив дати інтегральну оцінку діяльності серця.

**Мета дослідження** – оцінити функціональний стан серця на основі аналізу серцевого ритму при експериментальній гіпер- та гіпофункції епіфіза, ускладненій адреналіновою міокардіодистрофією.

**Матеріали і методи дослідження.** Експериментальна частина роботи виконана на білих щурах-самцях лінії Wistar середньою масою 220–260 г, які утримувались в умовах віварію Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (Миколаїв) на стандартному раціоні в умовах природної зміни світлової та темної частин доби. Усі втручання та забій тварин проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» [11].

В експерименті вивчали вплив дії гіпо- та гіперфункції епіфіза, яка була ускладнена адреналіновою кардіодистрофією. Тварини були розподілені на такі групи: тварини першої групи знаходились в звичайних умовах віварію – контрольна група (8 тварин). Щури, які знаходились в умовах 10-добової гіпофункції, склали другу групу (8 тварин). Третю групу склали щури (8 тварин), які знаходились 10 діб в умовах гіперфункції, які відтворювали введенням мелатоніну внутрішньошлунково у дозі 1 мг/кг маси на добу, четверта група – тварини з адреналіновою міокардіодистрофією (АМД) (15 щурів), п'ята група – 13 щурів, у яких розвиток АМД проходив на фоні гіпофункції, шоста група – 13 тварин, у яких розвиток АМД проходив на фоні гіперфункції епіфіза. Таким чином, для вирішення поставлених завдань створювали три моделі функціональних станів: гіпо-, гіперфункція епіфіза, адреналінова міокардіодистрофія.

Згідно з літературними джерелами [12, 13, 14, 15] максимальна доза мелатоніну при одноразовому введенні складає 5 мг/кг маси тіла. В даній роботі гіпермелатонінемію відтворювали шляхом введення мелатоніну 1 мг/кг на добу терміном 10 діб.

Гіпофункцію епіфіза моделювали цілодобовим освітленням [16]. Враховуючи, що мелатонін в епіфізі синтезується тільки в умовах темряви,

можливо припустити, що ця модель частково відтворює гіпофункцію епіфіза. Відомо, що для білих щурів достатньо 0,0005 мВ/см<sup>2</sup> потужності світла щоб знизити продукцію мелатоніну, але для деяких інших гризунів подібний ефект викликається потужністю світла більше 1850 мВ/см<sup>2</sup> [17].

Експериментальну модель серцевої патології, а саме адреналінову міокардіодистрофію [18, 19, 20], відтворювали шляхом введення адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5 мг/кг, одноразово.

Реєстрація ЕКГ має також додаткові можливості для оцінки стану механізмів в регуляції функцій, його адаптивних можливостей, які відображають ступінь динамічної рівноваги з оточуючим середовищем. З цього приводу ритм роботи серця може служити оцінкою системи регуляції не тільки серця, а й організму в цілому [21]. Тому що саме серцево-судинна система перша відкликається на будь-який вплив і адаптивна напруга врівноваження організму з середою відбувається за рахунок росту напруження процесів регуляції.

Виходячи з цього, ступінь напруги регуляторних механізмів та механізмів нервової регуляції оцінювали за математичним аналізом варіабельності ритму серця [22, 23].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вважається, що мелатонін бере активну участь у керуванні адаптивними реакціями організму на зміни зовнішніх умов середовища і внутрішнього гомеостазу [24, 25]. Зокрема, зміни фотоперіоду зумовлюють зміни тривалості нічного синтезу мелатоніну, що у свою чергу перебудовує ендогенні ритми організму відносно до змін навколишнього середовища, тривалості фотоперіоду та нічної секреції мелатоніну.

Його вважають потужним адаптогеном [26], а механізм адаптаційної реакції під впливом мелатоніну пов'язують з гальмуванням мітозів, інактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, яка відповідальна за розвиток загального адаптаційного синдрому.

Особливої уваги заслуговують підходи оцінки ефективності адаптаційних процесів та пристосувальних можливостей серця [23]. Відомо, що адаптація організму до несприятливих дії зовнішнього середовища вимагає широкого діапазону функціональних можливостей і адекватного переключення фізіологічних систем на новий режим життєдіяльності. Крім того, тісна взаємодія організму з навколишнім середовищем підтримується складною, самокерованою системою гомеостазу, здатною одночасно поєднувати і контролювати різноманітні функціональні процеси.

Сьогодні для оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи використовують математичний аналіз серцевого ритму. За теорією [21]

середня частота пульсу відбиває кінцевий результат численних регуляторних впливів на апарат кровообігу та характеризує сформований у процесі адаптації гомеостаз. Інформація про те як склався цей гомеостаз, яка «ціна адаптації» утримується у структурі серцевого ритму, закодована у послідовності кардіоінтервалів.

Задача математичного аналізу полягає у тому, щоб витягти цю сховану інформацію і, тим самим, оцінити стан та ступінь напруги регуляторних механізмів цілісного організму [27]. Математичний аналіз дозволяє диференційовано підійти до оцінки регуляторних впливів, що робиться вегетативною нервовою системою, підкірковими структурами та корою головного мозку.

Для підтримки життя у середовищі, яке постійно змінюється, організм повинен реагувати на ці зміни. Таким чином, реакція організму полягає у підтримці гомеостазу і «запускається» регулюючими системами. Ритм роботи серця може служити оцінкою систем регуляції не тільки серця, а й організму у цілому, тому що саме серцево-судинна система першою відкликається на будь-який вплив. Так, адаптивна напруга врівноваження організму з середовищем відбувається за рахунок росту напруги процесів регуляції.

Результати проведеного дослідження показали, що вегетативна регуляція серця за аналізом серцевого ритму в умовах адреналінової міокардіодистрофії (АМД) свідчить про збільшення значень індексу напруги (ІН) і показника вегетативного балансу (ПВБ) при зниженні значень ЧСС, що призводить до зниження симпато-адреналової стимуляції (табл. 1).

**Таблиця 1** – Показники математичного аналізу серцевого ритму щурів в умовах гіпофункції епіфізу в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії

Показники ЕКГ	До введення адреналіну	Через 2 години	Через 1 добу
n	5	5	5
ЧСС (уд./хв.)	420±19	378±16	397±13
ІН (ум.од.)	4781±822	4393±488	3873±690
ПВБ (ум.од.)	1334±180	1409±149	1143±167

Порівняльний аналіз показників варіабельності серцевого ритму (BCP) в умовах АМД і АМД на тлі гіпофункції показав відсутність суттєвих змін за виключенням деякого зниження індексу напруги (ІН) в групі з гіпофункцією епіфіза. Менша активність парасимпатичної реакції в організмі щурів в умовах гіпофункції на тлі АМД є фактором, що сприяє пошкодженню серця адреналіном. Враховуючи дані змін показників математичного аналізу серцевого ритму та тлі гіпофункції епіфіза можна інтерпретувати наступним чином: зниження ЧСС і

ІН як зсув вегетативного балансу у бік домінування парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, зниження вегетативного ритму свідчить про зменшення регуляторних впливів на синусний вузол серця вегетативною нервовою системою. Можливо помірне зниження показників ритму свідчить про більшу збереженість гуморальної регуляції у порівнянні з нервово-рефлекторною.

Катехоламіни (адреналін і норадреналін) є гормонами симпато-адреналової системи, активують функцію ССС, збільшуючи ЧСС, серцевий викид і забезпечують ріст кровотоку та доставку кисню до тканин при різноманітних видах стресу. Протягом доби активність симпато-адреналової системи закономірно змінюється, збільшується вдень і зменшується вночі. Як показано у даній роботі, при гіпофункції епіфіза в умовах АМД знижується амплітуда добового ритму ЧСС. Можна припустити, що одним з механізмів таких змін є зниження амплітуди добового ритму секреції катехоламінів.

Отримані результати підтверджуються роботами дослідників [28], що у формуванні лімітуючих систем беруть участь фосфоінозитидні вторинні посередники, які знижують деструктивні ефекти стресуючих агентів, в даному дослідженні – адреналіну. Можливо крім функціональної регуляції на системному рівні: мозок – міокард, в самому міокарді завдяки здатності системи вторинних посередників саморегуляції і автоколювань, негативна дія може блокуватися на етапі проведення сигналу у клітину.

Отримані в результаті дослідження дані дозволяють припустити, що введення адреналіну в умовах гіпофункції епіфіза мають причинно-наслідкові зміни, які призводять до порушень вегетативної регуляції і можливо пусковим механізмом є зниження продукції мелатоніну епіфізом.

Математичний аналіз серцевого ритму в умовах гіперфункції на тлі АМД виявив у щурів зниження величини ЧСС та індекс ІН через 2 години після введення адреналіну, але через добу ЧСС залишилося на рівні двогодинного значення та збільшився індекс напруження через добу. Ця направленість не співпадає з контрольними показниками на ЕКГ після введення адреналіну. Але ПВБ через добу низився (табл. 2). Можливо введення адреналіну посилює функцію симпатичної нервової системи, а на тлі гіпермелатонінемії посилюється функція парасимпатичної нервової системи, що знижує ризик аритмій та інфаркту міокарда. Ці дані пояснюються тим, що введення мелатоніну призводить до підвищення парасимпатичного тону, гальмуванню вільно-радикальних реакцій та зниженню електричної нестабільності міокарду [29].

**Таблиця 2** – Показники математичного аналізу серцевого ритму щурів в умовах гіперфункції епіфізу в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії

Показники ЕКГ	До введення адреналіну	Через 2 години	Через 1 добу
n	5	5	5
ЧСС (уд./хв.)	414±26	369±18	365±28
ІН (ум.од.)	5981±410	2435±300 p<0,01	3431±424 p<0,001
ПВБ (ум.од.)	1741±197	898±77 p<0,01	1086±100

**Примітка:** p – достовірна зміна меж величинами до введення адреналіну та через 2 години після введення в тій же групі тварин.

Вірогідно, введення мелатоніну знижує інтенсивність енергетичного метаболізму, а значить і споживання кисню. Крім цього, такий вплив мелатоніну здатний активувати стрес-лімітуючу систему [30] так само, як опіоїдні пептиди і фосфоінозитидні системи [31], що у цілому призводить до стійкості серцевого м'яза до атаки катехоламінів.

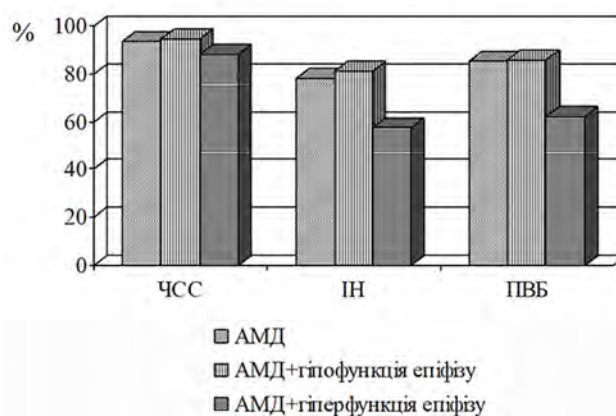
При штучній активації адренорецептивних структур (введення адреналіну) мелатонін, можливо, активує зворотні зв'язки, які підсилюють діяльність парасимпатичної нервової системи, що призводить до зменшення ризику аритмій, запобігають появі патологічних осередків, інфарктів.

При гіперфункції епіфіза продукція мелатоніну зростає, що знижує активність симпато-адреналової системи та рівень метаболізму, а значить і споживання кисню. Важливу роль у цьому грають добові зміни активності вегетативної нервової системи [32].

Проведені дослідження показали, що однією з переваг в умовах гіперфункції епіфіза, що сприяє максимальній кардіопротекції мелатоніну, є домінуюча роль парасимпатичних процесів у механізмах адаптації серця до умов АМД. Вчасна та достатня активація мелатоніну забезпечує високу ефективність компенсаторно-приспосувальних змін та відіграє позитивну роль у підвищенні резистентності міокарду.

Динаміка змін значень показників математичного аналізу серцевого ритму при АМД на тлі гіпо-, гіперфункції епіфіза виявила односпрямовані зміни, які проявляються в зниженні показників ЧСС, ІН та ПВБ (рисунком 1).

Таке зниження показників варіабельності серцевого ритму свідчить про зсуви вегетативного балансу у бік переважання парасимпатичного



**Рис. 1** – Динаміка змін показників математичного аналізу серцевого ритму в умовах АМД, АМД+гіпофункція епіфіза, АМД+гіперфункція епіфіза (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин)

відділу вегетативної нервової системи. Можливо такі механізми зниження показників варіабельності серцевого ритму можна визначити як наслідок двох причин – зменшення амплітуди коливань вегетативного тону, зниження чутливості синусного вузла до вегетативних впливів.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатоніну на тлі АМД виявляє загальну коригуючу дію щодо відновлення функціонального стану серця.

Відсутність суттєвих змін зі сторони серцевого ритму, якій характеризує центральний механізм діяльності серця про те, що зміни, які спостерігаються реалізуються на місцевому рівні. Тобто безпосередньо ці зміни пов'язані на рівні серцевого м'яза і реалізується скоріше на клітинному рівні, ніж на центральному контурі регуляції.

**Висновки**

1. Динаміка змін значень показників математичного аналізу серцевого ритму при АМД на тлі гіпо-, гіперфункції епіфіза виявила односпрямовані зміни, які проявляються в зниженні показників ЧСС, ІН та ПВБ.
2. Отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатоніну на тлі АМД виявляє загальну коригуючу дію щодо відновлення функціонального стану серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть направлені на вивчення впливу різноманітних стресових чинників на функціональний стан серця в умовах різної фізіологічної активності епіфіза.

**References**

1. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48:135–141. PMID: 27551178. PMCID: PMC4970552. doi: 10.5152/eurasian-jmed.2015.0267



2. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472-479. PMID: 30304113. doi: 10.20945/2359-3997000000066
3. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31;23(2):301. PMID: 29385085. PMCID: PMC6017004. doi: 10.3390/molecules23020301
4. Amosova EN. Metabolicheskaja terapija povrezhdenija miokarda, obuslovlennogo ishemiej: novyj podhod k lecheniju ishemicheskoy bolezni serdca i serdechnoj nedostatochnosti [Metabolic therapy of ischemic myocardial injury: a new approach to the treatment of coronary artery disease and heart failure]. *Ukr kardiolog zhurn.* 2000;4:85–92. [Russian]
5. Lishnevskaja VYu. Metabolicheskaja terapija v kardiologii: sovremennye podhody k vyboru preparatov [Metabolic therapy in cardiology: modern approaches to the choice of drugs]. *Praktichna angiologija.* 2007;4:61–64. [Russian]
6. Sistemnij karakter porushen' metabolizmu, aktivnosti zapalennja, oksidantnogo stresu ta aterogenosti plazmi u hvorih na ishemichnu hvorobu serdca [Systemic character of impairment of metabolism, activity of inflammation, oxidative stress and atherogenicity of plasmas in ailments on ischemic ailment of the heart]. *Ukr kardiolog zhurn.* 2007;3:8–18. [Ukrainian]
7. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2-3):77-84. PMID: 25908646. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
8. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang J, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget.* 2017;8:39896–39921. PMID: 28415828. PMCID: PMC5503661. doi: 10.18632/oncotarget.16379
9. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:843. PMID: 28420185. PMCID: PMC5412427. doi: 10.3390/ijms18040843
10. Ortiz GG, Moráles-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP, Jiménez-Gil FJ, Macías-Islas MA, Mireles-Ramírez MA, et al. Efecto de la administración de melatonina sobre la actividad de la ciclooxigenasa-2, la concentración sérica de metabolitos del óxido nítrico, los lipoperóxidos y la actividad de la glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad de Parkinson [Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease]. *Gaceta medica de Mexico.* 2017;153(Suppl 2): S72-S81. doi: 10.24875/GMM.M17000008
11. *European Convention for the Protection of vertebrate animals used for Experimental and other scientific purposes.* Strasburg: Council of Europe; 1986. No 125: 52 p.
12. Al'-Dzhassabi S. Inducirovanoe mikrocinom obrazovanie 8-gidroksideoksiguanozina v DNK i snizhenie urovnja ego sodержanija u myshej v prisutstvii melatonina, vitamina S i vitamina E [Microcystin-induced formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA and a decrease in its level in mice in the presence of melatonin, vitamin C and vitamin E]. *Biohimija.* 2006;71(10):1377–1382. [Russian]
13. Biologicheskie mehanizmy starenija [Biological mechanisms of aging]. *V Mezhdunarodnyj simpozium. Harkivskij derzh un-t; 2020.* 2002. 22 p. [Russian]
14. Bondarenko LA. Sutochnye ritmy vkljucheniya 3N-melatonina v organy gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoj sistemy u krys v opytah in vitro [Diurnal rhythms of 3H-melatonin incorporation into the organs of the hypothalamic-pituitary-thyroid system in rats in in vitro experiments]. *Bull Eksp Biol Med.* 2007;143(6):693–695. [Russian]. PMID: 18239818. doi: 10.1007/s10517-007-0231-7
15. Otvavlennye efekty rannego postnatal'nogo vvedeniya jepifizarnogo gormona melatonina na audiogennye sudorogi krys linii Krushinskogo-Molodkinoj [Delayed effects of early postnatal administration of the epiphyseal hormone melatonin on audiogenic seizures in Krushinsky-Molodkina rats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti.* 2005;55(1):117–125. [Russian]
16. Huraliuk VM. *Stres-indukovani morfofunktsionalni zminy nadnyrkovykh zaloz za riznoi dovzhyny fotoperiodu* [Stress-induced morphofunctional changes of the adrenal glands at different lengths of the photoperiod]. Abstr. PhD (Med.). Chernivtsi; 2008. 18 p. [Ukrainian]
17. Pishak VP. *Shyshkopodibne tilo i biokhimichni osnovy adaptatsii* [Cone-shaped body and biochemical bases of adaptation]. Chernivtsi: Medakademiia; 2003. 152 p. [Ukrainian]
18. *Printsipy i metody eksperimentalnoy otsenki deystviya vrednykh veshchestv na serdechno-sosudistuyu sistemu s tselyu gigiyenicheskogo normirovaniya. Metodicheskiye ukazaniya* [Principles and methods of experimental evaluation of the effect of harmful substances on the cardiovascular system for the purpose of hygienic regulation: Methodological guidelines]. 1979;12: 9. [Russian]
19. Slyvka Yul. *Patohenetychne obgruntuvannia vykorystannia povnoho holoduvannia ta shliakhy pidvyshchennia yoho efektyvnosti pry urazhenniakh sertsia* [Pathogenetic substantiation of the use of complete fasting and ways to increase its effectiveness in heart disease]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Odesa; 2004. 32 s. [Ukrainian]

20. Khara MR. Osoblyvosti strukturnoho poshkodzhennia sertsia pry adrenalinovii miokardiodystrofii u shchuriv z riznyimi typamy reaktyvnosti [Features of structural damage to the heart in adrenaline myocardial infarction in rats with different types of reactivity]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*. 2000;3(3):168–171. [Ukrainian]
21. Bayevskiy RM. Kiberneticheskiy analiz protsessov upravleniya serdechnym ritmom [Cybernetic analysis of heart rate control processes]. In: *Aktualnyye problemy fiziologii i patologii krovoobrashcheniya* [Actual problems of physiology and pathology of blood circulation]. M: Meditsina; 1976. p. 161–175. [Russian]
22. Bayevskiy RM. Statisticheskiy, korrelyatsionnyy i spektralnyy analiz pulsa v fiziologii i klinike [Statistical, correlation and spectral analysis of pulse in physiology and clinic]. In: *Matematicheskiye metody analiza serdechnogo ritma* [Mathematical Methods for Heart Rate Analysis]. M: Meditsina; 1969. p. 51–61. [Russian]
23. Bayevskiy RM. *Matematicheskiy analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical analysis of changes in heart rate under stress]. M: Nauka; 1984. 220 p. [Russian]
24. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61(3):253–278. PMID: 27500468. doi: 10.1111/jpi.12360
25. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LPH, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res*. 2015;59:403–419. PMID: 26272235. doi: 10.1111/jpi.12267
26. Arushanian EB, Beĭer EV. Uchastie jepifiza v antistressornom dejstvii adaptogennykh sredstv [Participation of pineal gland in antistressor activity of adaptogenic drugs]. *Eksp Klin Farmakol*. 2015;78(1):9–12. [Russian] doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-1-9-12
27. Barabash RD. Kazeinoliticheskaya i BAEE-esteraznaya aktivnost slyuny i slyunnykh zhelez u kryv v postnatalnom ontogeneze [Caseinolytic and BAEE-esterase activity of saliva and salivary glands in rats in postnatal ontogenesis]. *Bull Eksp Biol Med*. 1973; 8:65-67 [Russian]
28. Meyerson FZ. *Patogenez i preduprezhdeniye stressomykh i ishemicheskikh povrezhdeniy serdtsa* [Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage]. M: Meditsina; 1984. 269 p. [Russian]
29. Korkushko OV, Shatilo VB, Pizaruk AV, Romanenko MS. Biorytmy, melatonin ta starinnia [Biorhythms, melatonin and aging]. *Zhurnal praktych likaria*. 2004;1:38–43. [Ukrainian]
30. Vishnevskiy AA. Fosfoinozitudnyy otvet i izmeneniye svobodnoradikalnogo okisleniya pri katekholaminovom kardionekroze u kryv [Phosphoinositide Response and Changes in Free Radical Oxidation in Catecholamine Cardionecrosis in Rats]. *Bull Eksp Biol Med*. 1995; 8:137–139. [Russian]
31. Maslov LN. Antiaritmicheskoye deystviye agonistov  $\mu$ -opiatnykh retseptorov pri adrenalovykh aritmiyakh: rol vegetativnoy nervnoy sistemy [Antiarrhythmic action of  $\mu$ -opiate receptor agonists in adrenal arrhythmias: the role of the autonomic nervous system]. *Bull Eksp Biol Med*. 1996; 122:25–27. [Russian]. doi: 10.1007/BF02446018
32. Korkushko OV. Svyaz ishemii miokarda s sutochnymi ritmami serdechno-sosudistoy sistemy i vegetativnogo tonusa u patsiyentov pozhilogo vozrasta s IBS [Relationship of myocardial ischemia with circadian rhythms of the cardiovascular system and autonomic tone in elderly patients with coronary artery disease]. *Krovoobig ta gemostaz*. 2007; 3:5–11. [Russian]

УДК 612.172:612.176:612.4:612.826.33:611.73

### ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ НА ФОНЕ РАЗНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИФИЗА

**Чеботарь Л. Д., Ларичева Е. Н., Непейна А. В.,  
Алексеева М. Н., Ничога И. А., Чолобова А. В.**

**Резюме.** Цель исследования – оценить функциональное состояние сердца на основе анализа сердечного ритма при экспериментальной гипер- и гиподисфункции эпифиза, осложненной адреналиновой миокардиодистрофией.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленных задач было создано три модели функциональных состояний: гипо-, гипердисфункция эпифиза, адреналиновая миокардиодистрофия. Гипермелатонинемия воспроизводили путем введения мелатонина. Гиподисфункцию эпифиза моделировали круглосуточным освещением. Экспериментальную модель сердечной патологии, а именно адреналиновую миокардиодистрофию, воспроизводили путем введения гидрохлорида адреналина. Степень напряжения регуляторных механизмов и механизмов нервной регуляции оценивали по математическому анализу вариабельности сердечного ритма.

**Результаты.** Задача математического анализа состоит в том, чтобы извлечь «скрытую информацию» и тем самым оценить состояние и степень напряжения регуляторных механизмов целостного организма. Математический анализ позволяет дифференцированно подойти к оценке регуляторных воздействий, что делается нервной вегетативной системой, подкорковыми структурами и корой головного мозга.

Полученные данные позволяют предположить, что введение адреналина в условиях гипофункции эпифиза имеют причинно-следственные изменения, приводящие к нарушениям вегетативной регуляции и возможно пусковым механизмом снижения продукции мелатонина эпифизом. Проведенные исследования показали, что одним из преимуществ в условиях гиперфункции эпифиза является доминирующая роль парасимпатических процессов в механизмах адаптации сердца к условиям адреналиновой миокардиодистрофии. Своевременная и достаточная активация мелатонина обеспечивает высокую эффективность компенсаторно-приспособительных изменений и положительную роль в повышении резистентности миокарда.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования показали, что динамика изменений значений показателей математического анализа сердечного ритма при адреналиновой миокардиодистрофии на фоне гипо- и гиперфункции эпифиза выявила однонаправленные изменения, проявляющиеся в снижении показателей частоты сердечных сокращений, индекса напряжения и показателя вегетативного баланса.

Следовательно, полученные результаты позволяют утверждать, что введение мелатонина на фоне адреналиновой миокардиодистрофии оказывает общее корректирующее действие по восстановлению функционального состояния сердца.

**Ключевые слова:** сердце, эпифиз, вариабельность сердечного ритма, адреналиновая миокардиодистрофия.

UDC 612.172:612.176:612.4:612.826.33:611.73

**Dynamics of Changes in the Indicators of Mathematical Analysis of Heart Rate in Conditions of Adrenaline Myocardial Dystrophy against the Background of Different Functional Activity of the Pineal Gland**

**Chebotar L. D., Larycheva O. M., Niepieina H. V., Aliksieieva M. M., Nichoha I. O., Cholobova A. V.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to examine the features of heart rate variability in experimental hyper- and hypofunction of the pineal gland, complicated by adrenal myocardial dystrophy.*

**Materials and methods.** To solve the set tasks, three models of functional states were created: hypo-, hyperfunction of the pineal gland, adrenaline myocardial dystrophy. Hypermelatoninemia was reproduced by administering melatonin. The hypofunction of the pineal gland was simulated by round-the-clock lighting. An experimental model of cardiac pathology, namely adrenaline myocardial dystrophy, was reproduced by administering adrenaline hydrochloride. The degree of tension of regulatory mechanisms and mechanisms of nervous regulation was assessed by mathematical analysis of heart rate variability.

**Results and discussion.** The task of mathematical analysis is to extract "hidden information" and thereby assess the state and degree of tension of the regulatory mechanisms of the whole organism. According to the authors, mathematical analysis allows a differentiated approach to the assessment of regulatory effects, which is done by the nervous autonomic system, subcortical structures and the cerebral cortex.

The data obtained by the authors suggest that the introduction of adrenaline in conditions of hypofunction of the pineal gland have cause-and-effect changes. These changes lead to disorders of autonomic regulation and possibly a trigger mechanism for a decrease in melatonin production by the pineal gland. Studies have shown that one of the advantages in conditions of hyperfunction of the pineal gland is the dominant role of parasympathetic processes in the mechanisms of adaptation of the heart to conditions of adrenal myocardial dystrophy. Timely and sufficient activation of melatonin provides a high efficiency of compensatory-adaptive changes and a positive role in increasing myocardial resistance.

**Conclusion.** The results of the study showed that the dynamics of changes in the values of the indicators of the mathematical analysis of the heart rate in adrenal myocardial dystrophy against the background of hypo- and hyperfunction of the pineal gland revealed unidirectional changes. These changes are manifested in a decrease in heart rate, stress index and vegetative balance indicator.

Consequently, the results obtained suggest that the introduction of melatonin against the background of adrenal myocardial dystrophy has a general corrective effect on the restoration of the functional state of the heart.

Based on the results, the authors consider it appropriate to continue the study of the influence of various stressors on the functional state of the heart in conditions of different physiological activity of the pineal gland.

**Keywords:** heart, pineal gland, heart rate variability, adrenal myocardial dystrophy.

**ORCID and contributionship:**

Larisa D. Chebotar : 0000-0002-8450-2328 <sup>A, B, D</sup>

Olena M. Larycheva : 0000-0001-7399-3339 <sup>A, C, F</sup>

Hanna V. Niepieina : 0000-0001-8546-045X <sup>A, E</sup>

Maria M. Aliksieieva : 0000-0002-7394-3400 <sup>A</sup>

Iryna O. Nichoha : 0000-0002-7638-0869 <sup>A</sup>

Antonina V. Cholobova : 0000-0003-3071-308X <sup>A</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR****Olena M. Larycheva**

Petro Mohyla Black Sea National University,

Department of Pharmacy, Pharmacology,

Medical, Bioorganic and Biological Chemistry

10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine

tel: +380664907559, e-mail: larycheva72@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 22.10.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*