

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

*Посвящается светлой памяти В.А. Фролова*

## **ВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ СТРЕССЕ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Л.Г. Асатрян<sup>1</sup>, С.М. Чибисов<sup>2</sup>, Л.А. Бабаян<sup>1</sup>, И.А. Мирзоян<sup>1\*</sup>,  
А.К. Гулян<sup>3</sup>, П.К. Сарафян<sup>3</sup>, Г.С. Габоян<sup>1</sup>, М.А. Зограбян<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Армянский медицинский институт, г. Ереван, Республика Армения

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, кафедра патофизиологии им. В.А. Фролова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Отделение неотложной кардиологии, Медицинский центр «Эребуни», г. Ереван, Республика Армения

**РЕЗЮМЕ.** Проведено клиничко-экспериментальное исследование временной структуры электролитного и микроэлементного гомеостаза при стрессе и ишемической болезни сердца (ИБС). Обследованы 70 здоровых лиц, 40 больных ИБС. Исследование проводилось во все времена года при сохранении одинаковых условий сна и бодрствования, приёма пищи, поваренной соли и жидкости. Забор мочи осуществлялся в течение 72–120 ч с 4-часовыми интервалами. Определение 14 показателей (объём мочи, натрий, калий, коэффициент натрий/калий, хлор, кальций, магний, фосфор, железо, медь, цинк, хром, кадмий и ванадий) проводилось в 18–30 порциях мочи для каждого обследуемого. Экспериментальная работа выполнена на кроликах-самцах породы шиншилла. Первая серия проведена на интактных животных. Во второй серии воспроизводили стресс. У всех животных в течение двух суток с 4-часовыми интервалами забирали кровь, а также 4-часовые порции мочи. Для оценки параметров ритмов использованы нелинейный метод наименьших квадратов и метод оценки повторяемости фрагментов исследуемой кривой, основанный на дисперсионном анализе. Показано, что при ИБС и длительном стрессе в эксперименте показатели циркадианной организации водно-минерального гомеостаза трансформируются в неперiodические колебания или формируется в основном инфрадианная ритмичность, изменяются величины некоторых мезоров и амплитуд.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ультрадианные, циркадианные, инфрадианные ритмы, мезор, амплитуда, акрофаза.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что в различных областях медицины для выявления состояний, предшествующих клиническому проявлению болезни, и для оценки успешности проводимой терапии широко применяется хронобиологический подход, основанный на учете изменений физиологических показателей во времени. В связи с этим актуально исследование ритмов физиологических функций и биохимических процессов у здорового и больного организма для более глубокого понимания механизмов их регулирования.

**Ц е л ь р а б о т ы** – выявление особенностей временной организации электролитного и микроэлементного гомеостаза при ишемической

болезни сердца (ИБС); выяснение роли нейроэндокринного статуса организма в изменениях параметров циркадианной организации электролитного и микроэлементного гомеостаза.

Были поставлены следующие задачи:

исследовать особенности хроноструктуры электролитного и микроэлементного гомеостаза при ИБС; определить роль затяжной стресс-реакции в переформировании циркадианной организации макро- и микроэлементного гомеостаза в эксперименте; определить наиболее информативные параметры ритма, позволяющие классифицировать больных с учетом особенностей ритмологического статуса макро- и микроэлементного гомеостаза.

\* Адрес для переписки:

**Мирзоян Изабелла Арай**

E-mail: imirzoyan@yahoo.com

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 70 здоровых лиц (25 женщин и 45 мужчин), показатели клинико-лабораторных исследований которых находились в пределах физиологических норм, и 40 больных ИБС, мужчин со стенокардией напряжения (функциональный класс II, II-III). Диагностика ИБС основывалась на клинических, электрокардиографических, эхокардиографических методах исследования, нагрузочных тестах, лабораторных данных. Возраст здоровых лиц колебался от 30 до 60 лет (в среднем  $48,2 \pm 1,5$  года). Возраст больных ИБС составлял от 35 до 59 лет (в среднем  $51,3 \pm 1,6$  года). Исследование проводили во все времена года, при сохранении одинаковых условий.

Забор мочи осуществляли в течение 72–120 ч с 4-часовыми интервалами. Определение 14 показателей (объем мочи, натрий, калий, коэффициент натрий/калий, хлор, кальций, магний, фосфор, железо, медь, цинк, хром, кадмий и ванадий) выполняли в 18–30 порциях мочи для каждого обследуемого.

### Моделирование длительного стресса.

Экспериментальная работа выполнена на кроликах-самцах породы шиншилла. Первая серия проведена на интактных животных (15 кроликов массой  $2608,0 \pm 96,0$  г). Во второй серии (20 кроликов массой  $2600,0 \pm 87,0$  г) воспроизводили стресс (Вартапетов и др., 1984) посредством ежесуточной 1–1,5-часовой иммобилизации кроликов к станку с одновременным нанесением электрических раздражений задней конечности. У всех животных (возраст от 2,8 до 3,0 лет) в течение двух суток с 4-часовыми интервалами забирала кровь из ушной вены, а также 4-часовые порции мочи. Количественное определение кортикостерона в плазме крови проводили с помощью радиоиммунологического анализа (набор РИН-В-3Н, РФ). Содержание натрия, кальция, магния, железа, меди, цинка, хрома, кадмия и ванадия определяли методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии («Perkin Elmer», США), содержание фосфора – с помощью набора реактивов «Phosphorus» («Viola LLC», Армения), хлора – на аппарате «Cobas b 121 system» (Германия).

Для оценки параметров ритмов были применены два математических метода: 1) нелинейный метод наименьших квадратов; 2) метод оценки повторяемости фрагментов исследуемой

кривой, основанный на дисперсионном анализе (Асланян и др., 1984).

Ритмы группировались согласно международной классификации с некоторым изменением (Асланян и др., 1984): ритмы с периодом в интервале от 3 до 20 ч принимались за ультрадианные, от 20 до 28 ч – за циркадианные, от 28 до 96 ч – за инфрадианные.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых лиц из проведенных 593 ритмологических исследований экскреции мочи и минералов достоверные ритмы составляют 91% и в большинстве случаев (95%) имеют синусоидальный характер. Доминируют (92%) циркадианные ритмы. Все статистически достоверные ритмы экскреции калия, кадмия и ванадия находятся в циркадианном диапазоне. По остальным показателям циркадианные ритмы превышают 79%. У здоровых лиц акрофазы циркадианных ритмов экскреции мочи и минералов наступают в разные часовые интервалы суток, при этом они не синхронизированы. У интактных животных достоверные ритмы кортикостерона и минералов крови составляют 80%, а экскреции минералов с мочой – 74%. При этом среди достоверных ритмов доминируют ритмы циркадианного диапазона (соответственно 75 и 91%). Необходимо отметить 6–12-часовую разность между акрофазами одного и того же показателя водно-минерального гомеостаза в плазме крови и моче. Благодаря широкому пределу колебаний экскреции минералов с мочой, колебания их в плазме крови меньше. У 40 больных хронической ИБС со стенокардией напряжения из 285 ритмологических исследований экскреции мочи и минералов в 65 (23%) случаях не выявлены статистически достоверные ритмы. Значимые ритмы наблюдались статистически достоверно меньше по сравнению с данными здоровых лиц. При ИБС в 53% исследований выявлены инфрадианные ритмы: циркадные и ультрадианные составляют соответственно 36 и 11% (табл. 1).

Мезоры ритмов экскреции натрия, хлора, фосфора, железа, меди, цинка, хрома и ванадия статистически достоверно больше, кальция и магния – меньше по сравнению с данными здоровых лиц. Амплитуды ритмов экскреции хлора, фосфора, железа, меди и цинка достоверно больше, а магния и коэффициента натрий/калий – меньше.

Таблица 1. Мезоры и амплитуды ритмов экскреции мочи, минералов и ультра-(У), цирка-(Ц) и инфрадианное (И) распределение (%) статистически достоверных ритмов (Д) у больных ИБС

Показатель	Д	У	Ц	И	Мезор	Амплитуда
Объем мочи	90	6	33	61	44,93±3,67	15,84±1,93
Натрий	70***	7	21	72	6,37±0,5*	2,37±0,98
Калий	78*	6	42	52	1,93±0,13	0,69±0,05
Натрий/калий	83	9	64	27	3,41±0,2	0,85±0,09*
Хлор	85	12	23	65	11,83±1,18 ***	5,15±0,79**
Кальций	79	10	45	45	76,15±12,02*	32,43±5,53
Магний	56*	20	20	60	44,32±5,16***	16,01±2,82**
Фосфор	76	23	69	8	2,19±0,36**	0,98±0,25*
Железо	100	50	10	40	203,21±19,09**	107,61±12,07***
Медь	80	0	37	36	75,12±5,44**	32,08±3,10***
Цинк	89	0	25	75	0,38±0,04**	0,22±0,03***
Хром	44*	0	0	100	34,30 ±0,95**	11,32±1,48
Кадмий	67*	17	0	83	15,48±0,62	5,92±0,41
Ванадий	56	20	40	20	36,10±4,67*	12,11±2,10
Всего	77***	11	36	53	—	—

П р и м е ч а н и е : единицы определения мезоров и амплитуд ритмов экскреции мочи и минералов при ИБС I и ИБС II: объем мочи – мл/ч; натрий, калий, фосфор, хлор – ммоль/ч; кальций, магний, цинк – мкмоль/ч; железо, медь, хром, кадмий, ванадий – нмоль/ч; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , рассчитанные по отношению к данным здоровых лиц.

Таблица 2. Мезоры(М) и амплитуды (А) ( $M \pm m$ ) ритмов минералов и кортикостерона плазмы (п), эритроцитов (э), экскреции минералов с мочой (м) и ультра-(У), цирка-(Ц) и инфрадианное (И) распределение (%) статистически достоверных(Д) ритмов при стрессе у животных

Показатель	Д	У	Ц	И	Мезор	Амплитуда	А/М, %
Объем мочи	(м) 50	0	25	75	226,9±7,7	200,0±3,1	88,1
Натрий	(п) 50	40	0	60	133,9±1,6	6,4±1,27	4,7
	(э) 40	100	0	0	24,9±1,0	3,7±0,7	14,8
	(м) 50	25	25	50	4,23±0,51***	2,52±0,5	59,5
	(п) 70	29	57	14	4,4±0,3	0,52±0,05	11,8
Калий	(э) 40	50	0	50	82,3±3,4	4,7±1,0	5,7
	(м) 75	33	50	17	16,53±2,69	10,38±2,69*	62,8
	(п) 70	14	43	43	31,8±1,99	5,2±0,59	
Натрий/калий	(э) 40	50	50	0	0,3±0,01	0,5±0,001	
	(м) 63	0	40	60	0,28±0,05	0,18±0,05	
	(п) 80	0	0	100	2,2±0,21	0,4±0,03	18,2
Кальций	(м) 63	20	20	60	34,2±1,53***	24,6±4,61***	71,9
	(п) 60	33	0	67	1,3±0,07	0,2±0,02**	15,3
Магний	(м) 50	0	25	75	65,38±11,5	53,8±15,4	82,3
	(п) 70	14	43	43	11,4±1,3	2,8±0,2*	24,5
Медь	(м) 50	0	25	75	0,17±0,02**	0,13±0,03	76
	(п) 60	17	0	83	24,5±0,7	5,6±0,6	22,8
Цинк	(м) 62	60	0	40	2,11±0,22**	1,48±0,32	70,2
	(п) 70	0	0	100	33,3±2,20**	30,9±2,30**	92,8
Кортикостерон	(п+э) 61	23	21	56	—	—	—
	(м) 57	19	27	54	—	—	—

П р и м е ч а н и е : \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , рассчитанные по отношению к данным интактных животных. Мезоры и амплитуды ритмов экскреции мочи и минералов у животных рассчитаны на 100 г массы тела в следующих единицах: натрий, калий (п, э), кальций, магний (п) – ммоль/л; медь, цинк (п) – мкмоль/л; кортикостерон – нмоль/л; объем мочи – мкл/ч; натрий, калий (м) – мкмоль/ч; кальций, магний, медь, цинк (м) – нмоль/ч.

Таким образом, можно заключить, что при ИБС в 23% случаев достоверные ритмы не выявляются, а среди значимых ритмов доминируют (53%) инфрадианные ритмы. Некоторые мезоры и амплитуды достоверно отличаются от данных здоровых лиц. В возникновении, прогрессировании ИБС определенную роль играет чрезмерно интенсивная и длительная стресс-реакция. Реорганизация циркадианной структуры водно-минералвыделительной функции почек при ИБС, очевидно, является результатом нового нейроэндокринного статуса организма. Это предположение было подвергнуто экспериментальной проверке. Под влиянием длительно воздействующих стрессорных факторов водно-минеральная система реорганизуется временную структуру функции своих частей, заключающуюся в трансформации циркадианного периода в неперiodические колебания либо в формировании, в основном, инфрадианной ритмичности, изменяются величины некоторых мезоров и амплитуд (табл. 2).

Обобщая полученные результаты и литературные данные, можно представить патогенетическую цепь изменений циркадианной организации водно-минерального гомеостаза при экспериментальном стрессе и сердечно-сосудистой патологии.

Нейроэндокринные сдвиги, с одной стороны, новый уровень их временной организации – с другой, определяют реорганизацию циркадианной структуры функции исполнительного аппарата водно-солевой системы, направленную на сохранение относительного постоянства водно-солевого состава внутренней среды. Эти защитные реакции, ярко выраженные при ИБС, затухают с нарастанием тяжести болезни. Отмечается уменьшение мезоров и/или амплитуд ритмов экскреции кальция и магния при ИБС, что является результатом нейроэндокринных изменений. Показано, что недостаток хрома, цинка, железа, ванадия и избыток кадмия влекут за собой или усугубляют нарушения обменных процессов в организме (Авцын и др., 1991) и могут способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии. При ИБС отмечается увеличение мезоров и/или амплитуд ритмов экскреции цинка, хрома и меди, что, вероятно, связано с затяжной стресс-реакцией у этих больных. Ванадий обладает выраженным антисклеротическим (Авцын и др., 1991) действием, блокируя синтез холестерина; по мере развития атеросклероза содержа-

ние его в организме уменьшается, чему, вероятно, способствует и увеличение его выделения из организма с мочой. При ИБС увеличение мезоров ритмов натрия, вероятно, связано с активацией натрийуретической системы.

## ВЫВОДЫ

Результаты работы дают основания для выделения комплекса реакций водно-минеральной гомеостатической системы в качестве защитной реакции к действию повреждающих факторов на сравнительно ранних этапах развития сердечно-сосудистой патологии и при экспериментальном стрессе. Сущность их состоит в реорганизации циркадианной ритмики системы. Она носит неоднозначный характер в различных звеньях водно-минеральной системы. Так, если ритмика показателей водно-минерального гомеостаза крови характеризуется изменениями только периода и амплитуды, то эфферентного звена – изменениями периода, мезора и амплитуды.

Именно константность мезоров ритмов показателей водно-минерального гомеостаза крови и чрезмерная лабильность параметров ритмов исполнительного аппарата делают водно-солевую систему точным механизмом, обеспечивающим на основе принципа саморегуляции устойчивость показателей водно-минерального гомеостаза организма при действии повреждающих факторов. В ответную реакцию организма на повреждающие факторы вовлекаются не только мезор, амплитуда, но и частота периодических процессов, что особенно характерно для ИБС и экспериментального стресса. Одна из характерных черт данной реакции – замедление циркадианной ритмики, отдаления периодов показателей водно-минералвыделительной функции почек (прогрессирующего запаздывания фаз), что, по-видимому, способствует десинхронизации или «запаздыванию» фазовой синхронизации между показателями и реализации закона перемежающейся активности функциональных структур (Крыжановский, 1973). Развивая положение о хронобиологических нарушениях как о типовой патологической реакции поврежденного органа, ткани, системы или организма в целом, констатируем, что одним из ранних сдвигов в циркадианной хроноструктуре водно-минеральной гомеостатической системы организма на ранних этапах развития сердечно-сосудистой патологии является изменение периода.

## ЛИТЕРАТУРА

- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 495 с.
- Агаджанян Н.А., Петрова В.И., Радыш И.В. Хронофизиология. Хронофармакология и хронотерапия. Волгоград: изд-во ВолГМУ, 2005. 336 с.
- Асланян Н.Л., Шухян В.М., Кришян Э.М., Бабаян Л.А. Применение дисперсионного анализа для выявления повторяемости суточных кривых выделения мочи, натрия и калия. Лабораторное дело. 1984, 1:49–50.
- Бабаян Л.А., Костанян А.Л., Мирзоян И.А., Сарафян П.К., Гулян А.К. Типовые формы патологии сердечно-сосудистой системы. Ереван: Мекнарк, 2017. 163 с.
- Зорин С.Н. Получение и физико-химическая характеристика комплексов эссенциальных микроэлементов (цинк, медь, марганец, хром) с ферментативными гидролизатами пищевых белков. Микроэлементы в медицине. 2007, 8(1):53–55.
- Кришян Э.М. Применение аппроксимальных методов для выявления синусоидальных ритмов. Тр. Всесоюзной конф. «Хронобиология и хрономедицина». Уфа. 1985, 1:36–37.
- Крыжановский Г.Н. Биоритмы и закон структурно-функциональной временной дискретности биологических процессов. Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М. 1973. С. 20–34.
- Побилат А.Е., Волошин Е.И. Медь в агроэкосистеме юга Средней Сибири. Микроэлементы в медицине. 2017, 18(1):3–7.
- Побилат А.Е., Волошин Е.И. Цинк в системе «почва-растение-человек» в условиях Средней Сибири. Микроэлементы в медицине. 2016, 17(4):39–43.
- Carandente F. From the glossary of chronobiology. Chronobiologia. 1984, 11:313–318.
- Halberg F., Carandente F., Cornellsen G., Katinas G.S. Glossary of chronobiology. Chronobiologia. 1977, 4:191.
- Kanabrocki E.L., Scheving L.E., Pauly I.E. Human circadian reference data in health from cosinor analysis. In: B. Targuini (Ed): Social diseases and chronobiology, 1987. Bologna; Esculapio Pub. P. 183–189.
- Yagob T., Bode P., Van de Weil A., Wolterbeek H.Th. Mass balance studies of iron without the need of subsampling using large sample neutron activation analysis. Trace elements in medicine. 2017, 18(2):28–33.

## TEMPORAL STRUCTURE OF ELECTROLYTES AND TRACE ELEMENTS HOMEOSTASIS IN STRESS AND ISCHEMIC HEART DISEASE. CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATION

**L.G. Asatryan<sup>1</sup>, S.M. Chibisov<sup>2</sup>, L.A. Babayan<sup>1</sup>, I.A. Mirzoyan<sup>1</sup>,  
A.K. Gulyan<sup>3</sup>, P.K. Sarafyan<sup>3</sup>, G.S. Gaboyan<sup>1</sup>, M.A. Zohrabyan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Armenian Medical Institute, Titogradyan 14, Yerevan, Republic of Armenia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Chair of Pathophysiology of V.A. Frolov, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russia

<sup>3</sup> «Erebuni» Medical Center, Urgent Cardiology Department, Titogradyan 14, Yerevan, Republic of Armenia

**ABSTRACT.** Four-hour urine and blood specimen were collected over a span of 48–120 hours from 70 healthy subjects, 40 patients with IHD, 15 intact rabbits, 20 rabbits under the action of stress. Each specimen was analyzed for electrolytes (sodium, potassium, phosphorus, chlorine, calcium, magnesium) and trace elements (iron, copper, zinc, chromium, cadmium, vanadium). Rhythm parameters have been estimated by dispersion analysis for nonsinusoidal rhythms and by nonlinear least squares method for sinusoidal rhythms. In healthy subjects in 91% cases of 593 rhythmological investigations urinary excretion electrolytes and trace elements statistically significant rhythms were observed. In healthy subjects and in intact rabbits electrolytes and trace elements rhythms were circadian in 75–92% of cases. Acrophases of rhythms were mostly individual. In early stage of IHD and in rabbits under the action of stress electrolytes and trace elements rhythms were statistically non significant in 20–43% of cases. Among significant rhythms of infradian ones (45–60%) prevail. Mesors of sodium, chlorine, phosphorus, iron, copper, zinc, chromium and vanadium excretion rhythms were statically significantly higher than in healthy subjects. Mesors of calcium and magnesium were statically significantly lower than in healthy subjects. Amplitudes of chlorine, phosphorus, iron, copper, zinc were statically significantly higher than in healthy subjects. Amplitudes of sodium/potassium, magnesium statistically significantly lower than in healthy subjects.

**KEYWORDS:** ultradian, circadian, infradian rhythms, mesor, amplitude, acrophase.

## REFERENCES

- Avcin A.P., Javoronkov A.A., Rich M.A., Stochkova L.S. Mikroelementosiz of the man. Medicina, 1991. 495 p. (in Russ.)
- Agadjanyan N.A., Petrova V.I., Radish I.V. Chronophysiology. Chronopharmacology and chronotherapy. Volgograd: pub. VolGMY, 2005. 336 s. (in Russ.).
- Aslanian N.L., Shukhian B.M., Krishchian E.M., Babayan L.A. Application of dispersion analysis for revealing of dian curves repetition of urine, sodium and potassium excretion. Laboratornoe delo. 1984, 1:49–50. (in Russ.).
- Babayan L.A., Kostanyan H.L., Mirzoyan I.A., Sarafyan P.K., Gulyan A.K. Typical forms of the heart-vascular system pathology. Yerevan: Meknark, 2017. 163 s. (in Armenian).
- Zorin S.N. Getting and physico-chemical characteristics of essential trace elements (Zn, Cu, Mn, Cr) complexes with enzymatic hydrolysates of food proteins. Trace elements in medicine. 2007, 8(1):53–55) (in Russ.).
- Krishchian E.M. Application of approximation methods for sinusoidal rhythms revealing. In: Chronobiology and Chronomedicine. Ufa. 1985, 1:36–37) (in Russ.).
- Krijanovski G.N. Biorhythms and low of structure-functional of the temporal discrete biological process. Biological rhythms in the compensation mechanism of the alteration functions. M., 1973. P. 20–34 (in Russ.).
- Pobilat A.E., Voloshin E.I. Copper in the agroecosystem of the South of Central Siberia. Trace elements in medicine. 2017, 18(1):3–7) (in Russ.).
- Pobilat A.E., Voloshin E.I. Zinc in the system of “soil-plant-man” in the conditions of Central Siberia. Trace elements in medicine. 2016, 17(4):39–43 (in Russ.).
- Carandente F. From the glossary of chronobiology. Chronobiologia. 1984, 11:313–318.
- Halberg F., Carandente F., Cornellsen G., Katinas G. S. Glossary of chronobiology. Chronobiologia. 1977, 4:191.
- Kanabrocki E.L., Scheving L.E., Pauly I.E. Human circadian reference data in health from cosinor analysis. In: B. Targuini (EL): Social diseases and chronobiology, 1987. Bologna; Esculapio Pub. P. 183–189.
- Yagob T., Bode P., Van de Weil A., Wolterbeek H.Th. Mass balance studies of iron without the need of subsampling using large sample neutron activation analysis. Trace elements in medicine. 2017, 18(2):28–33.