

БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ МИОКАРДА ПРИ ОЧАГОВЫХ И ДИФФУЗНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Торнуев Ю.В., Балахнин С.М., Преображенская В.К., Манвелидзе Р.А., Ивлева Е.К.

ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Представлен научный обзор по вопросу применения биоимпедансометрии миокарда при его повреждениях различного генеза. Показано, что параметры электрического импеданса миокарда после их верификации с помощью гистологического исследования могут быть использованы для получения экспресс-информации о морфофункциональных изменениях в сердечной мышце при таких патологических процессах, как инфаркт миокарда, а также при цитотоксических и стрессорных повреждениях. Показано, что при экспериментальном инфаркте миокарда имеет место снижение коэффициента поляризации более чем на 30 %, возвращение к норме показателей при благоприятном течении процесса происходит через две недели. В условиях алкогольной интоксикации показатели импеданса также на 20–25 % ниже нормы. При иммобилизационно-болевым стрессе показатели импеданса, наоборот, возрастают. Данные экспериментальных работ и клинических исследований удовлетворительно согласуются между собой с учетом особенностей методического решения проблемы и позволяют утверждать, что структурные изменения в миокарде при эндо- и экзогенных воздействиях сопровождаются изменениями его электропроводящих свойств. В этой связи метод электроимпедансометрии представляет интерес для практической медицины. В частности, показана эффективность метода при оценке кардиопротективных мероприятий в процессе хирургического вмешательства. Снижение электрического сопротивления миокарда и коэффициента поляризации может быть одним из признаков ишемического повреждения кардиомиоцитов.

Ключевые слова: миокард, морфофункциональные изменения, биоимпедансный анализ, коэффициент поляризации.

BIOIMPEDANCE MEASURING MYOCARDIUM IN FOCAL AND DIFFUSE INJURIES OF VARIOUS GENESIS

Tornuev Yu.V., Balakhnin S.M., Preobrazhenskaya V.K., Manvelidze R.A., Ivleva E.K.

Resarch Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

Scientific review on the use of bioimpedance measuring myocardial parameters under pathologic conditions of various genesis is presented. It is shown that the parameters of the electrical impedance of the myocardium after they are verified by histological examination can be used to obtain rapid information on morphofunctional changes in the heart muscle in such pathologic processes as myocardial infarction, as well as in cytotoxic injuries and stress damage. It is shown that in experimental myocardial infarction the coefficient of polarization is a decrease over 30 %, and it returns to the normal indices with a favorable course of the process happens in two weeks. Under conditions of alcoholic intoxication impedance indicators were below normal data by 20–25 %. In immobilization-painful stress impedance indicators, on the contrary, were increased. Data of experimental works and clinical studies are in satisfactory agreement between them, taking into account features of methodological solution to the problem and allows to assert that structural changes in the myocardium in endogenous and exogenous effects are accompanied by changes of its conductive properties. In this regard, the method of electroimpedance is of interest for practical medicine. In particular, authors demonstrate the effectiveness of the method in the evaluation of cardioprotective interventions in the process of surgical intervention. Reduction of the electric resistance of the myocardium and of the coefficient of polarization may be one of the signs of ischemic damage of cardiomyocytes.

Keywords: myocardium, morphological changes, bioimpedance analysis, polarization coefficient.

Сердечная мышца часто является мишенью отрицательного воздействия многих патогенных агентов и неблагоприятных факторов (ксенобиотиков, эндогенных стрессовых факторов и т.п.) [4, 7, 13, 15]. Среди патогенных воздействий, с которыми в последнее время сталкивается большое количество людей, следует выделить стрессовые и цитотоксические

(например, различные лекарственные препараты, этанол-содержащие субстанции и т.п.) воздействия. В литературе описаны морфофункциональные изменения, развивающиеся в миокарде в результате различных экзогенных и эндогенных воздействий на организм [7, 9, 10, 24]. При этом уделяется внимание анализу не только морфологической картины изменений в миокарде на фоне воздействия этих факторов, но и оценке изменений его электрохимических и электрофизических свойств [15, 16]. Важно отметить, что измерение электрофизических свойств поврежденных тканей возможно проводить прижизненно, поэтому изучение соответствия морфологических изменений и электрофизических характеристик миокарда очень важно для распознавания начальных стадий повреждений мышцы сердца, что повышает их диагностическую значимость.

В настоящее время методы, основанные на измерении активной и реактивной составляющих импеданса тканей внутренних органов, широко используются в медико-биологических исследованиях [6, 16, 18]. Многофакторность зависимости электрических свойств тканей позволяет оценивать их ответ на изменения внутренней среды организма и использовать специальные методические подходы для идентификации морфофункциональных нарушений в тканях с реакциями со стороны показателей импеданса. Унифицированной аппаратуры и общепринятого метода регистрации электропроводящих свойств тканей пока не существует, обычно используются стандартные реографы, снабженные игольчатыми электродами (с диаметром кончика 60–70 мкм); измерения проводят на нескольких частотах. Феномены, наблюдаемые при взаимодействии биологических тканей с внешним переменным электрическим током, являются тонкими индикаторами происходящих в них морфофункциональных процессов [16]. В частности, изменения импеданса тканей на низких частотах могут быть обусловлены изменениями кровотока и лимфотока, а на высоких частотах изменения импеданса свидетельствуют об изменениях внутриклеточных процессов. Показатели электроимпедансометрии могут быть использованы для определения степени склерозирования тканей, соотношения стромальных и паренхиматозных компонентов, изменения межклеточных пространств, появления атипичных клеток и др. [2, 4, 6, 14].

Впервые сопоставление данных биоимпедансометрии сердечной мышцы лабораторных животных (крысы Вистар) и гистологической картины препаратов было проведено при оценке характера течения экспериментального инфаркта миокарда (при сочетанном воздействии коронарогенной ишемии и крупнозернистого талька) [1]. Измерения проводили в опытах *in vivo* при вскрытой грудной клетке животного на двух фиксированных частотах, 10 кГц и 1 мГц, согласно [16], затем рассчитывали коэффициент поляризации Кп, равный отношению импедансов на этих частотах. В результате было установлено, что уже

в течение первых суток после воздействия имеет место изменение электропроводящих свойств миокарда в зоне окклюзии и, соответственно, снижение Кп на 30 % относительно исходного уровня (до $2,2 \pm 0,15$ при норме $3,38 \pm 0,14$). По данным световой микроскопии, в это время в передней стенке левого желудочка зафиксировано наличие очага некроза. На 5 – 9-е сутки снижение уровня Кп продолжалось, было отмечено активное формирование грануляционной ткани. Низкие значения Кп после окклюзии авторы объясняют различиями в пространственной ориентации структурных элементов, замещающих зону некроза в миокарде при заживлении, от той, которую наблюдали у интактных животных. Восстановление уровня Кп при благоприятном течении процесса происходило на 15-е сутки, что соответствовало стадии формирования рубца, который был тонковолокнистым и хорошо васкуляризированным.

Электропроводящие свойства миокарда были изучены у экспериментальных животных (мыши линии СВА), содержащихся на низкобелковой диете и при воздействии этанола [5, 17]. Измерение импеданса осуществляли в этом случае на образцах ткани сердечной мышцы, взятых непосредственно после эвтаназии животных. Структурные изменения миокарда животных, содержащихся на низкобелковой диете в течение 2 мес, проявлялись в литических повреждениях и атрофии части мышечных волокон, гемодинамических нарушениях, в основном в виде дилатации просветов крупных сосудов и капилляров. У животных, подвергавшихся дополнительно воздействию этанола, мышечные волокна были также истончены по сравнению с контролем, количество кардиомиоцитов с литическими изменениями возрастало, по сравнению с предыдущей группой, местами они образовывали очаги. Крупные сосуды были расширены и полнокровны, периваскулярно и интерстициально встречались небольшие кровоизлияния [11, 19. 24].

Электрический импеданс в этих экспериментах измеряли на двух фиксированных частотах (10 кГц и 1 мГц) с помощью стандартного электроимпедансометра (типа «Тонус-2»). Рост импеданса миокарда имел место как на высокой (почти на 50 %), так и на низкой частотах (на 30 %), вследствие этого коэффициент поляризации Кп снижался по сравнению с контролем незначительно, на 12 % – при содержании на бесхолиновой диете и на 16 % – под действием дополнительной этноловой нагрузки. Изменение импеданса на высоких частотах может быть связано с изменениями емкостных характеристик клеточных мембран и возрастанием роли клеточного содержимого, а на низких частотах – с изменением гемодинамики и наличием частичного отека стромы [18, 21].

Метод электроимпедансометрии (частота 10 кГц) с последующим гистологическим анализом препаратов был применен и для оценки повреждающего действия на миокард экспериментальных животных этилового спирта, иммобилизационно-болевого стресса,

кардиопротекторного действия мексидола и кардиотоксического действия доксорубицина гидрохлорида [8, 13]. Схема эксперимента несколько отличалась от принятой в работах [5, 17]: показатели импеданса измеряли *in vivo* при вскрытой грудной клетки. У животных, подвергавшихся воздействию этилового спирта, наблюдали истончение стенок желудочков сердца и их умеренную дилатацию. В миокарде зарегистрированы выраженный интерстициальный отек и набухание кардиомиоцитов, мелкие рассеянные очаги некроза с лизисом кардиомиоцитов, при этом показатели импеданса снижались по сравнению с нормой на 20–25 %. По данным литературы, снижение электрического сопротивления миокарда может быть одним из признаков ишемического повреждения кардиомиоцитов [13, 15].

В случае иммобилизационно-болевого стресса отмечен рост показателей в среднем на 20 %, а при воздействии доксорубицином – на 30 %. Разнонаправленные изменения показателей импеданса, выявленные в разных экспериментах, можно связать с разной природой поражения миокарда крыс при действии антрациклиновых антибиотиков, этилового спирта и острого иммобилизационно-болевого стресса. Полученные данные демонстрируют возможность выявления по изменению показателей импеданса функциональных нарушений миокарда в условиях внешних повреждающих воздействий.

Результаты экспериментальных исследований позволили применить в ограниченном объеме данный метод в клинической практике. Сравнение количественных значений коэффициента поляризации в эксперименте и клинике невозможно, поскольку расчеты проводятся на разных участках дисперсионной кривой [1, 16, 18]. Однако можно предположить наличие общей тенденции изменения биоимпеданса миокарда у экспериментальных животных и у человека при схожих внешних воздействиях.

Метод биоимпедансометрии использован для оценки эффективности защиты миокарда в процессе хирургического вмешательства (на открытом сердце) [2, 3]. Измерения импеданса проводили практически в течение всего периода искусственного кровообращения по классической схеме на двух частотах – 110 кГц и 9,4 кГц – и рассчитывали коэффициент поляризации K_p . Проанализированы электропроводящие свойства правого желудочка сердца у пациентов, подвергавшихся хирургическому вмешательству. До пережатия аорты сопротивление миокарда практически не менялось, что показывало стабильность состояния внеклеточного и внутриклеточного пространства. Через несколько секунд после пережатия аорты K_p резко возрастал за счет роста сопротивления на низкой частоте. Эти изменения можно объяснить объемной разгрузкой мелких кровеносных сосудов с последующим относительным обезвоживанием интерстициального пространства.

Приблизительно через 2 сут импеданс миокарда стабилизировался. Первое введение кардиоплегического раствора проводили приблизительно через 1 мин после пережатия

аорты. После введения раствора импеданс миокарда быстро снижался и приближался к исходному значению, в основном за счет снижения сопротивления току низкой частоты, что было свидетельством наполнения сосудистого русла и интерстициального пространства вводимым раствором. Эти данные позволяют оценить адекватность перфузии, уровень повреждения клеток и степень отека миокарда на этапе восстановления коронарного кровотока [2, 3].

В клинической практике важное значение имеет диагностика повреждений миокарда, вызванных токсическим действием лекарств и других ксенобиотиков. В настоящее время кардиотоксичность лекарственных средств представляет серьезную медико-социальную проблему, поскольку клиническая польза современной лекарственной терапии не всегда сопоставима с профилем безопасности применяемых препаратов. Клиническая картина при токсических повреждениях сердца отличается разнообразием вариантов: от бессимптомно протекающих форм при очаговых поражениях миокарда до фулминантных диффузных миокардитов с тяжелыми нарушениями ритма. Заболевание может развиваться уже после первого применения лекарственного средства, например, антибиотиков или сульфонамидов [25]. При применении диклофенака натрия или индометацина кардиотоксический эффект (снижение систолической и диастолической функции) развивается по мере увеличения дозы и длительности применения (дозо- и время-зависимый эффекты) с формированием хронической сердечной недостаточности [19].

В последнее время удобной моделью для скрининга побочных кардиотоксических эффектов новых лекарственных препаратов являются кардиомиоциты человека или экспериментальных животных, выращенные в культуре из плюрипотентных стволовых клеток. Такие клетки способны к синхронизированным циклам сокращения-расслабления за счет того, что в них экспрессируются ионные каналы, формирующие потенциал действия кардиомиоцитов [22, 24]. Анализ влияния химических агентов на различные аспекты клеточной жизнедеятельности основан на использовании технологии электроимпедансометрии, которая позволяет также количественно оценить сократительную способность кардиомиоцитов. Данные модели используются для определения модулирующих или ингибирующих свойств новых химических агентов в аспекте воздействия на ионные каналы кардиомиоцитов, на внутриклеточные потоки ионов и, в конечном счете, на ритмичность сокращений. Технологии электроимпедансометрии помогают отслеживать предпосылки для развития аритмий, которые являются частым побочным эффектом лекарственных препаратов [20, 23].

В последние годы в клинической практике был успешно реализован и другой методический подход к диагностике нарушения сердечной деятельности – проведена оценка

импеданса с поверхности тела так называемых «водных секторов организма» у группы больных с различными формами ишемической болезни сердца [14, 15]. В частности, авторами установлены диапазоны нормальных значений импеданса по регионам (руки, ноги, торс и т.д.) и показано, что по мере нарастания тяжести сердечной недостаточности имеет место их снижение, вызванное увеличением клеточной и внеклеточной гидратации, а в последующем – внеклеточной дегидратации. По мере реабилитации имеет место нормализация электропроводящих свойств «водных секторов». Анализ состояния водного баланса у больных острым инфарктом миокарда свидетельствует о том, что накопление внеклеточной жидкости и соответствующее изменение импеданса нижних конечностей четко проявляются на 5–7-е сутки.

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о диагностической ценности метода электроимпедансометрии в установлении нарушений сердечной деятельности, а также возможной выраженности таких нарушений. Результаты исследований по трендам изменений согласуются с результатами работ, проводившимися для оценки диагностической информативности электрофизиологических показателей участков тела при гипертонической болезни [12, 16, 24]. Показана возможность неинвазивно и атравматично оценивать состояние больных с различными формами ишемической болезни сердца, что, несомненно, заслуживает внимания исследователей и клиницистов. Несмотря на отсутствие в современной литературе четкой физиологической и биофизической трактовки механизмов формирования и динамики электроимпеданса миокарда, перспективность применения метода не только в эксперименте, но и в клинических условиях несомненна.

Список литературы

1. Бородин Ю.А., Путалова И.Н., Осенний А.С. Метод электрической импедансометрии в оценке течения экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. exper. биол. – 1993. – № 1. – С. 100-102.
2. Бледжянц Г.А., Бубнов В.А., Пузенко Д.В., Черепенин В.А. Электрическая импедансометрия – новый метод оценки защиты миокарда при операциях на сердце с искусственным кровообращением // Клиническая практика. – 2012. – № 1. – С. 23-33.
3. Бубнов В.А. Пузенко Д.В. Биоэлектрическая импедансометрия как метод оценки состояния миокарда во время операции на открытом сердце // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 25-30.
4. Кашичкина О.В., Кригер Н.А. Терапевтическая эффективность мексидола при купировании алкогольного абстинентного синдрома // Бюл. exper. биол. – 2006. –

Приложение 1. – С. 167-172.

5. Колдышева Е.В., Торнуев Ю.В. Применение методов электроимпедансометрии в клинической практике // Сибирский научный вестник, 2003.– Т. VI. – С. 28 –31.
6. Колдышева Е.В., Торнуев Ю.В., Кладова Т.И., Айдагулова С.В. Структурные и электрофизиологические аспекты моделирования фиброза печени // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – №18. – С. 106.
7. Курьянова Е.В., Савин В.Ф., Тёплый Д.Л. Стресс-индуцированные изменения хронотропной функции сердца и показателей перекисного окисления липидов в миокарде крыс с дефицитом симпатических нервных влияний: модулирующие эффекты α -токоферола и физической тренировки // Вестн. Астраханск. гос. тех. университета. – 2006. – № 4. – С. 266-271.
8. Леонов С.Д., Федоров Г.Н., Крикова А.В., Новиков В.Е., Крюкова Н.О. Применение биоимпедансометрии миокарда для оценки кардиопротекторного действия мексидола в условиях хронической алкоголизации крыс // Сборник материалов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2008. – С. 657.
9. Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П., Непомнящих Л.М. Морфологические проявления ремоделирования сердца при дилатационной кардиомиопатии антрациклинового генеза // Бюл. exper. биол. – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 684–689.
10. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Молодых О.П., Клиникова М.Г. Гибель, элиминация и регенерация кардиомиоцитов мышей после гипертермии // Бюл. exper. биол. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 228-231.
11. Моисеев В.П., Шелепин А.А. Алкоголь и болезни сердца: руководство. – М., 2009. – 168 с.
12. Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., Торнуев Ю.В., Лапий Г.А., Непомнящих Р.Д., Виноградова Е.В., Манвелидзе Р.А., Преображенская В.К., Савченко С.А. Электрофизиологические показатели в диагностике гипертонической болезни // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 715-719.
13. Новиков В.Е., Крикова А.В., Новиков А.С. Биоимпедансометрическая оценка повреждения миокарда различными экзогенными факторами // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1.– С. 16-18.
14. Павлович А.А., Озерова М.С., Панина М.А., Кислая С.Н., Дворников В.Е., Иванов Г.Г. Анализ нарушений баланса водных секторов организма при остром инфаркте миокарда методом биоимпедансометрии // Вестник РУДН, серия «Медицина». – 2008. – №1. – С. 51-59.
15. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В. Глухов Б.М., Кулешов В.М., Исаенко В.Н., Семенов Д.Е., Чуринов Б.В. Поляризационные свойства и электропроводность тканей мышечной СВА при

алкогольной интоксикации в раннем постмортальном периоде // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10-3. – С. 580-583.

16. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В. Лапий Г.А., Балахнин С.М., Бушманова Г.М., Преображенская В.К. Электроимпедансометрия в гистологической технологии // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 6. – С. 1164-1167.

17. Торнуев Ю.В., Непомнящих Л.М., Колдышева Е.В. Воздействие низкохолиновой диеты и этанола на электропроводящие свойства тканей мышей // *Бюл. exper. биол.* – 2005. – Т. 140, № 11. – С. 515-518.

18. Торнуев Ю.В., Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г. Электрический импеданс биотканей. – М., 1990. – 155 с.

19. Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – P. 1366-1369.

20. Pointon A., Harmer A.R., Dale I.L., Abi-Gerges N., Bowes J., Pollard C., Garside H. Assessment of Cardiomyocyte Contraction in Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes // *Toxicol. Sci.* – 2015. – Vol. 144 (2). – P. 227-237

21. Preedy V.R., Richardson P.J. Ethanol induced cardiovascular disease // *Br. Med. Bull.* – 1994. – Vol. 50 (Suppl 1). – P. 152-162.

22. Robertson C., Tran D. D., George S. C. Concise review: Maturation phases of human pluripotent stem cell derived cardiomyocytes // *Stem Cells*. – 2013. – Vol. 31. – P. 829-837.

23. Scott C.W., Zhang X., Abi-Gerges N., Lamore S.D., Abassi Y.A., Peters M.F. An Impedance-Based Cellular Assay Using Human iPSC-Derived Cardiomyocytes to Quantify Modulators of Cardiac Contractility // *Toxicol. Sci.* – 2014. – Vol. 142 (2). – P. 331-338.

24. Sirenko O., Cromwell E. F., Crittenden C., Wignal, J. A., Wright F. A., Rusyn I. Assessment of beating parameters in human induced pluripotent stem cells enables quantitative in vitro screening for cardiotoxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 273. – P. 500-507.

25. Slordal L., Spigset O. Heart failure induced non-cardiac drugs // *Drug safety*. – 2006. – Vol. 29 (7). – P. 567–586.