



Fig. 2. Concentrația zilnică a digoxinei în ser în funcție de vârsta pacienților

## VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA ACȚIUNEA ACUTĂ A FLUORULUI

Mihail Popovici\*, Valeriu Cobet\*, Anatol Malcoci\*\*, Lucia Ciobanu\*,  
Ion Popovici\*, Ion Moraru\*, \*Instituție Medico-Sanitară Publică, Institutul de Cardiologie,  
\*\*Institutul de Fiziologie al A.Ș. a R.M.

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) este o caracteristică funcțională a cordului ce reflectă calitatea controlului intrinsec al nodului sinoatrial, precum și a influențelor reglatorii vegetative. Dereglările sistemului vegetativ, manifestate prin dezechilibrul activării simpatice/parasimpatice, se însușează în setul de factori, care pot induce diferite forme de aritmii cardiace [1,2,3]. Mai mult ca atât, perturbările vegetative sunt recunoscute drept un predictor veritabil al riscului de instalare a unui fond aritmogen cardiac, chiar dacă unele afecțiuni morfofuncționale ale miocardului nu sunt decelate. Evaluarea indirectă a activității simpatice și parasimpatice se efectuează prin estimarea VRC, concepută ca o metodă standard în contextul analizei spectrale a ritmului cardiac [4]. Ca regulă, cadrul ei de explorare include:

- evaluarea rezervelor funcționale ale cordului și a gradului de adaptare a homeostazei circulatorii la efort fizic la atleți [5];
- estimarea performanțelor ontogenetice de dezvoltare a sistemului cardiovascular și a controlului lui vegetativ în perioada de creștere, precum și evidențierea riscului de evoluare a diferitelor forme de aritmii, inclusiv cu pericol relevant pentru viață [6,7];
- testarea dinamicii și a eficienței terapiei antiaritmice la pacienții cu diferite dereglări de ritm [8,9,10];
- evaluarea modificărilor de vârstă a influențelor vegetative asupra cordului în contextul fenomenului de involuție prematură a sistemului simpatic [11,12,13].

Este important examenul de evaluare a VRC în investigațiile care urmăresc manifestările precoce ale dishomeostaziei electrofiziologice a cordului, induse prin acțiunea diferiților factori cardiotoxici, xenobiotici sau remedii farmaceutice. În acest context am inițiat un studiu experimental

asupra particularităților VRC la acțiunea acută a fluorului, dat fiind faptul că în condiții de fluoroză este documentată cu certitudine incidența înaltă a afecțiunilor cardiovasculare ce asociază diferite tipuri de aritmii [14]. Fluoroza (consum exagerat de fluor) rămâne un factor de risc cardiovascular de mare interes, în special în ariile rurale, unde corecția conținutului acestui ion în rația alimentară este imposibilă.

**Obiectivul studiului.** Evaluarea în condiții experimentale a variabilității ritmului cardiac la acțiunea acută a fluorului.

**Material și metode.** Experimentele s-au efectuat pe șobolani albi. În acest scop în abdomenul șobolanului s-a implantat, la adâncimea de 2 mm o canulă din titan, fixată la exterior prin bandaj special. Utilizarea ei, de regulă, este posibilă circa după o săptămână, timp necesar pentru vindecarea răni, care zilnic se prelucrează aseptice. Șobolanilor aflați în narcoză li se administra prin canula de titan timp de 15 min soluție de NaF în doză de 1,0 mg/kg/min. Modificările VRC au fost evaluate timp de 90 min după oprirea instilației cu ajutorul plăcii de achiziție Optim-420, cooptată la senzorul pletismometric plasat pe coada animalului și conectată la calculator. Prin program special, destinat acestui studiu, s-au înregistrat în timp real valori cifrice și material ilustrativ. Indicii de bază au fost: Moda (Mo) – durata ciclului cardiac mai des întâlnit într-un număr concret de cicluri cardiace (am folosit diapazonul repetat de 150 cicluri); Amplitudinea modei (AMo) – incidența procentuală a Mo în careul de 150 cicluri; Indicele devierilor variaționale (IDV) – devierile maxime în secunde în raport cu valoarea Mo; Indicele vegetativ al ritmului cardiac (IVR) – calculat prin formula  $1/Mo \times IDV$ ; Indicele reglării adecvate a ritmului (IRA) – apreciat prin raportul  $AMo/Mo$ ; Indicele Baevschi – estimat ca produsul  $AMo \times 0,5IVR$ ; Indicele echilibrului vegetativ (IEV) – evaluat prin formula  $AMo/IDV$ ; Indicele aritmogen (IA) – calculat prin raportul  $Mo/IDV$  (micșorarea lui semnifică instalarea unei precondiții aritmogene).

**Rezultatele obținute.** Valorile indicilor variabilității ritmului cardiac până la acțiunea fluorului și pe parcursul a 90 min după oprirea perfuziei anionului sunt prezentate în *tab. 1*.

*Tabelul 1*

**Dinamicul indicilor VRC la acțiunea acută a fluorului**

<i>Indici</i>	<i>Inițial</i>	<i>Min. 20 după perfuzia NaF</i>	<i>Min. 45 după perfuzia NaF</i>	<i>Min. 90 după perfuzia NaF</i>
<b>Mo, sec</b>	0,44±0,04	0,98±0,09 *	0,68±0,06 **	0,53±0,05 *
<b>AMo, %</b>	81±5	26±2 **	42±4 ***	70±5
<b>IDV, sec</b>	0,1±0,006	0,54±0,03 **	0,28±0,03 **	0,16±0,01 *
<b>IVR, sec<sup>-2</sup></b>	22,71,5	1,9±0,18 **	5,3±0,2 **	11,9±1,4 **
<b>IRA, u.c.</b>	185±16	27±2 **	62±4,5 **	132±10 **
<b>Indicele Baevschi, u.c.</b>	920±77	25±2 **	111±9 **	212±17 **
<b>IEV, u.c.</b>	810±67	48±4 **	150±12 **	437±33 **
<b>IA, u.c.</b>	4,4±0,3	1,81±0,08 **	2,43±0,2 **	3,31±0,28 *

\* - discrepanțe semnificative valorile inițiale (\*\* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

Rezultatele obținute atestă că modificările variabilității ritmului cardiac induse de acțiunea fluorului pe parcursul a 15 min sunt de caracter tranzitoriu, urmând o restabilire incompletă chiar la min. 90 după sistarea perfuziei soluției de NaF.

La min. 20 de testare s-a constatat dublarea valorii modei, pe când AMo a suportat o diminuare triplă. Pe acest fundal s-a urmărit micșorarea indicelui aritmogenității de 2,4 ori. Remarcabil că dedublarea IA este asociată de apariția extrasistolelor supraventriculare notate de noi electrocardiografic. În acest context este de menționat fenomenul de dispersie a ritmului cardiac, despre ce mărturisește

creșterea IDV de la  $0,1\pm 0,006$  sec până la  $0,54\pm 0,03$  sec. Astfel, se certifică o iregularitate marcată a ritmului cardiac, care reflectă, în fond, dezechilibrul pronunțat al influențelor vegetative. Indicele vegetativ de reglare a ritmului s-a redus aproape de 12 ori, fapt datorat majorării Mo și IDV, iar indicele echilibrului vegetativ s-a decelat la valoarea  $48\pm 4$  u.c. vs  $810\pm 67$  u.c., nivelul inițial. Un declin similar au suportat IRA și indicele Baevski.

Testarea ulterioară a VRC a evidențiat o pantă de restabilire a indicilor respectivi, determinată eventual de amorsarea mecanismelor compensator-adaptive, nu numai în sensul redresării influențelor vegetative defectuoase, dar și în cel al inactivării excesului de fluor.

Astfel, după 45 min AMo s-a majorat, în medie, cu 62%, iar Mo numai cu circa  $\frac{1}{2}$  surmonta nivelul inițial. În consecință, indicele aritmogen a crescut cu 34%, fapt ce a fost însoțit de dispariția extrasistoliei supraventriculare. Micșorarea Mo cu 31% s-a urmărit pe fundalul de dedublare a IDV, indicând prin aceasta atenuarea dispersiei ritmului cardiac. Ameliorarea indicilor menționați a determinat modificări pozitive semnificative ale celorlalți parametri. După 90 min, AMo a atins valori cu decalaj ne semnificativ vs nivelul inițial, iar Mo s-a urmărit la o depreciere de 20% comparativ cu valoarea inițială, condiționând majorarea cu 36% a IA, care totuși subdenivela cu 25% platoul normal.

Așadar, acțiunea acută a fluorului a indus un set de modificări ale VRC, care la 20 min după oprirea perfuziei de NaF au remarcat cel mai înalt grad de expresie, semnificative fiind în acest sens creșterea Mo, micșorarea marcată a AMo și a IA. Cel puțin reducerea cu 50% a ultimului indice certifică instalarea unui fond proaritmogen, în careul căruia pot evolua deja extrasistole supraventriculare. Monitorizarea acestui parametru, în special, poate fi o probă autentică de evaluare a riscului apariției aritmiilor cardiace.

Evidențiind acțiunea detrimentală a fluorului asupra homeostaziei electrofiziologice a cordului, am studiat, de asemenea, in vivo pragul aritmogen în impact de stimulare beta-adrenergică prin izoproterenol ( $0,25$  mM/kg/min, i/v) pe fundalul pretratării cu NaF, testând timpul de apariție a primei extrasistole ventriculare (EV), a tahiaritmiei ventriculare (TV) și a fibrilației ventriculare (FV), urmate de deces (tab.2).

Tabelul 2

#### Acțiunea fluorului asupra timpului de apariție a EV, TV și FV

Lot	EV, min	TV, min	FV, min
Martor (n=7)	$4,5\pm 0,4$	$10,1\pm 0,6$	$12,9\pm 0,7$
Fluor (n=9)	$3,1\pm 0,3$ p<0,05	$7,4\pm 0,5$ p<0,05	$9,1\pm 0,7$ p<0,01

**Legendă:** p – valoarea semnificației versus indicele martor.

Astfel, acțiunea fluorului s-a impus prin reducerea semnificativă a timpului de apariție a aritmiilor cardiace, la stimularea adrenergică manifestată, fapt ce confirmă concludent acțiunea proaritmogenă a excesului de fluor.

**Discuții.** Efectele cardiotoxice ale surplusului de fluor sunt astăzi demonstrate în multe studii clinico-experimentale. Aritmiile cardiace evolute la persoanele ce se expun la fluoroză sunt documentate în asociere cu hipertrofia miocardului, dilatarea cavitaților cardiace, afecțiunile metabolice, inclusiv, depleția energetică. Pragul aritmogen (în impact prin surplus de calciu) in vivo al animalelor trecute la un regim acvatic îmbogățit cu fluor timp de 7 săptămâni este semnificativ diminuat [15]. Datele obținute de noi au evidențiat un mecanism precoce al destabilizării electrofiziologice a miocardului, determinat de afectarea controlului vegetativ asupra activității cardiace. Pe de o parte, se poate sublinia acțiunea de stimulare a sistemului parasimpatic imanentă fluorului, iar, pe de altă parte, se cunoaște efectul de activare a enzimei de conversie angiotensinică, care duce la formarea exagerată de angiotensină II, responsabilă de supraactivarea simpatică. În ansamblu, aceste circumstanțe creează o precondiție proaritmogenă pentru cord, expresia incipientă fiind dereglarea VRC. Caracteristica de bază a celei din urmă include micșorarea AMo și a IA. Micșorarea dublă a indicelui aritmogenității

deja poate asocia riscul apariției extrasistoliei supraventriculare. Putem rezuma că în patogenia aritmiilor cardiace induse de doze cardiotoxice de fluor, tulburarea VRC pe fondul influențelor vegetative detrimentale se însumează ca un mecanism precoce apreciabil.

Fluorul a facilitat apariția aritmiilor cardiace induse prin stimularea beta-adrenergică, care se consemnează drept un mecanism patogenetic important al destabilizării electrofiziologice a cordului și evoluției tulburărilor de ritm fatale [16]. Mesagerii ce promovează evoluția acestei categorii de aritmii sunt AMPc și ionii de calciu. Fluorul prin acțiunea sa stimulatorie asupra sintezei de Ang II poate induce creșterea conținutului de catecolamine și a concentrației calciului în celulele cardiace. Ultima, poate fi consemnată și ca o consecință a interacțiunii biologice dintre fluor și calciu (fluorul inhibă fosfataza implicată în utilizarea/metabolizarea calciului) [17]. Totodată, se discută și acțiunea excesului de fluor asupra stimulării stresului oxidativ [18], iar radicalii liberi de oxigen limitează viabilitatea monoxidului de azot ce posedă efect cardioprotector și antiaritmogen [19].

### Concluzii

1. Acțiunea acută a fluorului induce dereglarea variabilității ritmului cardiac, manifestată prin micșorarea amplitudinii modei și a indicelui aritmogen, dereglări ce pot caracteriza efectul cardiotoxic precoce al fluorozei.

2. Acțiunea excesului de fluor facilitează apariția aritmiilor cardiace induse prin stimulare beta-adrenergică.

### Bibliografie selectivă

1. Coumel P., *Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone?* // Eur.Heart J., 1994, 15 (Suppl.A): 9-16.

2. Chen Y.J., Chen S.A., Tai C.T. et al., *Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation.* // J.Am.Coll. Cardiol., 1998, 32(3): 732-738.

3. Shwarts Yu.G., Saleeva E.V., *Autonomic disturbances in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia.* // Kardiologiya, 2001, 7: 50-53.

4. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* // Eur.Heart J., 1996, 17: 354-81.

5. Р.М.Баевский, *Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.* // М., Медицина, 1985, 528 p.

6. Gornelissen G., Bakken F., Delmore P. et al., *From various kinds of heart rate variability to chronocardiology.* // Am.J.Cardiol., 1990, p. 863-868.

7. Yanaga T., Ichimaru I., Hata Y. Et al., *Chronocardiological approach to diagnosis and treatment of arrhythmias.* // Towards Chronopharmacol., Nagasaki-Oxford, 1982, p. 257-262.

8. Kamath M.V., Fallen E.L., *Correction of heart rate variability signals for ectopic and missing beats.* // In: Heart rate variability. N.Y.Armonk, 1995, p.75-85.

9. Bonaduce D., Petretta M., Betocchi S. et al., *Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and electrocardiographic features.* // Am.Heart J., 1997, 134: 165-172.

10. Castellanos A., Moliero F., Chakko S. et al., *Heart rate variability in inappropriate sinus tachycardia.* // Am.J.Cardiol., 1998, 82: 531-534.

11. Shannon D.C., Carley D.W., Benson H., *Aging of modulation of heart rate.* // Am.J.Physiol., 1987, 253: H874-H877.

12. Schwartz J.B., Gibb W.J., Tran T., *Aging effects on heart rate variation.* // J.Gerontol., 1991, 46: M99-M106.

13. Shalev V.N., Tarsky N.A., *Phenomenon of Early Age-Related Involution of the Sympathetic Nervous System* // Kardiologia, 2001, 1: 10-14.

14. Brain F.Hoffman, *Cardiac arrhythmias in fluorosis.*//JACC,1986, 8(2): 15-25.

15. М.И.Попович, В.А.Кобец, В.Ф.Ротарь, С.И.Костин, *Электрофизиологическая*

стабильность сердца при экспериментальных кардиомиопатиях и антиаритмический эффект магния и таурина // Материалы Конгресса Ассоциации Кардиологов Стран СНГ, М., 1997, 231 p.

16. Varma C., Camm A.J., *Pacing for heart failure.* //Lancet, 2001, 357: 1277-83.

17. *Report of the sixth fluorine symposium*, Poland, 1997.

18. Guven A., Keya N., *Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and reduced glutathione.* // Fluoride, 2005, 38(2): 139-42.

19. M. Popovici, V.Cobeț, V.Ivanov, M.Todiraș, I.Popovici, *Endoteliul și patologia cardiovasculară.* // Chișinău, 2005, 196 p.

### Rezumat

Aplicând sistemul computerizat de analiză spectrală a ritmului cardiac Optim-420, s-au evaluat indicii variabilității ritmului cardiac la șobolanii expuși acțiunii acute a fluorului (perfuzii cu NaF, 1,0 mg/kg/min). Micșorarea multiplă a AMo în asociere cu dedublarea indicelui aritmogen, urmată de apariția extrasistolelor ventriculare, sunt cele mai caracteristice expresii, care au o dinamică tranzitorie, dar cu o restabilire incompletă la min. 90 de la oprirea perfuziei NaF.

### Summary

Using the computer system of the spectral analysis of the cardiac rhythm Optim-420, the indices of cardiac rhythm variability were evaluated on rats, exposed under the acute fluorine action (NaF, 1,0 mg/kg/min). The multiple AMo diminishing in association with double reducing of the arrhythmogenic index, followed by ventricular extra systole appearance, are the most characteristic expressions, having a transitory dynamics, but with an incomplete restoration at the 90-th min. after the NaF perfusion stopping.

## GRĂDINA DE PLANTE MEDICINALE A USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

**Mihai Bodrug**, dr. h. în biologie, prof. univ., catedra Farmacognozie  
și Botanică farmaceutică

Din an în an se înregistrează o creștere a tendinței de a folosi, în tratarea multor maladii, medicamente de origine naturală, îndeosebi obținute din plante. Aceasta se datorează faptului că astfel de medicamente, practic, sunt lipsite de efecte adverse. De aici apare necesitatea cunoașterii și a cercetării plantelor medicinale sub toate aspectele și obținerii în baza lor a preparatelor medicamentoase eficiente. O contribuție modestă în acest domeniu au adus savanții pedagogi ai USMF „Nicolae Testemițanu”, care în urma cercetărilor detaliate ale unor plante medicinale au creat remedii medicamentoase în baza principiilor din ele: oriblete *Cimpelsept*, *Unguent antimicrobial*, *Preparat antimicotic*, *Remediu cu acțiune antimicrobială*, *Remediu antibacterian și antifungic* (Diug, Prisacari, Bodrug ș.a., 1995, 1997, 1997<sup>a</sup>, 1997<sup>b</sup>, 2001).

Plantele medicinale pot fi studiate mai profund, dacă sunt introduse și crescute în grădini botanice. O astfel de grădină a fost înființată în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, care are și o altă menire principală – lărgirea cunoștințelor teoretice și obținerea de către studenți – viitorii farmaciști a deprinderilor practice.

Grădina botanică a USMF „Nicolae Testemițanu” a fost fondată în 1978 (54,25 ha) în baza mănăstirii Hâncu din raionul Nisporeni, în posesia căreia se aflau terenuri arabile, pășuni și un sector forestier. În 1992 aceste terenuri, cu edificiile respective construite de universitate (cămine pentru