

ВЛИЯНИЕ АФОБАЗОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У КРЫС, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПО ПОВЕДЕНИЮ В ТЕСТЕ “ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ”

Н. В. Каверина, Е. П. Попова, М. А. Яркова, С. Б. Середенин¹

Изучали изменение вариабельности сердечного ритма при формировании эмоционально-стрессового ответа и на фоне анксиолитика афобазола у крыс с различным типом поведения в тесте “открытое поле”. Установлено, что в группе стресс-устойчивых крыс преобладает тонус симпатического нервной системы, а в группе стресс-неустойчивых — парасимпатической. При стрессе в группе стресс-неустойчивых животных наблюдается уменьшение вариабельности сердечного ритма за счет доли очень низких частот, в отличие от стресс-устойчивых, у которых доля очень низких частот возрастает. Афобазол вызывает увеличение вариабельности сердечного ритма во всех группах животных. У стресс-неустойчивых животных афобазол повышает тонус блуждающего нерва.

Ключевые слова: афобазол, вариабельность сердечного ритма, эмоционально-стрессовая реакция

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость течения сердечно-сосудистых заболеваний от состояния вегетативной нервной системы хорошо известна [6, 20, 24, 26]. Одним из количественных показателей активности вегетативной нервной системы является оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1, 13]. С появлением устройств, обеспечивающих автоматизированное измерение ВСР, данный метод становится все более популярным [21]. Впервые зависимость между снижением ВСР и повышением смертности больных, перенесших инфаркт миокарда, была установлена М. М. Wolf и соавт. [32]. Показано также, что снижение ВСР возникает во время приступов ишемии миокарда и при морфофункциональных изменениях миокарда у пациентов, страдающих гипертонической болезнью [3, 8, 11, 17].

Исследование ВСР позволяет детально оценить хронотропную функцию сердца, выяснить с какими спектральными характеристиками ВСР связаны ее изменения [13]. Анализ спектральных характеристик ВСР дает возможность выявить отдел вегетативной нервной системы, симпатический или парасимпатический, ответственный за изменение данных показателей. Простота метода регистрации частоты сердечных сокращений позволяет использовать данный метод при развитии эмоционально-стрессовой реакции [7].

Ответ на эмоционально-стрессовое воздействие зависит как от фактора, его обуславливающего, так и от состояния адаптационных систем организма, при недостаточности которых развиваются патологические процессы [15]. Поэтому изучение фенотипа систем адаптации имеет важное значение для разработки индивидуальных подходов к фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Доказана генетическая предрасположенность к различным типам эмоционально-стрессовых реакций (ЭСР) [19, 22, 23]. В экспериментальных работах выделены разные варианты поведения животных в тесте “открытое поле”: активное, сочетающееся с низкой эмоциональностью, с реакцией “замирания”, характеризующееся высокой эмоциональностью. Распространенными моделями таких типов поведения являются пары инбредных мышей C57BL/6 и BALB/c и крыс MR (Maudsley Reactive) и MNRA (Maudsley NonReactive) [18, 19]. Сходные ответы описаны у человека [16, 29, 30]. В зависимости от фенотипа реакции на эмоциональный стресс, как у животных, так и у человека, возникают различные эффекты психофармакологических средств коррекции ЭСР [4, 5, 29, 31].

В настоящей работе был изучен характер изменений ВСР у беспородных крыс, разделенных по типу поведения в тесте “открытое поле” [27]. В задачи исследования входило изучение отличий параметров ВСР при формировании эмоционально-стрессового ответа и при введении небензодиазепинового анксиолитика афобазола у высокоактивных (ВА) — стресс-устойчивых и низкоактивных (НА) — стресс-неустойчивых животных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 170 – 200 г, полученных из питомника Столбовая РАМН. Животных содержали в виварии НИИ фармакологии им. В. В. Закусова по 10 особей в клетке, с необращенным 12-часовым режимом, при температуре 22 – 24 °С и влажности 60 %, на стандартной диете. После 10 дней адаптации крыс тестировали в “открытом поле”. Эксперименты проводили с 10 до 14 ч в осенне — зимний период. Установка “открытое поле”

и регистрируемые параметры поведения крыс описаны ранее [28].

В качестве стресс-устойчивых (СУ) отбирали крыс с общей двигательной активностью более 80 единиц, а стресс-неустойчивых (СН) — с общей двигательной активностью менее 35 единиц [27, 28]. Афобазол вводили на следующий за тестированием день в дозе 5 мг/кг в объеме 0,2 мл внутривнутрибрюшинно за 30 мин перед экспериментом в “открытом поле”. Десяти контрольным ВА и 10 НА крысам вводили физиологический раствор в объеме 0,2 мл внутривнутрибрюшинно. У животных, находящихся в “открытом поле”, одновременно регистрировали ЭКГ с помощью электродов, закрепленных на грудной клетке специальной манжетой. Для регистрации ЭКГ использовали компьютерный комплекс Поли-Спектр-Ритм (Россия). ЭКГ регистрировали в течение 5 мин. Была проведена специальная серия опытов, когда у животных регистрировали ЭКГ во время нахождения в клетке, т.е. в покое. Для этой серии были использованы предварительно протестированные в “открытом поле” 10 высокоактивных и 10 низкоактивных крыс. После регистрации ЭКГ проводили статистический анализ ВСР. Рассчитывали следующие показатели: R-Rmin, мс — минимальная продолжительность интервала R-R; R-Rmax, мс — максимальная продолжительность интервала R-R; RRNN, мс — средняя длительность интервалов R-R; SDNN, мс — стандартное отклонение интервалов R-R; RMSSD, мс — квадратный корень из среднеарифметического значения квадрата разности длительностей последовательных интервалов R-R; CV, % — коэффициент вариации интервалов R-R.

Статистические показатели характеризуют динамичный ряд интервалов RR как случайный процесс, но не отображают его внутреннюю структуру и не позволяют судить о механизмах, обеспечивающих наблюдаемый конечный эффект регуляторных воздействий [1]. С помощью спектрального анализа можно получить более полное представление о взаимодействии двух отделов вегетативной нервной системы [14]. Анализ спектральной мощности дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Для вычисления спектральной плотности использовали непараметрический метод — быстрое преобразование Фурье. Спектральный анализ ритма сердца заключается в идентификации его волновой структуры. В используемой в исследовании программе реализована основная система спектрального анализа, соответствующая рекомендациям стандарта “Вариабельность ритма сердца. Стандарт измерения, физиологической интерпретации и клинического использования” [2].

Согласно основной системе спектрального анализа variability ритма сердца, выделяются и анализируются следующие показатели: TP, мс² — полная мощность спектра колебаний интервалов R-R; VLF, мс² — мощность спектра интервалов R-R в области

очень низких частот (0,003 – 0,04 Гц); LF, мс² — мощность спектра интервалов R-R в области низких частот (0,04 – 0,15 Гц); HF, мс² — мощность спектра интервалов R-R в области высоких частот (0,15 – 0,4 Гц); LFnorm, у. е. — мощность спектра интервалов R-R в области низких частот, измеренная в нормализованных единицах; нормализованные единицы отражают относительный вклад каждого из компонентов (низких или высоких частот) в пропорции к общей мощности за вычетом компонента очень низких частот, то есть это отношение мощности низких частот к сумме компонент низких и высоких частот (LFnorm = LF/(LF + HF)); HFnorm, у. е. — мощность спектра интервалов R-R в области высоких частот, измеренная в нормализованных единицах (HFnorm = HF/(LF + HF)); LF/HF — соотношение мощностей спектра интервалов R-R в области низких и высоких частот; % VLF — процент колебаний очень низкой частоты в общей мощности спектра; % LF — процент колебаний низкой частоты в общей мощности спектра; % HF — процент колебаний высокой частоты в общей мощности спектра.

Результаты сравнивали как внутри СУ и СН групп, так и между группами. Изучали характеристики ВСР у крыс в покое (серия покоя), в условиях стресса, возникающего у крыс в “открытом поле” (серия стресса) и на фоне введения афобазола в условиях “открытого поля”. Результаты обрабатывали статистическим методом однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Ньюмена-Кейлса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Изучение показателей ВСР у крыс в покое

1. Изучение статистических показателей ВСР у крыс в покое

В группе СН крыс R-Rmax был больше, чем у СУ крыс, его значение составило $177 \pm 28,3$ мс по сравнению с $156,8 \pm 9,3$ мс ($p = 0,046$), табл. 1. Стандартное отклонение интервалов R-R в группе СН крыс было выше по сравнению с СУ. В группе СН крыс SDNN составило $9,5 \pm 4,2$ мс, а в группе СУ крыс $5,75 \pm 2,6$ мс ($p = 0,027$). Статистически значимых изменений остальных показателей не наблюдалось. Следует отметить тенденцию к увеличению среднего R-R, интервала RRNN и квадратного корня из среднеарифметического значения квадрата разности R-R интервалов в группе СН крыс по сравнению со СУ.

2. Изучение спектральных показателей ВСР у крыс в покое

Для выяснения вопроса об изменении активности отделов автономной нервной системы и соответственно их влияния на частоту сердечных сокращений использовали спектральный анализ.

В группе СН животных наблюдали достоверно большее значение общей мощности спектра TP по срав-

нению с группой СУ (табл. 2). ТР в группе СН крыс была равна $577,3 \pm 64,4$ мс², а в группе СУ крыс $277 \pm 15,5$ мс², ($p = 0,0001$). В группе СН животных наблюдались большие значения мощностей спектра, соответствующие очень низким, низким и высоким частотам (рисунок). В области очень низких и высоких частот увеличение было более чем в 2 раза, т.е. увеличение общей мощности происходило в основном за счет этих областей.

Измерение мощности может быть выражено в нормализованных единицах, которые отражают относительный вклад каждого из компонентов в пропорции к общей мощности за вычетом очень низкочастотного компонента. Представление низкочастотного и высокочастотного компонентов в нормализованных единицах подчеркивает контролируемое и сбалансированное поведение двух звеньев автономной нервной системы и минимизирует влияние изменений общей мощности на уровень низко- и высокочастотных колебаний. Таким образом, при анализе изменений структуры спектра расчет нормализованных единиц позволяет оценить изменение низкочастотного компонента относительно высокочастотного. При анализе значений, выраженных в нормализованных единицах, установлено, что в группе СУ животных больше была доля низких частот, а в группе СН животных этот показатель имел меньшее значение, что свидетельствует о повышенном то-

нусе симпатической нервной системы у СУ животных. Как следствие этого наблюдается укорочение интервалов R-R и снижение вариабельности ритма сердца. В группе СН животных мощность высоких частот было значительно выше, чем в группе СУ $32,1 \pm 5,59$ мс² и $12,5 \pm 4,25$ мс² ($p = 0,0001$) соответственно. Это свидетельствует о повышении роли блуждающего нерва в регуляции сердечного ритма у СН животных. В группе СН крыс доля колебаний, соответствующих низким частотам, составила $17,2 \pm 5,7$ %, что ниже, чем в группе СУ крыс $26,4 \pm 4,1$ ($p = 0,0001$), а доля колебаний, соответствующих высоким частотам, была достоверно выше — $8,2 \pm 3,9$ % у СН крыс и $5,12 \pm 1,27$ % ($p = 0,028$) у СУ крыс. Доля колебаний, соответствующих очень низким частотам, в группе СН крыс также была больше по сравнению с группой СУ крыс, хотя статистически достоверных изменений не выявлено. В группе СН крыс доля колебаний, соответствующих очень низким частотам, составила $74,5 \pm 8,65$ %, а в группе СУ крыс $68,1 \pm 5,1$ % ($p = 0,059$).

Таким образом, в покое в группе СУ животных установлен повышенный тонус симпатической нервной системы. Частота сердечных сокращений у животных данной группы выше по сравнению с группой СН, и как следствие этого вариабельность в группе СУ животных снижена. Известно, что при воздействии стрессовых факторов активация симпатической нер-

Таблица 1. Изменение статистических параметров вариабельности сердечного ритма у крыс в покое, в условиях стресса в тесте “открытое поле” и на фоне афобазола

Показатель	Серия покоя		Серия стресса		Афобазол, 5 мг/кг внутривнутрибрюшинно	
	Группа СУ	Группа СН	Группа СУ	Группа СН	Группа СУ	Группа СН
R-Rmin, мс	$118,3 \pm 1,75$	$120,2 \pm 3,8$	$119,5 \pm 15,9$	$119,6 \pm 12,9$	$117,1 \pm 20,8$	$132,7 \pm 8,92$
p_1					> 0,05	0,005
p_2		> 0,05				0,029
R-Rmax, мс	$156,8 \pm 9,3$	$177 \pm 28,3$	$170,5 \pm 16,7$	$175,5 \pm 22,1$	$212,5 \pm 16,7$	$195,5 \pm 24,1$
p_1					0,0001	0,026
p_2		0,046				0,074
RRNN, мс	$133,8 \pm 5,8$	$143,8 \pm 14,5$	$139,3 \pm 19,3$	$142,8 \pm 14,7$	$158,3 \pm 15,0$	$160,8 \pm 10,34$
p_1					0,032	0,001
p_2		0,058				> 0,05
SDNN, мс	$5,75 \pm 2,6$	$9,5 \pm 4,2$	$7,63 \pm 3,16$	$7,83 \pm 2,87$	$12,9 \pm 3,54$	$9,58 \pm 3,96$
p_1					0,004	0,161
p_2		0,027				0,054
RMSSD, мс	$2,75 \pm 1,25$	$4,2 \pm 1,8$	$3,75 \pm 1,28$	$4,39 \pm 2,28$	$7,3 \pm 3,47$	$5,25 \pm 3,36$
p_1					0,007	0,393
p_2		0,051				0,190
CV, %	$4,3 \pm 1,8$	$6,22 \pm 2,3$	$5,5 \pm 1,87$	$5,42 \pm 1,85$	$8,2 \pm 1,85$	$5,93 \pm 2,09$
p_1					0,009	> 0,05
p_2		0,052				0,015

Примечание. R-Rmin, мс — минимальная продолжительность интервала R-R; R-Rmax, мс — максимальная продолжительность интервала R-R; RRNN, мс — средняя длительность интервалов R-R; SDNN, мс — стандартное отклонение интервалов R-R; RMSSD, мс — квадратный корень из среднеарифметического значения квадрата разности длительностей последовательных интервалов R-R; CV, % — коэффициент вариации ряда интервалов R-R. Здесь и в табл. 2: СУ — стресс-устойчивые животные, СН — стресс-неустойчивые. Отличия достоверны: p_1 — серии покоя от серии стресса, p_2 — группы СУ от группы СН.

вной системы является одним из механизмов, обеспечивающих развитие адаптации организма к стрессу. Таким образом, исходно повышенный уровень симпатической нервной системы позволяет животным легко адаптироваться в условиях стресса, что подтверждается полученными данными.

В группе СН животных наблюдалось повышение доли очень низких и высоких частот, что свидетельствует о повышении тонуса вагуса (рисунок *а, в*). Роль очень низких частот (VLF) не совсем ясна. Предполагают, что уровень VLF ассоциирован с функцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы почек, секрецией нейропептидов и с метаболическими процессами в тканях [9, 10, 25]. У больных, страдающих гипертонической болезнью с различными значениями VLF, наблюдается различная чувствительность к антигипертензивным препаратам. Высказывается предположение, что исходное значение VLF можно использовать как маркер при подборе антигипертензивной терапии. Например, установлено, что пациентам с высоким значением VLF не показаны β -адреноблокаторы, наиболее эффективными у них оказались блокаторы кальциевых каналов [12]. Установленные различия мощности колебаний очень низких частот у СН и СУ животных в покое могут быть полезны при анализе результатов серии стресса и эффектов афобазола.

Соотношение мощностей спектра интервалов R-R в области низких и высоких частот LF/HF, характеризующее симпато-вагусный баланс, составляет у СУ крыс $4,96 \pm 0,7$, у СН крыс $3,2 \pm 1,27$ ($p = 0,001$).

II. Изучение показателей ВСП у крыс в условиях стресса в тесте “открытое поле”

1. Изучение статистических показателей ВСП у крыс в условиях стресса в тесте “открытое поле”

При стрессе в “открытом поле” статистические показатели variability ритма сердца у СУ и СН крыс достоверно не различались (табл. 1).

При сравнении группы СУ крыс при стрессе и в покое наблюдалось достоверно большее значение максимального R-R интервала. R-Rmax составило $170,5 \pm 16,7$ при стрессе по сравнению с $156,8 \pm 9,3$ ($p = 0,036$) в покое. Следует отметить тенденцию к увеличению стандартного отклонения R-R интервалов SDNN, что свидетельствует о возрастании variability ритма сердца.

У СН животных не наблюдается достоверных различий статистических показателей в условиях стресса и в покое. Можно отметить тенденцию к снижению стандартного отклонения R-R интервалов SDNN, что свидетельствует об уменьшении variability ритма сердца при стрессе у СН животных. При анализе ритмограммы установлено, что выраженная тахикардия в группе СН животных после помещения их в “открытое поле” наблюдается в течение 2 мин. Далее частота сердечных сокращений возвращается к исходным значениям. Так как анализировался 5-минутный ин-

тервал, то, возможно, те изменения, которые наблюдались в течение первых 2 мин не были выявлены.

2. Изучение спектральных показателей ВСП у крыс в условиях стресса в тесте “открытое поле”

В состоянии стресса у СУ крыс спектральные характеристики по сравнению с покоем изменяются следующим образом (табл. 2): полная мощность спектра колебаний TP возрастает и становится равной $412,1 \pm 22,3$ мс² ($p = 0,0001$ по отношению к серии покоя); мощность спектра в области очень низких частот VLF также возрастает (рисунок, *а*). Этот показатель становится равным $347,5 \pm 37,7$ мс² ($p = 0,0001$). При анализе структуры спектра в условиях стресса по сравнению с покоем установлено повышение доли колебаний очень низких частот до $81,98 \pm 6,33$ ($p = 0,001$). Доля остальных компонентов (низких и высоких частот) снижается, что является следствием увеличения доли очень низких частот.

Данное изменение спектральных характеристик у СУ животных свидетельствует об увеличении variability ритма сердца. Общая мощность спектра возрастает за счет очень низких частот, что, возможно, отражает активацию компенсаторных механизмов в ответ на стресс. Доля низких частот, отражающих симпатический тонус, имеет тенденцию к уменьшению, хотя остается достаточно высокой (рисунок, *б*). Это может быть связано с повышенной двигательной активностью у животных.

У СН крыс в состоянии стресса спектральные характеристики изменяются следующим образом: полная мощность спектра колебаний TP снижается и становится равной $387,8 \pm 47,45$ мс² ($p = 0,0001$ по отношению к серии покоя); мощность спектра в области очень низких частот VLF также уменьшается до $297,5 \pm 40,76$ мс² ($p = 0,0001$), рисунок, *а*. Наблюдается снижение мощности низких частот до $19,15 \pm 13,54$ мс² ($p = 0,012$), рисунок, *б*. Соотношение мощностей спектра интервалов R-R в области низких и высоких частот LF/HF имеет тенденцию к увеличению, что свидетельствует о возможном повышении тонуса симпатической нервной системы. Таким образом, у СН крыс в условиях стресса наблюдается уменьшение общей мощности спектра, т.е. значительное снижение variability ритма сердца. Уменьшение происходит за счет компоненты очень низких и высоких частот (рисунок, *а, в*), что свидетельствует о понижении роли вагуса в контроле деятельности сердца, а также сниженной активности компенсаторных механизмов, связанных с ренин — ангиотензин — альдостероновой системой и нейропептидами у СН-животных.

При сравнении групп СУ и СН животных в “открытом поле” установлено, что мощность VLF у СН животных достоверно ниже, чем у СУ — $297,5 \pm 40,8$ мс² по сравнению с $347,5 \pm 37,7$ мс² ($p = 0,007$), рисунок, *а*, т.е. в данной группе животных снижена variability

ность сердечного ритма. Мощность колебаний низких частот выше в группе СН животных — $70,7 \pm 20,7 \text{ мс}^2$ по сравнению с $57,5 \pm 8,2 \text{ мс}^2$ ($p = 0,005$) у СУ крыс (рисунок, б). Наблюдается тенденция к увеличению мощности высоких частот в группе СН животных (рисунок, в). При анализе структуры спектра показано, что доля очень низких частот в группе СН крыс снижена по сравнению с группой СУ крыс — $73,4 \pm 8,27 \text{ мс}^2$ и $81,98 \pm 6,3 \text{ мс}^2$ ($p = 0,016$), соответственно. Доля низких частот в группе СН животных была выше по сравнению со СУ животными, а доля высоких частот была ниже. Таким образом, у СН животных по сравнению со СУ наблюдается низкая вариабельность ритма сердца за счет снижения мощности очень низких колебаний, что свидетельствует о снижении процессов адаптации к стрессу. Наблюдается повышенный уровень низких частот, что связано с повышением тонуса симпатической нервной системы в условиях стресса у СН крыс. Доля высоких частот у СН крыс по сравнению с СУ ниже, что свидетельствует об уменьшении роли вагуса в регуляции сердечного ритма.

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение. В условиях стресса у СУ крыс повышается полная мощность спектра колебаний ритма (TP), что свидетельствует об увеличении вариабельности

ритма сердца. При анализе структуры спектра установлено, что доля очень низких частот в этой группе животных высока. Возможно, это является особенностью СУ животных, что обеспечивает их хорошую адаптацию в условиях стресса. Доля низких частот остается достаточно высокой, т.е. отмечается повышенный симпатический тонус, что, возможно, объясняется высокой двигательной активностью. В группе СН крыс наблюдается понижение, как общей мощности спектра, так и мощности очень низких частот. Последнее, возможно, является особенностью данной группы и отражает низкий уровень реакции адаптации на стресс. Наблюдается возрастание мощности низких частот, что, наряду с увеличением их доли в структуре спектра, свидетельствует об усилении симпатического тонуса у СН животных в условиях стресса.

III. Изучение изменений показателей вариабельности сердечного ритма на фоне афобазола у крыс в тесте “открытое поле”

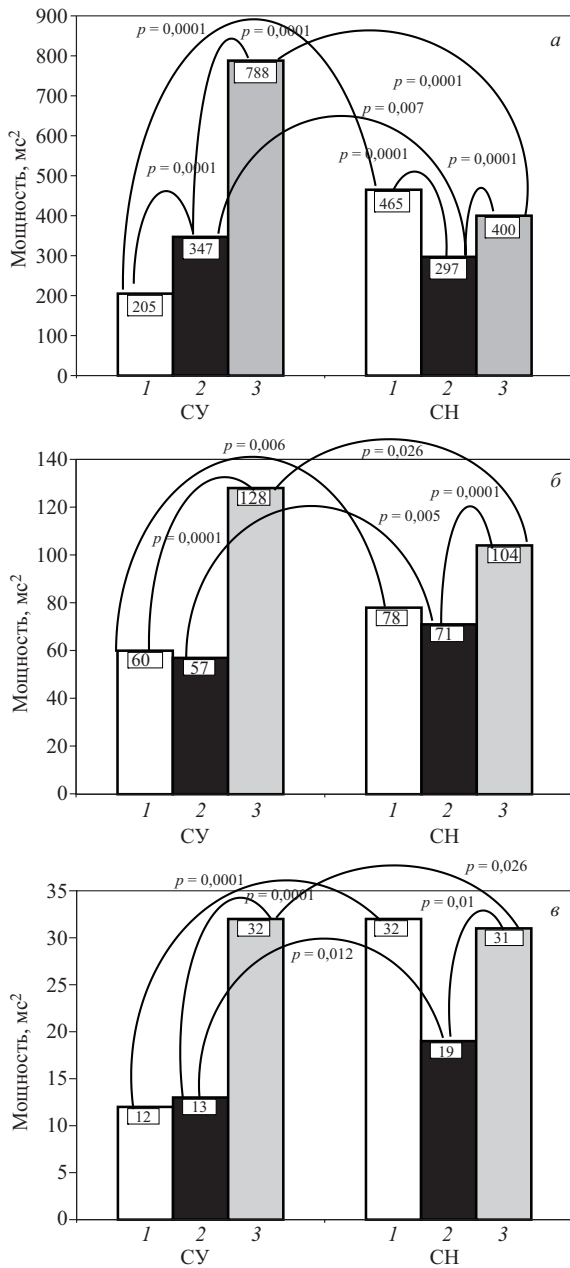
1. Изучение статистических показателей ВСР у крыс на фоне афобазола в тесте “открытое поле”

У СУ-крыс на фоне афобазола возрастает средняя длительность интервалов RRNN до $158,3 \pm 15 \text{ мс}$ ($p = 0,032$ по отношению к СУ-крысам серии стресса) и максимальная продолжительность интервала R-Rmax до $212,4 \pm 16,7 \text{ мс}$ ($p = 0,0001$), табл. 1.

Таблица 2. Изменение спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма у крыс в покое, при стрессе в тесте “открытое поле” и на фоне афобазола

Показатель	Серия покоя		Серия стресса		Афобазол, 5 мг/кг	
	СУ	СН	СУ	СН	СУ	СН
TP, мс^2	$277 \pm 15,5$	$577,3 \pm 64,4$	$412,1 \pm 22,3$	$387,8 \pm 47,5$	$948,1 \pm 69$	$536,8 \pm 67,3$
p_1					0,0001	0,0001
p_2		0,0001				0,0001
LF norm, у.е.	$82,8 \pm 1,8$	$72,2 \pm 9,6$	$79,98 \pm 6,82$	$79,48 \pm 6,67$	$79,4 \pm 7,8$	$75,8 \pm 10,5$
p_1					> 0,05	0,247
p_2		0,003				0,381
HF norm, у.е.	$17,2 \pm 1,8$	$27,8 \pm 9,6$	$20,02 \pm 6,82$	$20,52 \pm 6,67$	$20,6 \pm 7,8$	$24,2 \pm 10,5$
p_1					> 0,05	0,247
p_2		0,003				0,381
LF/HF	$4,96 \pm 0,7$	$3,2 \pm 1,27$	$4,54 \pm 1,99$	$4,49 \pm 2,18$	$4,9 \pm 3,5$	$3,8 \pm 1,8$
p_1					> 0,05	0,353
p_2		0,001				0,353
% VLF	$68,1 \pm 5,1$	$74,5 \pm 8,65$	$81,98 \pm 6,33$	$73,43 \pm 8,27$	$82,0 \pm 7,7$	$66,8 \pm 8,5$
p_1					> 0,05	0,044
p_2		0,059				0,0001
% LF	$26,4 \pm 4,1$	$17,2 \pm 5,7$	$14,5 \pm 5,54$	$21,2 \pm 7,04$	$14,4 \pm 6,7$	$24,0 \pm 6,5$
p_1					> 0,05	0,279
p_2		0,0001				0,003
% HF	$5,12 \pm 1,27$	$8,2 \pm 3,9$	$3,55 \pm 1,28$	$5,36 \pm 2,28$	$3,6 \pm 1,9$	$9,9 \pm 4,4$
p_1					> 0,05	0,001
p_2		0,028				0,0001

Примечание. TP, мс^2 — полная мощность спектра колебаний ЧСС; LFnorm, у. е. — мощность спектра ЧСС в области низких частот в нормализованных единицах; HFnorm, у. е. — мощность спектра ЧСС в области высоких частот в нормализованных единицах; LF/HF — соотношение мощностей спектра ЧСС в области низких и высоких частот; % VLF — процент колебаний очень низкой частоты в общей мощности спектра; % LF, % HF — процент колебаний низкой или высокой частоты в общей мощности спектра.



Изменение мощности очень медленных частот (VLF, *а*), медленных частот (LF, *б*) и быстрых частот (HF, *в*) в группах стресс-устойчивых (СУ) и стресс-неустойчивых (СН) животных в покое, при стрессе в тесте “открытое поле” и на фоне афобазола.

1 — покой, 2 — стресс, 3 — афобазол.

Под влиянием афобазола возрастает стандартное отклонение интервалов SDNN $12,9 \pm 3,54$ мс ($p = 0,004$) и квадратный корень из среднеарифметического значения квадрата разности длительностей последовательных интервалов RMSSD $7,3 \pm 3,47$ мс ($p = 0,007$), что свидетельствует об увеличении variability ритма сердца на фоне афобазола. Коэффициент вариации ряда интервалов CV возрастает под влиянием афобазола и составляет $8,2 \pm 1,85$ % ($p = 0,009$).

В группе СН животных на фоне афобазола возрастает средняя длительность интервалов RRNN до $160,8 \pm 10,3$ мс ($p = 0,001$) и максимальная продолжительность интервала R-Rmax до $195,5 \pm 24,1$ мс ($p = 0,026$). R-Rmin также возрастает до $132,7 \pm 8,9$ мс ($p = 0,001$) в отличие от СУ-крыс.

Под влиянием афобазола в группе СН крыс наблюдалась тенденция к увеличению стандартного отклонения интервалов SDNN и квадратного корня из среднеарифметического значения квадрата разности длительностей последовательных интервалов RMSSD, что свидетельствует об увеличении variability ритма сердца на фоне афобазола у СН животных.

При сравнении статистических показателей variability ритма сердца у СУ и СН животных на фоне афобазола не наблюдалось достоверных отличий. Можно отметить тенденцию к снижению стандартного отклонения R-R интервалов SDNN. В группе СН крыс этот показатель составил $9,58 \pm 3,96$ мс, а в группе СУ $12,9 \pm 3,5$ мс ($p = 0,054$). Наблюдалось также достоверное уменьшение коэффициента вариации R-R интервалов CV. В группе СН животных его значение равно $5,9 \pm 2,1$ %, а в группе СУ $8,2 \pm 1,85$ % ($p = 0,015$), что свидетельствует о снижении variability ритма сердца.

2. Изучение спектральных показателей ВСР у крыс на фоне афобазола в тесте “открытое поле”.

В группе СУ-крыс на фоне афобазола (табл. 2) значительно возрастает полная мощность спектра TP $948,2 \pm 69$ мс² ($p = 0,0001$), при этом возрастание наблюдается в большей степени за счет компонент очень низких частот VLF $788 \pm 93,3$ мс² ($p = 0,0001$), рисунок, *а*, а также медленных частот LF $127,2 \pm 31,3$ мс² ($p = 0,0001$), рисунок, *б* и высоких частот $32,5 \pm 6,4$ мс² ($p = 0,0001$), рисунок, *в*. Полученные данные свидетельствует о том, что возрастает variability ритма сердца. Для выявления роли каждого компонента в увеличении variability анализовали структуру спектра и значения мощности в нормализованных единицах.

Анализ структуры спектра показал, что доля мощности очень низких частот составляет $82,05 \pm 7,67$ %, что аналогично группе СУ-крыс при введении физиологического раствора. Доли мощностей низких и высоких частот остаются неизменными по сравнению с контрольной группой, несмотря на возрастание абсолютного значения этих показателей. Таким образом, в группе СУ-животных введение афобазола приводило к значительному возрастанию variability сердечного ритма, однако, не происходило изменения соотношения различных компонент. Значительная роль в спектре компоненты очень низких частот сохраняется. Не наблюдается изменений в мощности низких и высоких частот, выраженных в нормализованных единицах, т.е. соотношение этих компонент также на фоне афобазола не изменяется.

В группе СН-крыс на фоне афобазола (табл. 2) также возрастает полная мощность спектра TP $536,8 \pm 67,3 \text{ мс}^2$ ($p = 0,0001$), хотя в меньшей степени по сравнению с группой СУ-крыс. При этом возрастание происходит в большей степени за счет компоненты высоких частот HF (рисунок в), которая возрастает до $30,9 \pm 7,1 \text{ мс}^2$ ($p = 0,01$). Мощность очень низких частот и низких частот возрастает до $400,2 \pm 54,2 \text{ мс}^2$ ($p = 0,0001$) и $104,3 \pm 12,3 \text{ мс}^2$ ($p = 0,0001$) соответственно (рисунок, а, б). Анализ структуры спектра показал, что доля мощности очень низких частот составляет $66,8 \pm 8,5 \%$ ($p = 0,044$), что ниже по сравнению с группой СН-крыс при введении физиологического раствора, несмотря на возрастание абсолютного значения этого показателя. Доля мощности низких частот не изменяется, а доля высоких частот возрастает почти в два раза и составляет $9,9 \pm 4,4 \%$ ($p = 0,001$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении тонуса вагуса на фоне афобазола в группе СН-животных. Повышение мощности низких частот можно объяснить тем, что по данным некоторых исследователей вагус оказывает влияние не только на формирование высоких частот, но и обуславливает 50 % низких частот. Установлено, что мощность низкочастотных колебаний значительно уменьшается при введении атропина [14]. Кроме того, в опытах на собаках обнаружено, что ганглионарные парасимпатические нейроны, которые находятся в мелких вегетативных узлах, окружающих правое предсердие, передают сигнал к синусовому узлу и замедляют сердцебиение [19]. Удаление этого сплетения полностью устраняет высокочастотные колебания и снижает мощность низкочастотных колебаний на 50 %. Это означает, что низкочастотные колебания наполовину обусловлены сигналами парасимпатической нервной системы.

При расчете мощности низких LFnorm и высоких HFnorm частот в нормализованных единицах установлено, что соотношение мощностей низких и высоких частот на фоне афобазола в группе СН-крыс изменяется в сторону повышения мощности высоких частот в сравнении с низкими. Симпато-вагусный баланс, характеризующийся соотношением LF/HF достоверно не изменяется, хотя имеется тенденция к уменьшению по сравнению с контролем, что свидетельствует о повышении парасимпатического тонуса.

Из полученных результатов можно сделать следующее заключение. СУ животные имеют повышенный тонус симпатической нервной системы. Компонент, соответствующий очень низким частотам не выражен, но при стрессе наблюдается его значительное увеличение, что свидетельствует о высоких адаптационных возможностях этой группы. СН животные имеют более высокий тонус парасимпатической нервной системы, доля очень низких частот значительна, но в условиях стресса наблюдается ее снижение, что, возможно,

связано с низкой активностью реакций адаптации на стресс у этой группы животных.

В условиях стресса у СУ крыс наблюдается повышение полной мощности спектра, т.е. увеличение варибельности сердечного ритма. Также наблюдается повышение доли очень низких частот, что является особенностью данной группы. Для данной группы характерно повышение симпатического тонуса, что связано с высокой двигательной активностью животных.

У СН-крыс наблюдается значительное снижение варибельности ритма сердца, снижение мощностей очень низких и высоких частот, что свидетельствует о снижении роли парасимпатической нервной системы в регуляции ритма сердца у данной группы животных.

Афобазол вызывает увеличение полной мощности спектра в обеих группах, что свидетельствует о повышении варибельности ритма сердца. В группе СУ-крыс сохраняется роль очень низких частот, при одновременном повышении мощностей всех компонент спектра. В группе СН-крыс наблюдается возрастание вагусных влияний на сердце, что свидетельствует о том, что афобазол стимулирует вагусный контроль в отношении сердца.

ВЫВОДЫ

1. В группе интактных стресс-устойчивых животных установлен повышенный тонус симпатической нервной системы, а у стресс-неустойчивых — парасимпатической нервной системы.
2. При эмоционально-стрессовом воздействии в тесте “открытое поле” у стресс-устойчивых крыс происходит повышение варибельности сердечного ритма, что сопровождается увеличением доли очень низких частот в отличие от стресс-неустойчивых животных, у которых снижаются варибельность сердечного ритма и доля очень низких частот.
3. Афобазол вызывает увеличение общей мощности спектра интервалов R-R, что свидетельствует о возрастании варибельности ритма сердца в обеих исследованных группах.
4. В группе стресс-устойчивых животных на фоне афобазола сохраняется повышенное содержание очень низких частот. В группе стресс-неустойчивых животных афобазол вызывает повышение тонуса вагуса и, таким образом, способствует лучшей адаптации сердечно-сосудистой системы животных к стрессу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. М. Баевский, Г. А. Никулина, *Вестн. аритмол.*, **16**, 6 – 16 (2000).
2. *Варибельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии*, *Вестн. Аритмол.*, **11**, 53 – 78, (1999).
3. И. В. Корнелюк, Я. Г. Никитин, Т. М. Коптюх, *Вестн. аритмол.*, **36**, 18 – 22 (2004).

4. В. А. Машин, М. Н. Машина, *Рос. физиол. ж.*, **90**(12), 1508 – 1521 (2004).
5. В. С. Мякотных, Т. А. Боровкова, А. А. Баталов, *Рос. био-мед. ж.*, **4**(74), 101 – 102 (2003).
6. М. В. Носкова, А. Ш. Ревивили, *Вестн. аритмол.*, **35**, 22 – 25 (2004).
7. А. Н. Рагозин, *Вестн. аритмол.*, **22**, 37 (2001).
8. И. Рутткэй-Недечки, *Вестн. аритмол.*, **22**, 56 – 60 (2001).
9. Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев, *Кардиология*, **10**, 87 – 97 (1996).
10. О. Б. Степура, О. Д. Остроумова, И. Г. Курильченко и др., *Клин. мед.*, **4**, 57 – 58 (1997).
11. А. Н. Сумин, Т. Н. Енина, Н. Н. Верхошапова и др., *Вестн. аритмол.*, **37**, 32 – 39 (2005).
12. А. Н. Флейшман, С. Н. Филимонов, Н. В. Климина, *Тер. архив*, **12**, 33 – 39 (2001).
13. Н. Б. Хаспекова, *Вестн. аритмол.*, **32**, 15 – 23 (2003).
14. В. М. Хаяутин, Е. В. Лукошкова, *Вестн. аритмол.*, **26**, 10 – 21 (2002).
15. Е. И. Чазов, *Кардиол. вестн.*, **1**(XIII), 5 – 9 (2006).
16. Y. A. Aleksandrovsky, I. O. Chrulenko-Varnicky, and L. G. Uvarova, *J. Neuropath. Psychiat.*, **9**, 1367 – 1376 (1984).
17. J. T. Bigger, J. L. Fleiss, R. C. Steinman, et al., *Circulation*, **85**, 164 – 71 (1992).
18. D. A. Blizard, *Behav. Genet.*, **11**, 469 – 489 (1981).
19. P. L. Broadhurst, *Behav. Genet.*, **5**, 299 – 319 (1975).
20. P. B. Corr, K. A. Yamada, F. X. Witkowski, *The Heart and Cardiovascular System*, Fozzard H. A., Haber E., Jennings R. B., Katz A. N., Morgan H. E. (eds.), New York: Raven Press (1986), 1343 – 1403.
21. L. S. Dreifus, P. J. Agarwal, E. H. Botvinik, et al., (American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee), *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**, 948 – 50 (1993).
22. J. L. Fuller and W. R. Thompson, *Behaviour genetics*, New York, Wiley (1960), 230 – 269.
23. C. S. Hall, *The genetics of behavior*, Steven SS. (ed.), Handbook of experimental psychology, New York, Wiley (1951), 304 – 329.
24. M. N. Levy, P. J. Schwartz (eds.), *Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications*, Armonk: Future. (1994).
25. M. Malik, A. J. Camm (eds.), *Heart rate variability*. Armonk, New York: Futura Publishing Company, (1995).
26. P. J. Schwartz, S. G. Priori, *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, W. B. Saunders, D. P. Zipe, Jalife J. (eds.), Philadelphia (1990), 330 – 43.
27. S. B. Seredenin, Yu. A. Blednov, B. A. Badistov, *Drug dependence and emotional behaviour*, Valdman A. V. (Ed.) London, Plenum Press, (1986) 49 – 77.
28. S. B. Seredenin, I. V. Viglinskaya, P. O. Kashevskaya. *Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs (Ed.)*, Seredenin S. B., Longo V., Gaviraghi G., Graffham Press Ltd, Moscow, Russia, (1994) 47 – 56.
29. A. V. Valdman, Yu. A. Alexandrovsky, S. B. Seredenin, *Biological basis of individual pharmacotherapy. In Theoretical basis of psychiatric illness*, VII All-Union meeting of Neuropharmacologists and Psychiatrists. Moscow, (1981).
30. A. V. Valdman, M. M. Kozlovskaya, and O. S. Medvedev, *Pharmacological regulation of emotional stress*, Moscow, Meditsina, (1979).
31. A. V. Valdman, A. V. Martinichin, *Investigation of psychotropic drugs effects on psychophysiological characteristics of operator abilities in emotional stress conditions. In Pharmacological correction of weariness. Bobkob YuG. Moscow* (1982) 83 – 879.
32. M. M. Wolf, G. A. Varigos, D. Hunt (Eds.), *Med. J. Australia*, **2**, 52 – 53 (1978).

Поступила 24.04.08

AFOBAZOLE EFFECT ON HEART RATE VARIABILITY IN RATS WITH DIFFERENT BEHAVIORS IN “Open Field” TEST

N. V. Kaverina, E. P. Popova, M. A. Yarkova, and S. B. Seredenin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

The course of cardiovascular diseases is known to depend upon vegetative nervous system condition. The heart rate variability is the quantitative indicator of vegetative nervous system activity. The emotional stress reaction in rats tested in the “open field” was assessed by measuring the heart rate variability, which allowed the chronotropic cardiac function to be studied in detail and showed which part of the vegetative system (either sympathetic or parasympathetic) prevails in animals with different phenotypes of the emotional stress reaction. In rats demonstrating different behaviors in the “open field” test, changes in the heart rate variability were examined under conditions of the emotional stress response development and the treatment with non-benzodiazepine anxiolytic afobazole. It was established that the sympathetic nervous system tone prevails in stress-resistant rats, whereas in non-resistant animals, the parasympathetic system is predominating. In non-resistant rats exposed to stress, the heart rate variability decreased due to reduced power of very low frequencies, in contrast to stress-resistant animals, which showed increased power of very low frequencies. Afobazole was found to increase the heart rate variability in both animal groups. In non-resistant rats, afobazole also raised the vagus tone.

Key words: Afobazole, heart rate variability, emotional stress reaction