

ВЛИЯНИЕ ГЕКСАМЕТОНИЯ, АТРОПИНА, АНАПРИЛИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС

Е. В. Курьянова*, А. В. Трясучев, В. О. Ступин, Ю. Д. Жукова, Н. А. Горст

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»
414000, Российская Федерация, Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1*

Изучали изменения частоты сердечного ритма (ЧСР) и волновых характеристик вариабельности сердечного ритма (ВСР) у самцов нелинейных крыс в фармакологических пробах с однократным введением гексаметония (ГМ, 7 мг/кг), атропина (АТ, 1 мг/кг), анаприлина (АНП, 2 мг/кг), а также при последовательном введении ГМ и атропина (анаприлина) в тех же дозах. Спектральный анализ ВСР проводили в диапазонах: HF (0,9–3,5 Гц), LF (0,32–0,9 Гц), VLF (0,15–0,32 Гц). Введение ГМ повысило ЧСР на 12–16%, снизило мощность волн VLF на 85% ($p < 0,001$), LF на 60% ($p < 0,05$), HF почти на 40%, что отражает степень участия Н-холинергической передачи на уровне вегетативных узлов в формировании волн ВСР. Блокада М-холинорецепторов (М-ХР) с помощью АТ резко повысила ЧСР (на 30%, $p < 0,001$) и снизила мощность волн спектра ВСР на 95–98% ($p < 0,001$), чем подтверждается ведущая роль системы М-ХР кардиомиоцитов в формировании всех волн спектра ВСР. Введение блокатора β -АР снизило ЧСР (на 25%, $p < 0,001$) и мощность волн ВСР, особенно VLF (на 70%, $p < 0,01$). Предварительная блокада вегетативных узлов с помощью ГМ несколько ослабила падение мощности волн ВСР после введения АТ, нивелировала урежение ЧСР и потенцировала прирост мощности HF-волн после введения АНП. Результаты проб показали, что мощность волн всех диапазонов спектра ВСР в наибольшей мере (на 95–98%) определяется регуляторными влияниями через М-холинорецепторы кардиомиоцитов, а также их взаимодействием с влияниями через адренорецепторы миокарда и ганглионарный уровень вегетативной нервной системы. Вегетативные узлы вносят вклад в формирование всех волн ВСР, особенно VLF и LF, влияют на выраженность и характер изменений ВСР при воздействии на М-ХР и АР миокарда, что важно учитывать в экспериментальной практике.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, спектральный анализ, блокада Н- и М-холинорецепторов, блокада β -адренорецепторов, проба с гексаметонием, атропиновая проба, анаприлиновая проба

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 14-04-00912).

Для цитирования: Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Жукова Ю.Д., Горст Н.А. Влияние гексаметония, атропина, анаприлина и их комбинации на вариабельность сердечного ритма крыс. *Биомедицина*. 2019;15(3):59–70. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-59-70>

Поступила 28.01.2019

Принята после доработки 16.05.2019

Опубликована 10.09.2019

EFFECT OF HEXAMETONIUM, ATROPINE, ANAPRILINE AND THEIR COMBINATION ON THE HEART RATE VARIABILITY IN RATS

**Evgeniya V. Kuryanova^{*}, Andrey V. Tryasuchev, Victor O. Stupin, Yuliya D. Zhukova,
Nina A. Gorst**

*Astrakhan State University
414000, Russian Federation, Astrakhan, Shaumyana square, 1*

In this work, we set out to study changes in the heart rate frequency (HRF) and wave characteristics of the heart rate variability (HRV) of nonlinear male rats in pharmacological tests under a single administration of hexametonium (HM, 7 mg/kg), atropine (AT, 1 mg/kg), anapriline (ANP, 2 mg/kg), as well as under a sequential administration of HM and atropine (anapriline) in the same doses. A spectral analysis of the HRV was carried out across the following ranges: HF (0.9–3.5 Hz), LF (0.32–0.9 Hz), VLF (0.15–0.32 Hz). HM administration increased the HRF by 12–16%, simultaneously reducing the power of VLF, LF and HF by 85% ($p < 0.001$), 60% ($p < 0.05$) and almost 40%, respectively. This indicates the degree of participation of H-cholinergic transmission in the formation of HRV waves at the level of vegetative nodes. The blockade of M-cholinoreceptors (M-ChR) with AT sharply increased the HRF (by 30%, $p < 0.001$) and reduced the wave power of the HRV spectrum by 95–98% ($p < 0.001$), which confirms the leading role of the cardiomyocyte M-ChR system in the formation of all the waves of the HRV spectrum. The injection of the β -AR blocker lowered the HRF by 25% ($p < 0.001$) and the HRV wave power, in particular VLF, by 70% ($p < 0.01$). A preliminary blockade of the vegetative nodes by HM somewhat weakened a drop in the power of HRV waves after AT administration, leveled the reduction of the HRF and potentiated the increase in the power of HF waves after ANP administration. The results indicate that the wave power across the entire range of the HRV spectrum is greatly determined (by 95–98%) by regulatory influences through the M-cholinoreceptors of the cardiomyocyte system, as well as by their interaction with influences through the myocardial adrenoreceptors and the ganglionic level of the autonomic nervous system. Vegetative nodes contribute to the formation of all HRV waves, in particular VLF and LF, change the degree and character of HRV changes when affecting the myocardial M-ChR and AR, which should be taken into account in experimental practice.

Keywords: heart rate variability, spectral analysis, blockade of N- and M-cholinoreceptors, blockade of β -adrenoreceptors, test with hexametonium, atropinic test, anapriline test

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: The work was carried out under the support of the RFBR grant No. 14-04-00912.

For citation: Kuryanova E.V., Tryasuchev A.V., Stupin V.O., Zhukova Yu.D., Gorst N.A. Effect of Hexametonium, Atropine, Anapriline and Their Combination on the Heart Rate Variability in Rats. *Journal Biomed.* 2019;15(3):59–70. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-59-70>

Submitted 28.01.2019

Revised 16.05.2019

Published 10.09.2019

Введение

Показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) достаточно широко используются для оценки т. н. «вегетативного баланса» организма [2, 6–10, 13, 15, 17]. При этом наряду с размахом варьирования кардиоинтервалов (ΔX), амплитудой

моды (АМо), индексом напряжения (ИН) для этой цели используются показатели спектрального анализа [1, 8, 9, 12]. Традиционно мощность высокочастотных волн HF рассматривается в качестве критерия активности парасимпатических влияний, а мощность медленных волн LF — кри-

терия активности симпатических влияний на сердце [1, 8, 10, 13]. Однако блокада М-холинорецепторов атропином снижает мощность не только HF-волн, но и др. волн спектра ВСР [2–4, 6, 7, 9, 10, 13]. В свою очередь, мощность LF-волн после введения блокаторов β -адренорецепторов (β -АР) изменяется неоднозначно — может как повышаться, так и снижаться [6, 7, 11, 16]. Иными словами, по данным литературы, парасимпатическая природа HF-волн и симпатическая природа LF-волн до сих пор не нашли четкого подтверждения, но при определении «вегетативного баланса» эти трактовки продолжают применяться. Поэтому вопрос о роли холинергических и адренергических механизмов регуляции в формировании волн ВСР требует продолжения исследований и сбора доказательной базы для пересмотра или уточнения известных трактовок параметров ВСР. В ходе собственных исследований [3, 4] мы обратили внимание, что при изучении механизмов формирования волн ВСР редко применяются ганглиоблокаторы [18], а через вегетативные узлы к сердцу поступают сигналы от ЦНС, различных рефлексогенных зон, они выполняют роль периферических нервных центров, оказывающих самостоятельное регуляторное влияние на периферические органы [12]. Вероятно, активность вегетативных узлов способна модулировать эффекты агонистов и антагонистов рецепторных молекул, локализованных в миокарде. Для более четкого понимания роли вегетативных нервных влияний в формировании волн ВСР необходимо иметь данные о динамике параметров ВСР при воздействии как на вегетативные узлы, так и на периферические холино- и адренорецепторы. В этой связи **цель** настоящей работы — проанализировать особенности изменений спектральных параметров ВСР при блокаде вегетативных узлов, М-ХР и β -АР кардиомиоцитов, используемых в качестве самостоятельных

воздействий, а также в комбинации, на модели нелинейных крыс.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 70-ти половозрелых крысах-самцах 4–5 мес. возраста из вивария при лаборатории экспериментальной физиологии Астраханского государственного университета. До и в период эксперимента животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды (температура воздуха 24–26°C, относительная влажность 35–40%, освещение в помещениях — искусственное, с фиксированным режимом день-ночь), в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой на стандартном рационе — комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ 50258-92 производства ООО «Лабораторкорм». Животные потребляли корм и воду *ad libitum*.

Все эксперименты выполнялись в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU of 22 September 2010. Эксперименты проведены в осенне-зимний период.

ЭКГ регистрировали у бодрствующих нефиксированных крыс на аппаратно-программном комплексе «Варикард» («Рамена», Россия) при помощи миниатюрных электродов-зажимов при местном обезболивании лидокаином, как описано ранее [3, 4]. До введения препаратов у всех животных осуществляли записи ЭКГ и рассчитывали исходные показатели ВСР в состоянии спокойного бодрствования.

На первом этапе исследований для проведения фармакологических проб экспериментальные животные были разделены на три группы, которым однократно вво-

дили: 1) блокатор Н-холинорецепторов гексаметоний в дозе, достаточной для блокады Н-холинергической передачи сигнала в вегетативных узлах (ГМ, 7 мг/кг, производство «Sigma»), [3, 15, 18]; 2) блокатор М-холинорецепторов атропин (АТ, 1 мг/кг, ГНЦЛС, Украина) [2, 4, 6, 7]; 3) блокатор β -адренорецепторов анаприлин (АНП, 2 мг/кг, ИФА, Россия) [6, 7, 13, 16].

На втором этапе исследований использовали комбинированные пробы, когда динамику показателей ВСР у животных анализировали при последовательном введении: 1) гексаметония (ГМ, 7 мг/кг) и М-холиноблокатора (АТ, 1 мг/кг) [3], 2) гексаметония (ГМ, 7 мг/кг) и β -адреноблокатора (АНП, 2 мг/кг). Временной интервал между инъекциями гексаметония и блокаторов М-ХР или β -АР составлял 10–15 мин. Все препараты вводили в/б. В качестве контроля были взяты крысы, которые вместо названных препаратов получали в/б физ. р-р из расчета 1 мл/кг.

Регистрацию ЭКГ и анализ ВСР выполняли в течение первых 5–10 мин после введения препаратов, когда, согласно [14], развиваются их периферические эффекты.

Измерение R-R-интервалов и обработку данных осуществляли в компьютерной программе «ИСКИМ6» («Рамена», Россия). Для анализа из каждой записи брали непрерывные ряды из 350 R-R-интервалов. Определяли ЧСР (уд./мин), индекс напряжения (отн. ед.) [1, 3, 4]: $ИН = (АМО/2 \times \Delta X \times МО) \times (50/7,8) \times 1000$. Спектральный анализ ВСР проводили в диапазонах: HF (0,90–3,50 Гц), LF (0,32–0,90 Гц), VLF (0,15–0,32 Гц) [3, 4]. Рассчитывали абсолютную ($мс^2$) и относительную (%) мощность волн в каждом диапазоне, индекс централизации (отн. ед.) [1]: $IC = (LF + VLF) / HF$.

Математическую обработку результатов выполняли в программе Statistica 10.0 с применением t-теста для зависимых и независимых выборок.

Результаты и их обсуждение

В исходном состоянии у самцов крыс ЧСР колебалась на уровне 300–360 уд./мин, ИН — 12–30 отн. ед., мощность волн спектра ВСР регистрировалась в пределах ранее опубликованных данных ($5–20 мс^2$) [3, 4]. У большинства крыс HF-волны составляли 30–50%, а медленные волны LF и VLF — в совокупности 50–70% от общей мощности спектра, поэтому IC был выше 1 отн. ед. (табл. 1, 2).

В пробе с однократным введением ГМ в течение 10 мин ЧСР повысилась на 12% ($p < 0,01$). Одновременно ИН увеличился почти в 2,8 раза и стал значительно выше, чем у контрольных животных ($p < 0,001$) (табл. 1). Быстрое усиление ригидности ритма сердца крыс определялось весьма значительным ослаблением LF- и VLF-волн (в 3 раза, $p < 0,05$, и 6 раз, $p < 0,001$, соответственно), а также некоторым снижением мощности HF-волн (на 38%). В результате изменилось соотношение спектральных компонент: доля VLF сократилась до 18,3% ($p < 0,05$), а доля HF выросла до 67% ($p < 0,05$), IC снизился в 2,5 раза ($p < 0,01$). Иными словами, блокада вегетативных узлов с помощью ГМ вызвала снижение мощности волн низкочастотной части спектра, особенно VLF, в меньшей мере отразилась на волнах HF-диапазона (дыхательных волнах), что в совокупности обусловило значительный рост ригидности ритма сердца. Приведенные данные вполне согласуются с ранее опубликованными [3], следовательно, эффекты ГМ достаточно стабильны в отношении ВСР.

После введения АТ в течение первых 2–3 мин у животных ЧСР выросла почти на треть от исходной ($p < 0,001$) и превысила в покое 400 уд./мин, ИН увеличился в 11 раз ($p < 0,001$) (табл. 1). Кардиоинтервалограмма практически выровнялась, поскольку вариабельность кардиоинтервалов снизилась во всех спектральных диапазонах: LF — в 74 раза ($p < 0,001$), VLF — в 34 раза

Таблица 1. Изменения параметров ВСП крыс при после однократного введения блокаторов Н-ХР, М-ХР и β-АР, M±m
Table 1. Changes in the HRV parameters in rats after a single administration of N-ChR, M-ChR and β-AR Blockers, (M±m)

Показатели	Группы	Исходное состояние	После введения препарата
ЧСР, уд./мин	Контроль (n=16)	336,8±7,1	328,9±7,7
	Гексаметоний (n=12)	309,2±7,0	346,9±9,7**
	Атропин (n=10)	330,1±10,7	426,8±16,4***###
	Анаприлин (n=12)	355,1±16,4	263,4±11,0***###
ИН, отн. ед.	Контроль (n=16)	18,7±1,6	25,7±3,1
	Гексаметоний (n=12)	27,4±4,6	76,8±11,2***###
	Атропин (n=10)	23,1±3,2	256,5±41,9***###
	Анаприлин (n=12)	24,5±3,5	35,9±7,2
HF, мс ²	Контроль (n=16)	8,1±1,2	9,4±1,8
	Гексаметоний (n=12)	7,6±2,9	4,7±1,9
	Атропин (n=10)	8,5±1,9	0,5±0,1***#
	Анаприлин (n=12)	7,8±1,5	4,9±1,9
LF, мс ²	Контроль (n=16)	6,9±0,6	5,6±1,1
	Гексаметоний (n=12)	2,4±0,5	0,8±0,3***###
	Атропин (n=10)	7,4±1,2	0,1±0,03***#
	Анаприлин (n=12)	7,0±1,0	4,3±1,1
VLF, мс ²	Контроль (n=16)	6,2±0,5	5,8±0,9
	Гексаметоний (n=12)	4,2±0,7	0,7±0,1***###
	Атропин (n=10)	6,8±1,4	0,2±0,1***###
	Анаприлин (n=12)	8,6±1,5	2,6±0,9** (p<0,1#)
%HF	Контроль (n=16)	34,2±1,3	46,6±3,7
	Гексаметоний (n=12)	47,8±6,5	66,9±4,6**#
	Атропин (n=10)	40,2±5,5	65,2±4,2**#
	Анаприлин (n=12)	34,3±4,5	40,7±5,9
%LF	Контроль (n=16)	32,7±1,4	25,3±2,4 (p<0,1')
	Гексаметоний (n=12)	18,6±2,4	14,8±1,7##
	Атропин (n=10)	39,9±6,2	14,4±1,2***#
	Анаприлин (n=12)	29,5±2,1	36,7±4,6
%VLF	Контроль (n=16)	33,1±1,1	28,1±3,0
	Гексаметоний (n=12)	33,6±4,8	18,3±3,8*#
	Атропин (n=10)	37,9±5,8	20,4±3,9'
	Анаприлин (n=12)	36,2±4,4	22,6±3,2'
IC, отн. ед.	Контроль (n=16)	2,0±0,2	1,4±0,2
	Гексаметоний (n=12)	1,5±0,3	0,6±0,1***#
	Атропин (n=10)	2,5±0,6	0,6±0,1***#
	Анаприлин (n=12)	2,7±0,6	3,5±1,6

Примечание: достоверность различий рассчитана по t-критерию Стьюдента: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 — по сравнению с исходным состоянием; #, ##, ### — по сравнению с контролем.

Note: statistical significance was calculated by Student's t-test: * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 — in comparison with the initial state; #, ##, ### — in comparison with the control group.

(p<0,05), HF — в 17 раз (p<0,01). Мощности всех волн на фоне АТ не превышали 0,1–0,5 мс², причем наименьшие величины регистрировались в низкочастотной области спектра, несколько большей была мощность HF-волн (табл. 1). Соответственно,

в структуре спектра ВСП доля HF-волн достигла 65% от суммарной мощности, вклад медленных волн составил от 14 до 20%, IC стал ниже в 4,2 раза (p<0,05), что обычно расценивается как признак ослабления централизации управления ритмом сердца [1].

Таблица 2. Изменения параметров ВСП крыс при последовательной блокаде вегетативных узлов и периферических М-ХР и β-АР, M±m

Table 2. Changes in the HRV parameters under a sequential blockade of vegetative nodes and peripheral M-ChR and β-AR, M±m

Показатели	Группы	Исходное состояние	После введения гексаметония	После введения блокаторов на фоне гексаметония
ЧСР, уд./мин	Контроль (n=6)	302,5±3,7	354,9±7,1***	348,8±10,0***
	Атропин (n=6)	317,8±9,0	370,8±7,2**	433,2±11,0***,###
	Анаприлин (n=6)	297,0±5,4	318±8,6	313,0±11,9#
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	22,4±2,3	83,2±9,0***	81,6±10,6***
	Атропин (n=6)	49,6±19,9	94,9±16,7	219,3±32,4***,###
	Анаприлин (n=6)	18,3±2,3	44,9±9,7 (p<0,1')	64,1±17,1 (p<0,1')
HF, мс ²	Контроль (n=6)	7,8±1,5	3,8±1,3	3,9±1,8
	Атропин (n=6)	6,9±2,6	2,1±0,7 (p<0,1')	1,0±0,2'
	Анаприлин (n=6)	9,4±4,3	8,4±3,3	11,7±5,7
LF, мс ²	Контроль (n=6)	7,8±1,9	0,7±0,2''	0,7±0,2''
	Атропин (n=6)	2,1±0,7	0,4±0,1	0,2±0,1
	Анаприлин (n=6)	3,0±0,2	1,4±0,4'	1,4±0,4'
VLF, мс ²	Контроль (n=6)	5,4±1,1	0,6±0,1	0,7±0,1
	Атропин (n=6)	2,8±0,8	0,4±0,2'	0,1±0,1''###
	Анаприлин (n=6)	5,7±0,6	0,9±0,1***	1,1±0,4***
%HF	Контроль (n=6)	38,2±4,8	67,9±4,2***	65,8±4,8***
	Атропин (n=6)	57,9±5,9	70,0±7,9	73,2±4,9
	Анаприлин (n=6)	41,3±8,3	68,6±4,8'	75,1±4,6***
%LF	Контроль (n=6)	33,9±4,3	14,0±1,3***	14,7±1,8***
	Атропин (n=6)	16,3±2,3	12,3±2,2	18,6±3,2
	Анаприлин (n=6)	20,9±3,3	16,8±2,2	14,2±2,0
%VLF	Контроль (n=6)	27,9±4,5	18,1±3,4	19,5±3,8
	Атропин (n=6)	25,8±5,3	17,7±6,7	8,2±2,2#
	Анаприлин (n=6)	37,7±5,4	14,6±3,5'	10,7±3,0***
IC, отн. ед.	Контроль (n=6)	1,9±0,4	0,6±0,1'	0,6±0,1'
	Атропин (n=6)	0,8±0,2	0,6±0,2	0,4±0,1
	Анаприлин (n=6)	1,9±0,4	0,5±0,1'	0,4±0,1'

Примечание: достоверность различий рассчитана по t-критерию Стьюдента: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 — по сравнению с исходным состоянием; +, ++, +++ — по сравнению с состоянием при блокаде Н-ХР гексаметонием в группах Атропин, Анаприлин; #, ##, ### — по сравнению с контролем.

Note: statistical significance was calculated by Student's t-test: * p<0.05, ** p<0.01; *** p<0.001 — in comparison with the initial state; +, ++, +++ — in comparison with a state following the blockade with N-ChR hexametonium in the groups Atropine, Anapriline; #, ##, ### — in comparison with the control group.

Т. е. эффекты АТ на ВСП сходны по характеру изменений с эффектами ГМ, но выражены значительно сильнее, распространяются на весь спектральный диапазон, включая HF-волны.

Введение блокатора β-АР АНП в течение 5–7 мин привело, как и ожидалось, к урежению ЧСР (на 25,8%, p<0,001) (табл. 1). Вариабельность кардиоинтервалов изменилась мало, но также в сторону снижения: ослабление мощности HF- и LF-волн

на 37–38% не достигло статистической значимости, и только в VLF-диапазоне произошло значительное снижение колебаний (в 3,3 раза, p<0,01). В связи с этим доля VLF-волн в спектре сократилась до 22–23% (p<0,05), а вклад HF- и LF-волн вырос, но незначительно, IC также изменился мало. Очевидно, в сравнении с блокаторами Н- и М-ХР блокатор β-АР вызвал наименее выраженные изменения ВСП, хотя снижение ЧСР оказалось весьма существенным.

Несмотря на урежение ЧСР, мощность волн при введении АНП также снизилась, особенно в VLF-диапазоне.

Таким образом, при разнонаправленном влиянии на ЧСР блокаторы Н-ХР, М-ХР и блокатор β -АР вызвали снижение вариабельности кардиоинтервалов, особенно сильно — в низкочастотных диапазонах (VLF, LF). HF-волны при блокаде вегетативных узлов и β -АР снижались в меньшей степени — всего на 30–40%, и только при блокаде М-ХР — на 95%. По выраженности эффектов в отношении мощности волн ВСР блокаторы можно расположить в следующем порядке: АТ>>ГМ>АНП. Выявленные изменения свидетельствуют об участии М-ХР и β -АР, локализованных в миокарде, и Н-ХР вегетативных узлов в формировании волн всех диапазонов спектра ВСР.

На втором этапе работы анализировались изменения ВСР при последовательном введении гексаметония и блокаторов М-ХР, β -АР (табл. 2). Как и в первой серии, введение ГМ привело к росту ЧСР на 7–16% ($p<0,01$) и ИН в 2–3,5 раза ($p<0,001$). При этом мощности волн спектра снизились: VLF — в 6–10 раз ($p<0,001$), LF — в 2–9 раз ($p<0,05$ — $p<0,001$), в меньшей мере — мощность HF-волн — на 10–60% от исходной. В результате у всех животных на фоне ГМ доля HF в спектре составляла 65–75%, а вклад LF и VLF не превышал 12–16 и 14–20% соответственно. IC был ниже 1 отн. ед. ($p<0,001$) из-за сниженной мощности медленных волн.

На фоне блокады вегетативных узлов введение АТ вызвало в течение первых 2–5 мин дальнейший рост ЧСР (еще на 16,8%, $p<0,001$), в результате она достигла 420–450 уд./мин, т. е. суммарный прирост ЧСР составил 36% от исходной ($p<0,001$). ИН после введения АТ увеличился еще в 2,3 раза ($p<0,01$) и превысил 200 отн. ед. в покое. Мощность волн ВСР продолжила снижение, хотя после введения

ГМ в LF и VLF-диапазонах она уже составляла не более 0,5 мс². Введение АТ ослабило мощность HF-волн в 2 раза ($p<0,1$), LF — в 2 раза и VLF — в 4 раза ($p<0,1$) от тех величин, которые были зарегистрированы на фоне блокады вегетативных узлов. В итоге последовательной блокады Н-ХР и М-ХР мощность HF-волн снизилась почти в 7 раз и находилась в пределах 1 мс², мощности LF- и VLF-волн сократились в 10 и 28 раз соответственно ($p<0,05$), а их абсолютные величины составляли всего 0,1–0,2 мс². Соответственно, доминирование HF-волн в спектре сохранилось и даже усилилось, а IC стал еще ниже (на 50%). Приведенные здесь данные вполне согласуются в ранее полученными [3], что подтверждает характер эффектов, оказываемых блокаторами ХР на ЧСР и мощность HF-, а также LF- и VLF-волн. Вместе с тем нужно отметить, что изменения ВСР после введения АТ на фоне блокады вегетативных узлов проявились не столь резко, остаточная мощность волн спектра ВСР была несколько выше, чем после введения только АТ (табл. 2, 3).

Введение блокатора β -АР на фоне блокады вегетативных узлов, вопреки ожиданиям, не привело к урежению ЧСР (табл. 2). Важно отметить, что после введения блокатора β -АР ни в одном из диапазонов спектра ВСР не отмечалось дальнейшего снижения мощности колебаний, в основном показатели оставались на уровне, зафиксированном после введения ГМ, только в диапазоне HF наблюдалось некоторое усиление вариабельности. По сравнению с контрольными животными, в организме которых основным действующим препаратом оставался ГМ, мощность HF-волн была выше почти втрое. По причине некоторого усиления HF-волн их доминирование в спектре ВСР стало еще значительнее (более 75%, $p<0,05$), а величины IC — ниже. Эти результаты свидетельствуют об изменении

Таблица 3. Степень отклонения мощностей волн от исходных значений при однократном и сочетанном введении блокаторов Н-ХР, М-ХР, β-АР

Table 3. Degree of deviation of the HRV wave power from the initial state under a single and sequential administration of N-ChR, M-ChR and β-AR blockers

Группы животных	Волны ВСР	После однократного введения блокаторов		После введения атропина и анаприлина на фоне гексаметония	
		снижение от исходной мощности спектра	остаточная мощность спектра	снижение от исходной мощности спектра	остаточная мощность спектра
Гексаметоний	HF	↓ 38%	62%		
	LF	↓ 67%*	33%		
	VLF	↓ 83%***	17%		
Атропин	HF	↓ 94,2%***	5,8%	↓ 85,5%*	14,5%
	LF	↓ 98,7%*	1,3%	↓ 90,5%	9,5%
	VLF	↓ 97,1%***	2,9%	↓ 96,4%*	3,6%
Анаприлин	HF	↓ 37%	63%	↑ 25%	125%
	LF	↓ 39%	61%	↓ 54%	46%
	VLF	↓ 70%***	30%	↓ 81%	19%

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным состоянием.

Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — in comparison with the initial state.

эффектов блокатора β-АР не только в отношении мощности волн ВСР, но даже ЧСР, на фоне блокады Н-холинергической передачи в ганглиях.

Таким образом, предварительная блокада вегетативных узлов гексаметонием несколько модифицировала эффекты блокатора М-ХР и довольно существенно — действие блокатора β-АР на ЧСР и мощность волн ВСР. Результаты фармакологических проб позволяют говорить о том, что мощность всех волн спектра ВСР в наибольшей мере является результатом регуляторных влияний через систему М-ХР кардиомиоцитов, а также их взаимодействия с влияниями через АР миокарда и ганглионарный уровень вегетативной нервной системы.

Переходя к обсуждению результатов, можно еще раз сказать, что вопрос о физиологической природе и механизмах формирования волн ВСР сохраняет актуальность в связи с широкой востребованностью методов анализа ВСР в клинической и экспериментальной практике. В настоящей работе мы продолжили начатые ранее исследования в этом направлении [3, 4], сделав акцент на действии блокаторов Н-ХР, М-ХР и β-АР, используемых как в качестве

самостоятельных воздействий, так и в комбинации.

Выполненное исследование подтвердило, что введение ГМ в дозе, достаточной для блокады Н-холинорецепторов вегетативных узлов [3, 14, 18], потенцирует рост ЧСР и существенное ослабление вариабельности RR-интервалов во всех диапазонах спектра ВСР, особенно VLF и LF (на 83 и 67% соответственно, см. табл. 3). Эффекты ГМ выявляются достаточно стабильно, согласуются с результатами предыдущей работы [3]. Известно, что блокада Н-холинергической передачи ограничивает проведение сигналов и в симпатических, и в парасимпатических узлах — периферических нервных центрах, интегрирующих сигналы от рецепторов внутренних органов, др. рецептивных полей, а также от гемодинамического и др. центров и отделов мозга [12, 14, 18]. Поэтому снижение мощности волн можно рассматривать как проявление общего ослабления регуляторных влияний, которые обычно поступают к сердцу и др. органам через вегетативные ганглии. Важно отметить, что большая часть этих сигналов влияет на формирование VLF- и LF-колебаний спектра ВСР.

Ослабление HF-волн почти на 40% свидетельствует об участии Н-холинергической передачи в формировании дыхательных колебаний R-R-интервалов. Полагаем, с учетом предыдущих исследований [3], в норме примерно половина мощности дыхательных волн ВСР определяется сигналами, поступающими через вегетативные узлы, однако существенный вклад в мощность HF-волн вносят механизмы непосредственно на уровне сердца и кардиомиоцитов (внутрисердечные нервные механизмы). Подтверждением этому является стойкость умеренной тахикардии, возникающей после введения ГМ. Она, по-видимому, является реакцией на снижение артериального давления и поддерживается за счет вовлечения внутрисердечной нервной системы в контроль за работой сердца в условиях блокады потока сигналов через вегетативные узлы [12].

Изменения сердечного ритма после введения М-холиноблокатора АТ оказались весьма резкими и более значительными, чем после блокады Н-ХР. Рост ЧСР составил почти треть от исходной, мощность волн HF-волн снизилась на 94%, LF и VLF-волн — на 98–97% (табл. 3). Сходные данные по изменению мощности волн спектра ВСР после введения АТ приводятся и в др. работах [2, 4, 6, 7, 9, 13, 15]. Преобладание эффектов АТ над эффектами ГМ, по нашему мнению, имеет ряд причин: 1) М-ХР передают на клетки миокарда потоки сигналов, идущих не только со стороны ЦНС через вегетативные ганглии, но и от элементов внутрисердечной нервной системы; 2) АТ блокирует все подтипы миокардиальных М-ХР (M_1 – M_3) [12, 14], посредством которых холинергические механизмы оказывают ионо- и метаболитные эффекты на кардиомиоциты [12]. Полагаем, что этот фактор является определяющим в резком падении мощности всех волн спектра ВСР при атропиновой пробе; 3) АТ нарушает реципрокные взаимодействия на уровне

синаптических терминалей, мембранных рецепторов и внутриклеточных сигнальных каскадов в кардиомиоцитах [12, 14], вызывает резкий дисбаланс между холинергическими и адренергическими влияниями на пейсмекеры сердца с очевидным преобладанием адренергических. Кроме того, в одной из недавних работ [4] нами показано, что АТ уменьшает связывание адреналина эритроцитами крови, в свою очередь это способно привести к росту концентрации свободных катехоламинов в крови и усилению адренергических влияний на сердце через гуморальный канал регуляции.

На фоне блокады вегетативных узлов изменения ВСР после введения АТ в значительной мере были сходны с таковыми при его самостоятельном введении. В качестве особенностей можно отметить тот факт, что мощности волн HF и LF снизились в меньшей мере: на 85 и 90,5% соответственно (табл. 3). Абсолютные величины мощности HF-волн в этой серии находились в пределах 1 мс^2 , что почти вдвое выше, чем в серии с введением только АТ. Очевидно, блокада вегетативных узлов несколько уменьшает проявления вегетативного дисбаланса и резкого преобладания адренергических влияний, возникающего после введения АТ.

Исходя из выше сказанного, считаем, что основной причиной высокой воспроизводимости эффектов АТ в виде роста ЧСР и падения мощности всех волн ВСР на 95–98% является блокада всех подтипов М-ХР, локализованных в миокарде, а также достаточно малая зависимость его эффектов от состояния вегетативных узлов.

Введение блокатора β -АР на фоне естественного функционирования вегетативных узлов вызвало урежение ЧСР на четверть от исходной и некоторое ослабление колебаний в HF- и LF-диапазонах, существенное снижение только VLF-волн (на 70%, табл. 3). Такое снижение вариабельности кардиоинтервалов не совпадает с представ-

лениями о четком антагонизме холинергических и адренергических влияний на ритм сердца, при котором блокада β -АР должна приводить к повышению мощности волн из-за сдвига вегетативного баланса к преобладанию парасимпатических влияний, согласно [9, 13, 15]. Однако др. авторы [6, 7, 11, 16] также отмечали, что медленные волны изменяются весьма нестабильно при блокаде β -АР — возможен и рост, и снижение их мощности. Причиной таких неоднозначных результатов являются, по видимому, характерные черты организации адренергических влияний на миокард. Прежде всего, это касается адренорецепторного аппарата кардиомиоцитов. В миокарде присутствуют не только β_1 -АР, также α_1 -АР, β_2 -АР, рецепторы к серотонину, дофамину [5, 12, 14]. Поэтому блокада β -АР с помощью АНП не устраняет эффектов стимуляции α_1 -АР и рецепторов к др. моноаминам. Кроме того, влияния на сердце со стороны вегетативных узлов осуществляются не только через норадренергические, но и серотонинергические нейроны, активность которых при блокаде β -АР может усиливаться [5].

Подтверждением значимости функционирования вегетативных узлов для проявления эффектов блокады β -АР стали результаты комбинированной пробы с последовательным введением ГМ и АНП. Блокада β -АР в этом случае не вызвала урежения ЧСР и не снизила мощности волн и даже, напротив, потенцировала прирост мощности в диапазоне HF, что можно рассматривать как признак усиления холинергических влияний. Сопоставляя результаты двух серий экспериментов с введением АНП, можно прийти к заключению, что блокада вегетативных узлов ослабляет регуляторные влияния (адренергические, серотонинергические и др.), которые тормозят или маскируют проявление сдвига вегетативного баланса в сторону преобладания холинергических влияний, который ожидается при введении блокатора β -АР [6, 7, 13, 16].

С учетом полученных результатов и данных литературы считаем, что основными причинами нестабильной воспроизводимости эффектов в пробе с АНП в отношении волн ВСР является присутствие в миокарде, помимо β_1 -АР, также α_1 -АР и рецепторов к др. моноаминам, а также зависимость эффектов АНП от состояния вегетативных узлов, активность которых может компенсировать сдвиг вегетативного баланса и привести к снижению вариабельности R-R-интервалов одновременно с урежением ЧСР.

Выводы

1. Блокада Н-ХР вегетативных узлов повышает ЧСР, снижает мощность VLF- и LF-волн на 60–85%, HF-волн — на 40–50%, что демонстрирует существенную роль Н-холинергической передачи сигналов в формировании вариабельности кардиоинтервалов при условии нормального функционирования М-ХР и АР, локализованных в миокарде.
2. Блокада М-ХР кардиомиоцитов резко повышает ЧСР и на 95–98% снижает мощность волн всех спектральных диапазонов, что подтверждают ведущую роль системы М-ХР кардиомиоцитов в формировании волн всех частотных диапазонов спектра ВСР.
3. Введение блокатора β -АР снижает ЧСР и мощность волн ВСР, особенно VLF, такой эффект может быть результатом прямой блокады β -АР кардиомиоцитов либо результатом компенсаторного усиления адренергических влияний через др. АР миокарда или со стороны вегетативных узлов.
4. Блокада Н-ХР вегетативных узлов несколько ослабляет эффекты блокатора М-ХР, но весьма существенно отражается на эффектах блокатора β -АР в отношении волн ВСР и ЧСР. Следовательно, состояние вегетативных узлов имеет значение для выраженности и даже характера изменений хронотропной функции сердца при воздействии на М-ХР и АР миокарда, что важно

учитывать в экспериментальной практике и при физиологической интерпретации изменений волн ВСР.

Проведенные исследования дополняют представления о роли вегетативных нервных узлов, М-ХР и β -АР в формировании мощности волн основных диапазонов спектра ВСР. Это дает основание для уточнения и определенного пересмотра интерпретаций природы волн и теоретических основ ВСР. Результаты, полученные с применением

блокатора β -АР, не позволяют утверждать, что этот канал адренергических влияний отвечает за формирование низкочастотных волн ВСР. Следовательно, использование мощности этих волн для оценки тонуса симпатического канала регуляции не имеет достаточных оснований. Также результаты работы позволяют определить дальнейшие направления исследований для решения вопроса о роли вегетативных нервных механизмов в формировании волн ВСР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2002;24:65–87. [Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgaleckiy P.Ya., Kukushkin Yu.A., et al. Analiz variabelnosti serdechnogo ritma pri ispolzovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendacii) [Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines)]. *Vestnik aritmologii [Journal of Arrhythmology]*. 2002;24:65–87. (In Russian)].
2. Кириллина Т.Н., Усачева М.А., Белкина Л.М. Особенности нейровегетативной регуляции у крыс с разной устойчивостью к стрессу, оцениваемые по вариабельности параметров гемодинамики. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;142(10):376–381. [Kirillina T.N., Usacheva M.A., Belkina L.M. Osobennosti nejrovegetativnoj regulyacii u krysv s raznoy ustojchivostyu k stressu, ocenivaemye po variabelnosti parametrov gemodinamiki [Features of autonomic regulation in rats with different resistance to stress, measured by the variability of hemodynamic parameters]. *Byulleten ehksperimentalnoy biologii i mediciny [Bulletin of Experim. Biology and Medicine]*. 2006;142(10):376–381. (In Russian)].
3. Курьянова Е.В., Жукова Ю.Д., Трясучев А.В., Горст Н.А. Влияние скополамина, галантамина и их сочетаний с гексаметонием и атропином на спектральные характеристики сердечного ритма нелинейных крыс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2016;36(3):5–12. [Kuryanova E.V., Zhukova Yu.D., Tryasuchev A.V., Gorst N.A. Vliyanie skopolamina, galantamina i ih sochetanii s geksametoniem i atropinom na spektralnye karakteristiki serdechnogo ritma nelineynykh krysv [Effect of scopolamine, galantamine, and their combinations with hexametonium and atropine on the spectral characteristics of the heart rhythm of nonlinear rats]. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal [The Siberian Scientific Medical Journal]*. 2016;36(3):5–12. (In Russian)].
4. Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Теплый Д.Л. Влияние атропина на адренореактивность эритроцитов крови и вариабельность сердечного ритма нелинейных крыс со стимуляцией центральных нейромедиаторных систем. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(5):536–540. [Kuryanova E.V., Tryasuchev A.V., Stupin V.O., Teply D.L. Vliyanie atropina na adrenoaktivnost' ehritrocitov krovi i variabel'nost' serdechnogo ritma nelineynykh krysv so stimulyaciey central'nykh neyro-mediatornykh sistem [Effect of atropine on the adreno-reactivity of red blood cells and heart rate variability of nonlinear rats with stimulation of central neurotransmitter systems]. *Byulleten ehksperimentalnoy biologii i mediciny [Bulletin of Experim. Biology and Medicine]*. 2018;165(5):536–540. (In Russian)].
5. Лычкова А.Э. Серотонинергическая регуляция сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. М.: Изд. РАМН, 2012. 488 с. [Lychkova A.E. *Serotoninergicheskaya regulyaciya serdechno-sosudistoy i bronholegocnoy sistem [Serotonergic regulation of the cardiovascular and bronchopulmonary systems]*. Moscow: RAMS Publ., 2012. 488 p. (In Russian)].
6. Сергеева О.В., Алипов Н.Н., Смирнов В.М. Влияние атропина, пропранолола и ателолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;145(4):364–367. [Sergeeva O.V., Ali-pov N.N., Smirnov V.M. Vliyanie atropina, propranolola i atenolola na volnovuyu strukturu kolebaniy ritma serdca u krysv [Effect of atropine, propranolol and atenolol on the wave structure of heart rate fluctuations in rats]. *Byulleten ehksperimentalnoy biologii i mediciny [Bulletin of Experim. Biology and Medicine]*. 2008;145(4):364–367. (In Russian)].
7. Сергеева О.В., Акимова И.А., Антонов И.С., Лузина Л.С., Алипов Н.Н., Кузнецова Т.Е. Влияние адrenoблокаторов на медленные (LF) волны ритма

- сердца у кроликов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(3):268–271. [Sergeeva O.V., Akimova I.A., Antonov I.S., Luzina L.S., Alipov N.N., Kuznecova T.E. Vliyanie adrenoblokatorov na medlennye (LF) volny ritma serdca u krolikov [The effect of adrenergic blockers on slow (LF) heart rhythm waves in rabbits]. *Byulleten ehksperimental'noy biologii i mediciny [Bulletin of Experm. Biology and Medicine]*. 2014;157(3):268–271. (In Russian)].
8. Elghozi J.L., Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007;21(4):337–347.
 9. Fontolliet T., Pichot V., Bringard A., Fagoni N., Adami A., Tam E., et al. Testing the vagal withdrawal hypothesis during light exercise under autonomic blockade: a heart rate variability study. *J. Appl. Physiol.* 2018;6:1804–1811.
 10. Garabedian C., Champion C., Servan-Schreiber E., Butruille L. E. Aubry, Sharma D., et al. A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: An experimental study in a fetal sheep model. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180653.
 11. Goldstein D.S., Benthoo O., Park M.Y., Sharabi Y. LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp. Physiol.* 2011;96:1255–1261.
 12. Gordan R., Gwathmey J.K., Xie L.H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J. Cardiol.* 2015;7(4):204–214.
 13. Henze M., Tiniakov R., Samarel A., Holmes E., Scrogin K. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;304(3):H444–H454.
 14. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Companies Inc., 2012. 1245 p.
 15. Mestivier D., Dabiré H., Chau N.P. Effects of autonomic blockers on linear and nonlinear indexes of blood pressure and heart rate in SHR. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;281(3):H1113–H1121.
 16. Rahman F., Pechnik S., Gross D., Sewell L., Goldstein D.S. LF power reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin. Auton. Res.* 2011;21:133–141.
 17. Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R., Seidel H., Eckberg D.L. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;280(6):H2804–H2814.
 18. Zhang R., Iwasaki K., Zuckerman J.H., Behbehani K. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J. Physiol.* 2002;543(1):337–348.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курьянова Евгения Владимировна*, д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»;
e-mail: fyzevk@rambler.ru

Evgeniya V. Kuryanova*, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Astrakhan State University;
e-mail: fyzevk@rambler.ru

Трясучев Андрей Валерьевич, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»;
e-mail: tryandval@mail.ru

Andrey V. Tryasuchev, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Astrakhan State University;
e-mail: tryandval@mail.ru

Ступин Виктор Олегович, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»;
e-mail: neverforgettoday@bk.ru

Victor O. Stupin, Astrakhan State University;
e-mail: neverforgettoday@bk.ru

Жукова Юлия Дмитриевна, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»;
e-mail: iuliya.zhukova@yandex.ru

Yuliya D. Zhukova, Astrakhan State University;
e-mail: iuliya.zhukova@yandex.ru

Горст Нина Александровна, д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»;
e-mail: nagorst@mail.ru

Nina A. Gorst, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Astrakhan State University;
e-mail: nagorst@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author