

**М.В. Григорьева, А.В. Сидоров, Ф.А. Кузьмин, К.М. Фатеева**

**Вариабельность сердечного ритма у бодрствующих иммобилизованных и дезадаптированных крыс при воздействии эналаприла и верапамила**

У иммобилизованных крыс эналаприл повышает тонус симпатического отдела, а верапамил – парасимпатического звена автономной нервной системы (АНС). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на основе олеоторакса у крыс сопровождается повышением тонуса парасимпатического отдела АНС. Эналаприл при ХСН у крыс в большей степени, чем верапамил, способствует нормализации показателей variability сердечного ритма.

**Ключевые слова** variability сердечного ритма, автономная нервная система, стресс, хроническая сердечная недостаточность, эналаприл, верапамил.

**M.V. Grigorieva, A.V. Sidorov, F.A. Kuzmin, K.M. Fateeva**

**Heart Rate Variability in Awake Immobilized and Disadapted Rats under the Influence of Enalapril and Verapamil**

Enalapril in immobilized rats led to the increase in a sympathetic activity whereas on the background of verapamil the increase in a parasympathetic activity were found. Experimental chronic heart failure (CHF) induced by oleothorax in rats is accompanied by activation of the vagal tone. Enalapril in rats with CHF was more effective than verapamil for heart rate variability normalization.

**Key words:** heart rate variability, an autonomic nervous system, ACE inhibitor enalapril, calcium channel blocker verapamil, short-timed immobilization stress, chronic heart failure.

**Введение**

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы с помощью метода variability сердечного ритма (ВСР) при различных видах ее патологии, включая и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), находит все более широкое применение в клинической практике [1, 11–14]. Анализ variability сердечного ритма (ВСР) является одновременно простым и достаточно информативным методом исследования гуморальной и автономной нервной регуляции. Для лечения заболеваний системы кровообращения используются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов и пр. [4, 10].

В предыдущих наших исследованиях мы изучили влияние ряда  $\beta$ -адреноблокаторов на сердечный ритм у крыс, находящихся в различных состояниях: наркоз, иммобилизационный стресс, а также при хронической сердечной недостаточности [6–8]. В настоящей статье приводится сравнительный анализ воздействия на ВСР у крыс, находящихся в состоянии кратковременно

го иммобилизационного стресса и при дезадаптации на примере модели хронической сердечной недостаточности (ХСН), ингибитора АПФ эналаприла, относящегося к группе пролекарств, из которых в печени образуются активные метаболиты, оказывающие лечебные эффекты [10], и блокатора медленных кальциевых каналов L-типа верапамила, в основном действующего на проводящую систему сердца и в меньшей степени на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая ее расслабление [10, 12, 14].

**Материал и методы исследования**

Было проведено 2 серии экспериментов на взрослых беспородных белых крысах-самцах массой 180–210 г. В первой серии опыты проводились на бодрствующих крысах, разделенных на 3 группы. В 1-ой группе (контрольной, n=40) животным внутривенно вводили 1 мл физиологического раствора, во 2-ой (n=15) – эналаприл в дозе 1,7 мг/кг, в 3-ей (n=15) – верапамил в той же дозе также в виде растворов объемом 1 мл. Через 1 час крыс иммобилизовали на спине и регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении.

Вторую серию экспериментов проводили на животных с ХСН, которую моделировали путем функциональной перегрузки сердца [9]. Для этого под гексеналовым наркозом (100 мг/кг веса внутривенно) двукратно вводили силиконовое масло в плевральную полость: вначале по 1,5 мл масла на 100 г веса крысы и через 30 дней еще по 1,0 мл/100 г веса в каждую плевральную полость животного [5, 9]. Начиная с 30 дня развития патологии животным ежедневно внутривенно вводили эналаприл и верапамил в тех же дозах и того же объема, что и здоровым крысам. При расчете доз препаратов учитывали их среднесуточные дозы для лечения хронической сердечной недостаточности у человека и коэффициент пересчета для крыс, равный 5,9 [3]. Таким образом, в этой серии экспериментов все животные были также разделены на 3 группы: крысы с ХСН (n=40), животные с ХСН, получавшие эналаприл (n=15) и получавшие верапамил (n=15). Регистрацию у них ЭКГ также проводили в условиях иммобилизации.

Для регистрации ЭКГ использовалась двухканальная электрофизиологическая установка (г. Санкт-Петербург), связанная через АЦП (L-CARD E-440, г. Москва) с компьютером IBM PC «Pentium II». Частота дискретизации – 4,0 кГц. ЭКГ записывалось во II стандартном отведении в течение 4-х минут в программе L-GRAPH, поставляемой вместе с АЦП. Просмотр ЭКГ и первичная обработка ее проводилась с помощью программы RRMATCH, а окончательный расчет показателей ВСП и их графическое отображение – в программе CRGraph [6].

При анализе ВСП использовались следующие показатели [1, 2]: временной анализ: ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин), SDNN – стандартное отклонение нормальных RR интервалов (мс), CV – коэффициент вариации (%), RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR (мс), геометрический анализ: MxDMn – вариационный размах (мс), Mo – мода (мс), AMo – амплитуда моды (%), SI – стресс индекс (усл. ед.), EllSq – площадь скаттерограммы (мс<sup>2</sup>), EllAs – соотношение ширины к длине скаттерограммы (%), спектральный анализ: LF – мощность волн низкой частоты (мс<sup>2</sup>), HF – мощность волн высокой частоты (мс<sup>2</sup>), TP – общая мощность спектра (мс<sup>2</sup>), LF% – относительное значение мощности волн низкой частоты, HF% – относительное значение мощности волн высокой частоты и LF/HF – индекс вагосимпатического

баланса (усл. ед.). При расчете геометрических показателей шаг гистограммы составлял 2 мс. Диапазон LF составлял 0,02 – 0,75, а HF – 0,75 – 3,0 Гц [6].

Статистический анализ выполнен в программе «Statistica 6,0». В случае нормального распределения для оценки достоверности отличий применяли t критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального – непараметрический критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемые препараты оказали большое влияние на ВСП у бодрствующих крыс, находящихся в состоянии кратковременного иммобилизационного стресса (табл. 1). Эналаприл способствовал увеличению ЧСС на 6,1 % ( $p < 0,01$ ) и снижению SDNN, CV, RMSSD, MxDMn, Mo соответственно в 2,1, 1,9, 1,8, 1,7 и 1,1 раза ( $p < 0,01$ ), а верапамил воздействовал на эти показатели следующим образом: ЧСС уменьшилась на 4,9 % ( $p < 0,05$ ), SDNN – на 37,1 % ( $p < 0,05$ ), CV – на 40,2 % ( $p < 0,01$ ), RMSSD – на 10,1 % ( $p > 0,05$ ), MxDMn – на 32,4 % ( $p < 0,05$ ), а Mo наоборот возросла на 5,5 % ( $p < 0,01$ ). Под воздействием изучаемых препаратов достоверно увеличились AMo, SI и EllAs (только под влиянием верапамила) соответственно в среднем в 1,4, 1,9 и 1,3 раза, а EllSq, LF, HF и TP уменьшились в среднем в 2,9, 7,2, 2,3 и 4,7 раза соответственно. Такие показатели ВСП, как LF% и LF/HF, снизились, а HF% наоборот возрос соответственно в 1,5, 3,0 и 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) только под влиянием верапамила.

Сравнительный анализ показал, что между воздействием эналаприла и верапамила имеются достоверные различия по следующим показателям ВСП: ЧСС, AMo, SI, LF% и LF/HF у верапамила меньше соответственно в 1,1, 1,2, 1,5, 1,5 и 2,8 раза, а SDNN, RMSSD, Mo, EllSq, HF и HF% больше в 1,3, 1,6, 1,1, 1,9, 1,9 и 1,6 раза соответственно (табл. 1).

Таким образом, однократное введение эналаприла у животных, находящихся в состоянии кратковременного иммобилизационного стресса, приводит к увеличению тонууса симпатического отдела автономной нервной системы (АНС), а верапамила, наоборот, – ее парасимпатического отдела.

Развитие у животных ХСН привело к изменению целого ряда показателей ВСП по сравнению со здоровыми (контроль) крысами (табл. 2). У

них наблюдалось достоверное уменьшение ЧСС, LF, HF, TP и LF/HF соответственно в 1,04, 1,9, 1,4, 1,7 и 1,3 раза и увеличение Мо и АМо в 1,04 и 1,2 раза соответственно. Следовательно, развитие патологии сопровождалось небольшим увеличением тонуса парасимпатического отдела АНС, что соответствует ранее проведенным нами исследованиям по моделированию ХСН у крыс [9] и согласуется с возможностью развития ХСН у человека именно по такому типу [11].

У крыс пролеченных эналаприлом и верапамилом наблюдались следующие изменения в показателях ВСР (табл. 2). Под воздействием эналаприла по сравнению с животными с ХСН произошло увеличение ЧСС и МхDMn на 1,1 % ( $p > 0,05$ ) и 38,9 % ( $p < 0,05$ ), и они практически перестали отличаться от таковых у контрольной группы крыс. Значительно возросли и такие показатели ВСР, как АМо и EllAs в среднем в 1,3 раза, а LF/HF снизился в 1,7 раза по сравнению с контрольными животными. Остальные показатели ВСР практически не отличались и от контрольной группы крыс и крыс с ХСН, то есть эналаприл нормализовал такие показатели, как ЧСС, Мо, LF, HF и TP.

Длительное применение верапамила привело к более существенным сдвигам в ВСР (табл. 2). ЧСС уменьшилась по сравнению с контролем на 4,2 % ( $p < 0,05$ ) и практически не отличалась от крыс с ХСН. Такие показатели ВСР, как CV возросли в 1,4 раза по сравнению с контролем и 1,6 раза по сравнению с животными с ХСН, EllSq – в 1,9 и 2,1 раза, HF – в 1,7 и 2,3 раза соответственно, RMSSD – в среднем в 1,4 раза, а SDNN, МхDMn, LF и TP – в 1,5, 1,4, 2,8 и 2,6 раза соответственно только по сравнению с крысами с ХСН, АМо – на 3,5 % только по сравнению с контрольными животными. Исходя из этого, воз-

действие верапамила на сердечный ритм достоверно отличалось от влияния эналаприла по АМо, которая была в 1,4 раза меньше под воздействием верапамила.

Таким образом, у крыс с ХСН, пролеченных эналаприлом, наблюдалось небольшое возрастание активности парасимпатического звена АНС по сравнению со здоровыми животными, но по сравнению с крысами с ХСН часть показателей ВСР пришли к таковым у здоровых животных. Воздействие же верапамила на повышение тонуса парасимпатического отдела АНС оказалось более существенным, что согласуется с данными, полученными на человеке [14], и в меньшей степени способствовало нормализации сердечного ритма.

Итак, исходя из анализа наших данных, можно заключить, что исследуемые соединения оказывают различное воздействие на сердечный ритм здоровых животных, находящихся в состоянии кратковременного иммобилизационного стресса, при их однократном воздействии и при длительном – на организм дезадаптированных крыс с моделированной ХСН. Однократное воздействие на ВСР здоровых животных под влиянием ингибитора АПФ эналаприла приводило к повышению активности симпатического отдела АНС, а блокатора кальциевых каналов верапамила наоборот – к значительному повышению тонуса ее парасимпатического отдела. Длительное же применение эналаприла у дезадаптированных крыс, наряду с некоторым повышением активности парасимпатического отдела АНС, нормализовало часть показателей ВСР, а верапамила, очевидно, со значительным повышением тонуса парасимпатического звена АНС, в меньшей степени способствовало приведению показателей ВСР к таковым у здоровых животных.

Таблица 1

Влияние эналаприла и верапамила на показатели variability сердечного ритма у бодрствующих иммобилизованных крыс

Показатель	Интактные (физраствор)	Через 1 час после введения препарата	
		Эналаприл	Верапамил
ЧСС (уд/мин)	472±4,1	501±8,8**	449±7,7*^^^
SDNN (мс)	2,29±0,179	1,11±0,047**	1,44±0,114*^
CV (%)	1,79±0,133	0,93±0,048**	1,07±0,089**
RMSSD (мс)	1,69±0,087	0,96±0,079***	1,52±0,188^
МхDMn (мс)	14,8±1,02	8,6±0,47**	10,0±0,76*
Мо (мс)	127,5±1,20	120,1±2,20**	134,5±2,29*^^^
АМо (%)	38,9±2,07	60,5±2,99***	49,6±3,22*^
SI (усл.ед)	13829±1533	30654±2579***	20741±3025*^
EllSq (мс <sup>2</sup> )	110,6±14,12	27,1±2,65**	50,2±6,74*^^
EllAs (%)	45,4±2,92	49,6±4,23	60,0±5,76*
LF (мс <sup>2</sup> )	1,11±0,206	0,17±0,023*	0,14±0,028*

HF (мс <sup>2</sup> )	0,37±0,040	0,11±0,018**	0,21±0,044*^
TP (мс <sup>2</sup> )	1,48±0,240	0,28±0,025*	0,35±0,060*
LF (%)	63,8±3,08	62,8±5,12	42,0±5,48**^
HF (%)	36,2±3,08	37,2±5,12	58,0±5,48**^
LF/HF (усл.ед)	2,73±0,340	2,61±0,710	0,92±0,210**^

Примечание:

\*\*\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \* -  $p < 0,05$  – по сравнению с интактными,

^^ -  $p < 0,001$ , ^^ -  $p < 0,01$ , ^ -  $p < 0,05$  – эналаприл по сравнению с верапамилом

Таблица 2

Влияние эналаприла и верапамила на показатели variability сердечного ритма у крыс с хронической сердечной недостаточностью

Показатель	Контроль	XCH	Эналаприл	Верапамил
ЧСС (уд/мин)	472±4,1	456±4,4**	461±8,5	452±6,6*
SDNN (мс)	2,29±0,179	2,02±0,147	2,22±0,385	3,02±0,623 <sup>+</sup>
CV (%)	1,79±0,133	1,53±0,108	1,70±0,286	2,48±0,367** <sup>++</sup>
RMSSD (мс)	1,69±0,087	1,67±0,103	2,04±0,304	2,34±0,227** <sup>++</sup>
MxDMn (мс)	14,8±1,02	13,1±0,96	18,2±3,02 <sup>+</sup>	18,6±2,78 <sup>+</sup>
Mo (мс)	127,5±1,20	132,4±1,33**	130,8±2,43	132,0±1,38*
AMo (%)	38,9±2,07	45,7±1,93*	49,0±4,03*	35,0±3,22 <sup>+</sup> ^
SI (усл.ед)	13829±1533	16958±1649	15005±3563	10598±1960
EllSq (мс <sup>2</sup> )	110,6±14,12	97,5±13,18	136,5±39,46	206,4±64,98* <sup>+</sup>
EllAs (%)	45,4±2,92	49,7±2,61	59,9±6,20*	56,3±7,87
LF (мс <sup>2</sup> )	1,11±0,206	0,58±0,110*	0,82±0,269	1,60±0,705 <sup>+</sup>
HF (мс <sup>2</sup> )	0,37±0,040	0,27±0,022*	0,40±0,101	0,61±0,176** <sup>++</sup>
TP (мс <sup>2</sup> )	1,48±0,240	0,85±0,135*	1,22±0,361	2,21±0,458 <sup>+</sup>
LF (%)	63,8±3,08	61,3±2,56	52,2±6,73	62,1±4,68
HF (%)	36,2±3,08	38,7±2,56	47,8±6,73	37,9±4,68
LF/HF (усл.ед)	2,73±0,240	2,06±0,203*	1,58±0,328*	2,14±0,437

Примечание:

\*\* -  $p < 0,01$ , \* -  $p < 0,05$  – по сравнению с контролем,

++ -  $p < 0,01$ , + -  $p < 0,05$  – по сравнению с XCH,

^ -  $p < 0,05$  – эналаприл по сравнению с верапамилом

### Библиографический список

- Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине [Текст] / Р.М. Баевский // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 2. – С. 70–82.
- Баевский, Р.М. Анализ ВСР при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) [Текст] / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
- Гуськова, Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения [Текст] / Т.А. Гуськова // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – № 7. – С. 10–15.
- Мареев, В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью [Текст] / В.Ю. Мареев // Consilium medicum. – 1999. – Т. 1, № 3. – С. 109–146.
- Румянцева, Т.А. Морфологические доказательства наличия хронической сердечной недостаточности, индуцированной у крыс методом дробного дозированного олеоторакса [Текст] / Т.А. Румянцева, М.М. Фатеев, В.Н. Федоров и др. // Вестник Нижегородского ун-та им. Н. И. Лобачевского. – 2009. – № 5. – С. 123–127.
- Сальников, Е.В. Variability сердечного ритма у бодрствующих и наркотизированных крыс при воздействии  $\beta$ -адреноблокаторов [Текст] / Е.В. Сальников, М.М. Фатеев, А.В. Сидоров и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 10. – С. 372–375.
- Сальников, Е.В. Variability сердечного ритма у крыс, находящихся в различных состояниях [Текст] / Е.В. Сальников, А.В. Сидоров, А.Д. Ноздрачев, М.М. Фатеев // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. – 2008. – Сер. 3. – Вып. 4. – С. 137–142.
- Сальников, Е.В. Влияние кардиоселективности и внутренней симпатомиметической активности в реализации эффектов бета-адреноблокаторов на variability сердечного ритма бодрствующих и наркотизированных крыс [Текст] / Е.В. Сальников, М.М. Фатеев, В.Н. Федоров, А.В. Сидоров // Вестник ВолГМУ. – 2009. – Вып. 2 (30). – С. 52–55.
- Федоров, В.Н. Динамическая модель тотальной хронической сердечной недостаточности у крыс [Текст] / В.Н. Федоров, А.Д. Ноздрачев, Е.В. Сальников и др. // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. – 2006. – Сер.3. – Вып.2. – С. 103–107.

10. Хохлов, А.Л. Сердечно-сосудистые средства: от клинической практики к доказательной медицине [Текст] / А.Л. Хохлов, В.Н. Федоров, А.А. Раков, Л.А. Лисенкова. – Ярославль : Рамдер, 2003. – 238 с.

11. Gilliam F.R. Changes in heart rate variability, quality of life, and activity in cardiac resynchronisation therapy patients: results of the HF-HRV registry / F.R. Gilliam, F.J. Kaplan, J. Black et al. // J. Compilation. – 2007. – Vol. 30, No 1. – P. 56–64.

12. Harada K. Clinical efficacy of efonidipine hydrochloride, a T-type calcium channel inhibitor, on sympathetic activities – examination using spectral analysis of heart rate/blood pressure variabilities and <sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy / K. Harada, M. Nomura, A. Nishikado et al. // Circulation J. – 2003. – Vol. 67, No 2. – P. 139–145.

13. Kishi T. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension / T. Kishi, Y. Hirooka, S. Konno, K. Sunagawa // Clinical and Experimental Hypertension. – 2009. – Vol. 31, No 3. – P. 241–249.

14. Petretta M. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients / M. Petretta, V. Canonico, A. Madrid et al. // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17, No 5. – P. 707–713.