

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ****Н.В.Каверина, Е.П.Попова****ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИКА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА***ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Москва*

*С целью изучения влияния антиаритмика III класса кардиоциклида на спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у животных с различными типами эмоционально-стрессовой реакции проведены опыты на беспородных крысах-самцах массой 170-200 г.*

**Ключевые слова:** антиаритмические препараты, кардиоциклид, вариабельность сердечного ритма, стресс, крысы-самцы

*To study influence of an III class antiarrhythmic Cardiocyclid on the spectral characteristics of the heart rate variability in animals with different types of the emotional stress response, experiments were made on outbred male rats with the body mass of 170 200 g.*

**Key words:** antiarrhythmics, Cardiocyclid, heart rate variability, stress, male rats

Изучение хронотропной функции сердца с помощью метода вариабельности сердечного ритма (ВСР) в последнее время приобретает все больший интерес. Этот метод сочетает в себе высокую информативность и простоту [11, 18]. Большое внимание привлекает возможность использования анализа ВСР при подборе терапии гипертонической болезни, нарушений сердечного ритма и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 6]. Однако в экспериментальных исследованиях этот метод используется относительно редко [11].

Известно, что возбуждение симпатической нервной системы возникает при ишемии, инфаркте миокарда, а также у пациентов с желудочковыми аритмиями [13]. Стрессовая реакция сопровождается усилением симпатических влияний на сердце. Вместе с тем, установлено, что действие многих антиаритмических препаратов ослабляется при активации симпатической нервной системы. В эксперименте и клинике установлено, что ослабление или даже полное устранение антиаритмического действия на фоне инфузии изопроterenолола типично для многих препаратов I и III классов [14, 17].

В многочисленных исследованиях доказана генетическая предрасположенность к различным типам эмоционально-стрессовой реакции (ЭСР) [8, 9, 10]. Изучение фенотипа систем адаптации имеет важное значение для разработки индивидуальных подходов к фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН в результате поиска среди производных дициклогексиламидов аминокислот было отобрано и изучено новое соединение, получившее в дальнейшем название кардиоциклид. По механизму действия кардиоциклид относится к III классу антиаритмического действия. Он увеличивает реполяризацию желудочков, эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, не влияет на проводящую систему миокарда, имеет большую широту терапевтического действия и не проявляет аритмогенного эффекта [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антиаритмика III класса кардиоциклида на спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у крыс с различными типами эмоционально-стрессовой реакции.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 170-200 г. Животных содержали в виварии по 10 особей в клетке, с необращенным 12-ти часовым режимом, при температуре 22-24°C и влажности 60%, на стандартной диете. После 10 дней адаптации крыс тестировали в «открытом поле». Эксперименты проводили с 10 до 14 часов в осенне-зимний период. Установка «открытое поле» и регистрируемые параметры поведения крыс описаны ранее [16].

В качестве стресс-устойчивых (СУ) отбирали крыс с общей двигательной активностью более чем 80 единиц, а стресс-неустойчивых (СН) - с общей двигательной активностью менее чем 35 единиц [15, 16]. Кардиоциклид вводили на следующий за тестированием день в дозе 2,5 мг/кг в объеме 0,2 мл внутривентриально за 30 мин перед экспериментом в «открытом поле». Десяти контрольным высокоактивным (ВА) и 10 низкоактивным (НА) крысам вводили физиологический раствор в объеме 0,2 мл внутривентриально. 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. Также 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 тестированные в «открытом поле» 10 ВА и 10 НА крыс. После регистрации ЭКГ проводили спектральный анализ ВСР. В используемой программе реализована основная система спектрального анализа [1, 12]. Рассчитывали следу-

ющие показатели: RRNN, мс - средняя длительность интервалов R-R; TP, мс<sup>2</sup> - полная мощность спектра колебаний интервалов RR; VLF, мс<sup>2</sup> - мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот; LF, мс<sup>2</sup> - мощность спектра интервалов RR в области низких частот; HF, мс<sup>2</sup> - мощность спектра интервалов RR в области 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 ВСП у крыс в покое (серия покоя), в условиях стресса, возникающего у крыс в «открытом поле» (серия стресса) и на фоне введения пропранолола в покое и в «открытом поле». Результаты обрабатывали статистическим методом однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Ньюмена-Кейлса.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях [4] в покое в группе СУ животных установлен повышенный тонус симпатической нервной системы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 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 нервной 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. Аналогичные результаты были получены в исследовании подростков, у которых установлен повышенный тонус симпатического звена, обеспечивающего лучшую адаптацию к изменяющимся условиям [3, 7].

В группе СН животных наблюдалось повышение доли очень низких и высоких частот, что свидетельствует о повышении тонуса вагуса. 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.

В условиях стресса у СУ крыс повышается полная мощность спектра колебаний ритма (TP), что свидетельствует об увеличении ВСП. При анализе структуры спектра было 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, связано с их высокой двигательной активностью. В группе СН крыс наблюдается понижение, как общей мощности спектра, так и мощности очень низких частот. Последнее возможно является особен-

ностью 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. Изменений ЧСС в обеих экспериментальных группах не наблюдалось.

В группе СУ животных на фоне кардиоциклида наблюдается снижение общей мощности спектра (рис. 1) в основном за счет уменьшения мощности очень низких и низких частот (рис. 2). Мощность спектра, соответствующая высоким частотам, достоверно не изменяется (рис. 3). При анализе структуры спектра установлено, что доля очень низких частот на фоне кардиоциклида снижается, а доля высоких частот возрастает (табл. 1), т.е. у СУ крыс кардиоциклид вызывает снижение ВСП, однако влияние блуждающего нерва на миокард возрастает. Наблюдается уменьшение роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма.

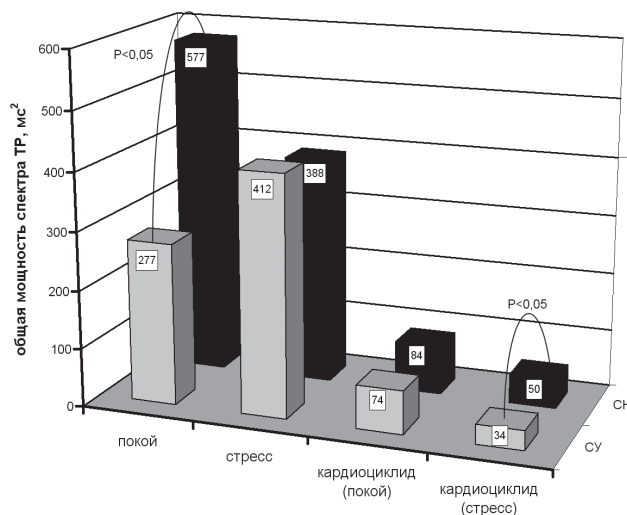


Рис. 1. Влияние кардиоциклида (2,5мг/кг, в/б) на общую мощность спектра у стресс-устойчивых (СУ) и стресс-неустойчивых (СН) животных (n=10).

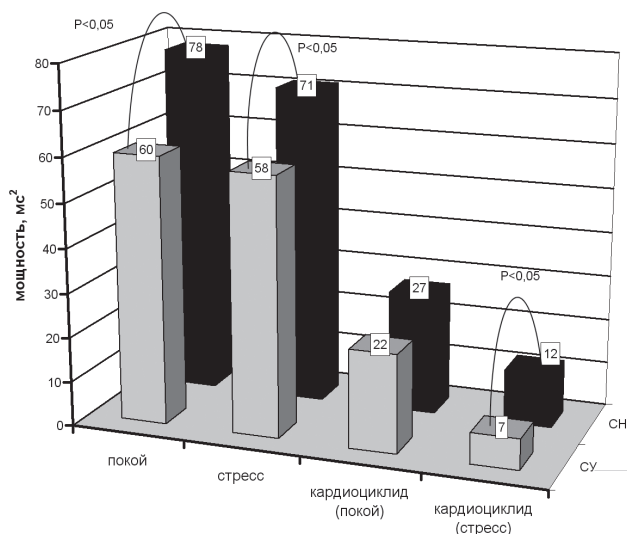
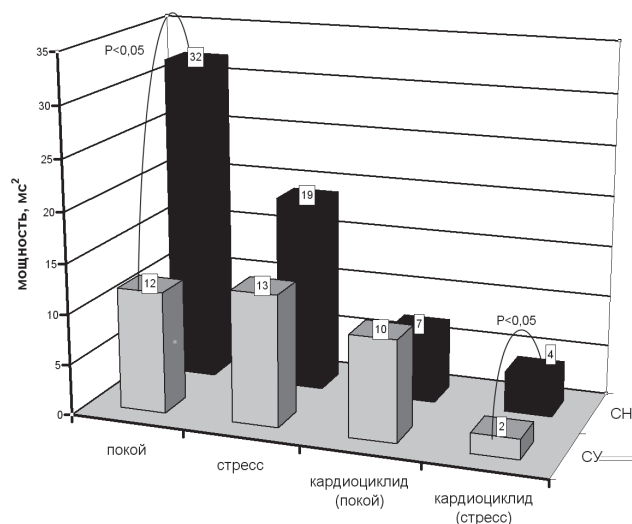


Рис. 2. Влияние кардиоциклида (2,5мг/кг, в/б) на мощность колебаний, соответствующих низким частотам, у стресс-устойчивых (СУ) и стресс-неустойчивых (СН) животных (n=10).



**Рис. 3.** Влияние кардиоциклида (2,5 мг/кг, в/б) на мощность колебаний, соответствующих высоким частотам, у стресс-устойчивых (СУ) и стресс-неустойчивых (СН) животных (n=10).

В группе СУ животных в покое кардиоциклид не вызывает достоверного изменения ЧСС.

В группе СН животных на фоне кардиоциклида в покое также наблюдается уменьшение общей мощности спектра (рис. 1) за счет снижения мощностей всех областей спектра. При анализе структуры спектра показано, что доля очень низких частот снижается, аналогично группе СУ крыс, а доля низких частот возрастает (табл. 1). На фоне кардиоциклида у СН крыс наблюдается небольшое увеличение ЧСС (табл. 1). Таким образом, на фоне кардиоциклида в покое в обеих группах животных наблюдается снижение ВСР, что является, по-видимому, особенностью антиаритмических препаратов. При этом значительно уменьшается роль гуморальных факторов. У СУ животных кардиоциклид вызывает повышение тонуса блуждающего нерва, в отличие от СН крыс, у которых наблюдается увеличение симпатической активности.

В «открытом поле» в состоянии эмоционального стресса у СУ животных кардиоциклид вызывает уменьшение общей мощности спектра ТР (рис. 1) за счет снижения мощности всех областей спектра (рис. 2 и 3). При этом снижение мощности низких частот более выражено, чем, высоких. При анализе структуры спектра наблюдается уменьшение доли очень низких частот с одновременным увеличением долей низких и высоких частот (табл. 1), при этом увеличение доли высоких частот выражено в большей степени. Таким образом, в группе СУ крыс при стрессе на фоне кардиоциклида наблюдается снижение ВСР. Доля гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма снижается, а роль вегета-

тивной нервной системы увеличивается за счет повышения тонуса блуждающего нерва.

В группе СН животных при стрессе на фоне кардиоциклида наблюдается уменьшение общей мощности спектра ТР (рис. 1). Можно отметить тенденцию к снижению доли очень низких частот. Доля высоких частот возрастает (рис. 3). Таким образом, кардиоциклид в обеих группах животных вызывает снижение ВСР. Роль гуморальных факторов в хронотропной функции сердца уменьшается, наблюдается увеличение тонуса блуждающего нерва. В обеих группах животных отмечается небольшое увеличение ЧСС.

Был проведен сравнительный анализ эффектов кардиоциклида в покое и при стрессе. В обеих группах животных (СУ и СН) на фоне стресса общая мощность спектра меньше, чем в покое. Анализ структуры спектра показал, что доля очень низких частот при стрессе больше, чем в покое, а доли низких и высоких частот меньше. Под влиянием кардиоциклида в покое и при стрессе не наблюдалось достоверных изменений ЧСС.

Таким образом, роль гуморальных факторов при стрессе возрастает. Можно предположить, что кардиоциклид не воздействует на механизмы, связанные с гуморальными факторами, при развитии эмоционально-стрессовой реакции у крысы. Изменения структуры спектра на фоне кардиоциклида как в покое, так и при стрессе, носили сходный характер в обеих группах животных.

## ВЫВОДЫ

1. Кардиоциклид вызывает уменьшение variability ритма сердца у крыс в обеих группах животных, различающихся по типу эмоционально стрессовой реакции, а также снижение роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма.
2. На фоне кардиоциклида возрастает влияние блуждающего нерва как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых животных.

**Таблица 1.**

**Изменение параметров variability сердечного ритма у крыс в покое и при стрессе в «открытом поле» под влиянием кардиоциклида (2,5 мг/кг, в/б) (n=10)**

Показатели	Физиологический раствор		Кардиоциклид	
	СУ	СН	СУ	СН
Серия покоя				
RRNN, мс	133,8±5,8	143,8±14,5	128,6±8,2	123,9±10,03*
VLF, %	68,1±5,1	74,5±8,65	57,9±9,7*	54,5±9,7*
LF, %	26,4±4,1	17,2±5,7#	28,95±8,3	35,4±10,7*
HF, %	5,12±1,27	8,2±3,9#	13,1±2,9*	10,03±3,3#
Серия стресса				
RRNN, мс	139,3±19,3	142,8±14,7	125,8±6,5	122,5±4,6*
VLF, %	81,98±6,33	73,43±8,27#	71,6±7,5*	67,2±7,7
LF, %	14,5±5,54	21,2±7,04#	21,6±6,3*	24,3±6,7
HF, %	3,55±1,28	5,36±2,28	6,8±1,8*	8,4±2*

\* - достоверность отличий серии покоя от серии стресса, # - достоверность отличий группы стресс-устойчивых (СУ) крыс от стресс-неустойчивых (СН) крыс (p<0,05).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник Аритмологии, 1999, 11, 53-78.
2. Голощапов ОА., Мартыненко ТВ., Рудь СС. И др. Разнонаправленное действие антагониста кальция нифедипина и бета-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией и использование его в клинической практике // Вестник аритмологии, 2000, №19, с.42-45.
3. Иванов СН. Вегетативная регуляция и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа // Вестник аритмологии, 2003, №32, с.70-74.
4. Каверина Н.В., Попова.Е.П., Яркова М.А., С.Б.Середенин. Влияние афобазола на вариабельность ритма сердца у крыс, отличающихся по поведению в тесте «открытое поле» // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009, 1, с. 33-40.
5. Каверина НВ, Попова ЕП, Лысковцев ВВ. и др. АЛ-275, новый антиаритмический препарат III класса: фармакологические свойства и особенности механизма действия // Кардиология, 2000, №7, с.42-47.
6. Флейшман АН., Филимонов СН., Климина НВ. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертонии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца // Тер архив, 2001, 12.
7. Щеплягина ЛА., Ильин АГ., Звездина ИВ. и др. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). М. Медицина, 2000, 20-45.
8. Broadhurst PL. The Maudsley reactive and nonreactive strains of rats: survey // Behav.Genet.,1975,5, 299-319.
9. Fuller JL., Thompson WR. In: Behaviour genetics. New York, Wiley, 1960, 230-269.
10. Hall CS.: The genetics of behaviour. In: Steven SS. (Ed.) Handbook of experimental psychology. New York, Wiley, 1951, 304-329.
11. Hedman A.E., Tahvanainen K.U. et al. Effects of sympathetic modulation and sympato-vagal interaction on heart rate variability in anaesthetized dogs // Act. Physiol. Scand., 1995, v.151, p.205-214.
12. Inagaki H., Kuwahara W and Tsubone H. Effects of Psychological stress on Autonomic Control of Heart in Rats // Exp. Anim., 2004, 53(4), 373-378.
13. Meredith J.T., Broughton A., Jennings G.L., Esler M.D. Evidence of selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias // N. Engl J Med, 1991, 325, 618-624.
14. Sager P.T., Follmer C., Uppal P. et al. The effects of  $\beta$ -adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic action of amiodarone and sotalolol in humans // Circulation, 1994, 09, 1811-1819.
15. Seredenin SB., Blednov YuA., Badistov BA., Shevchenko NM. Hereditary traits of animals with different types of reaction to stress and benzodiazepine tranquilisers. In: Valdman AV. (Ed.) Drug dependence and emotional behaviour. London, Plenum Press, 1986, 49-77.
16. Seredenin SB., Viglinskaya IV., Kashevskaya PO. The pharmacogenetic approach to the evaluation of the effect of tranquillisers. In: Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs. Ed. Seredenin SB., Longo V., Gaviraghi G. Moscow, Russia, 47-56.
17. Sunguineti M.C., Jurkiewicz N.K., Scoff A., Siegl P.K. Isoproterenol antagonises prolongation of refractory period by class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. Mechanism of action // Circ. Res. 1991, 68, 77-84.
18. Vaile JC., Fletcher J., Al-Ani et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic  $\beta$ -blockers on human cardiac vagal control // Clin. Sci., 1999, 97, p. 585-593.

Поддержано РФФИ

#### ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИКА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

*Н.В.Каверина, Е.П.Попова*

С целью изучения влияния антиаритмика III класса кардиоциклида на спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма (ВСР) у крыс с различными типами эмоционально-стрессовой реакции проведены опыты на беспородных крысах-самцах массой 170-200 г. В качестве стресс-устойчивых (СУ) отбирали крыс с общей двигательной активностью более чем 80 единиц, а стресс-неустойчивых (СН) - с общей двигательной активностью менее чем 35 единиц. Кардиоциклид вводили на следующий за тестированием день в дозе 2,5 мг/кг в объеме 0,2 мл внутривенно за 30 мин перед экспериментом в «открытом поле». ЭКГ регистрировали в течение 5 мин, затем проводили спектральный анализ ВСР. 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 тестируемого препарата в покое и в «открытом поле». В группе СН животных наблюдалось повышение доли очень низких и высоких частот, что свидетельствует о повышении тонуса вагуса. В условиях стресса у СУ крыс повышается полная мощность спектра колебаний ритма (ТР), что свидетельствует об увеличении ВСР. При анализе структуры спектра было 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. В группе СУ животных на фоне кардиоциклида наблюдалось снижение общей мощности спектра в основном за счет уменьшения мощности очень низких и низких частот. Мощность спектра, соответствующая высоким частотам, достоверно не изменялась. При анализе

структуры спектра установлено, что доля очень низких частот на фоне кардиоциклида снижается, а доля высоких частот возрастает, т.е. у СУ крыс кардиоциклид вызывает снижение ВСП, однако влияние блуждающего нерва на миокард возрастает. Наблюдается уменьшение роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма. В группе СУ животных в покое кардиоциклид не вызывает достоверного изменения ЧСС. В группе СН животных на фоне кардиоциклида в покое также наблюдается уменьшение общей мощности спектра за счет снижения мощностей всех областей спектра. При анализе структуры спектра показано, что доля очень низких частот снижается, аналогично группе СУ крыс, а доля низких частот возрастает. На фоне кардиоциклида у СН крыс наблюдается небольшое увеличение ЧСС. Таким образом, на фоне кардиоциклида в покое в обеих группах животных наблюдается снижение ВСП, что является, по-видимому, особенностью антиаритмического препарата.

#### INFLUENCE OF AN III CLASS ANTIARRHYTHMIC CARDIOCYCLID ON HEART RATE VARIABILITY IN RATS UNDER EMOTIONAL STRESS

*N.V. Kaverina, E.P. Popova*

To study influence of an III class antiarrhythmic Cardiocyclid on the spectral characteristics of the heart rate variability (HRV) in rats with different types of the emotional stress response, experiments were carried out on outbred male rats with the body mass of 170 200 g. Rats with the total motor activity exceeding 80 units were considered stress-tolerant, whereas rats with the total motor activity less than 35 units were deemed stress-intolerant. Cardiocyclid was administered on the next day following the above testing intraperitoneally in a dose of 2.5 mg/kg and volume of 0.2 ml 30 minutes before the open field experiments. ECG was recorded for 5 min; then the HRV spectral analysis was performed. The results were compared separately in the groups of stress-tolerant and stress intolerant animals as well as between both above groups. The HRV characteristics were studied at rest (rest series), under the stress developed in rats in the open field experiments, as well as at the background of the study medication administration both at rest and in the open field experiments.

In the stress intolerant animals, an increase in the power in very low frequency (VLF) and low frequency (LF) components of the HRV spectral characteristics was observed, that gives evidence of an increased vagus tone. Under the stress conditions in the stress tolerant rats, the total spectral power of the rate oscillations increases, that gives evidence of an increase in HRV. When analyzing the spectral structure, one revealed that the VLF power component in this animal group is high. It could be a peculiar feature of the stress tolerant animals which provides their high adaptation to the stress condition. In the group of stress-resistant animals, a decrease in the total spectral power was mainly due to a decrease in the VLF and LF power components. The high frequency (HF) component of the spectral power did not significantly change. When analyzing the spectrum, it was found that, at the background of treatment with Cardiocyclid, the VLF power decreased and in the HF component increased. Thus, in the stress-tolerant rats, Cardiocyclid causes a decrease in HRV indices, however the vagus influence on the myocardium rises. A decrease in the role of humoral factors in the heart rate control is observed. In the stress tolerant animals, the Cardiocyclid administration does not result in a significant change in the heart rate. In the stress-intolerant animals, the Cardiocyclid administration at rest also leads to a decrease in the total spectral power due a decreased power in all parts of the spectrum. The analysis of the spectral structure showed that that the VLF power decreased as in the stress tolerant rats and the LF power increased. At the background of the Cardiocyclid administration in the stress intolerant rats, a slight increase in the heart rate was noted. Thus, administration of Cardiocyclid at rest in both animal groups leads to a decrease in HRV which could be obviously considered a peculiar feature of the antiarrhythmic medication.