

УДК 612.172.2

## ОСОБЕННОСТИ ТИПОВ РЕАКЦИИ НА ОСТРЫЙ СТРЕСС ПО ПАРАМЕТРАМ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ПРИЁМА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА

© 2012 Е.В. Курьянова, Д.Л. Теплый

Астраханский государственный университет

Поступила в редакцию 09.10.2012

У нелинейных крыс (самцов) с исходным доминированием HF-волн в спектре ВСР выявлено 3 типа реакции на острый стресс в зависимости от исходного варианта регуляции СР: *сбалансированный* (у особей с вегетативным балансом), *взрывной* (у симпатотоников) и *замедленный* (у ваготоников), которые различаются по выраженности и стойкости тахикардии, изменения индекса напряжения, скорости и степени изменения мощности HF-, VLF-, LF-волн и индекса централизации (IC). На фоне  $\alpha$ -токоферола (10 мг/кг массы тела) у крыс вегетативным балансом развивается *взрывной* тип реакции с резким повышением централизации управления, у симпатикотоников – *сбалансированный* тип с умеренным повышением централизации управления, у ваготоников – *слабо замедленный* тип с постепенным и мощным нарастанием централизации управления. Следовательно,  $\alpha$ -токоферол модулирует характер индивидуально-типологических реакций регуляторных систем на острый стресс.

Ключевые слова: *альфа-токоферол, вариабельность сердечного ритма, острый стресс, типы реакции*

Большая популярность витаминов-антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферол и др.) требует продолжения исследований их эффектов на функции организма в норме и при различных нагрузках. Согласно данным литературы и собственным результатам,  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -ТФ) проявляет как антиоксидантные, так и неантиоксидантные свойства [1, 2, 4, 6, 7, 10, 12]. Ранее нами были показаны существенные изменения сердечного ритма (СР) в результате введения  $\alpha$ -ТФ половозрелых крыс, выявлены особенности типологической структуры группы крыс, длительно получавшей  $\alpha$ -ТФ [7], стресс-индуцированных изменений вариабельности сердечного ритма (ВСР) у самцов и самок крыс [6].

**Цель работы:** решение вопроса о том, как проявятся индивидуально-типологические реакции на острый стресс у животных с различными типами ВСР в условиях длительного приема  $\alpha$ -ТФ. По нашему мнению, применение типологического подхода в работе с животными приближает экспериментальную модель к требованиям, предъявляемым к медико-биологическим обследованиям людей, а также повышает достоверность получаемых результатов.

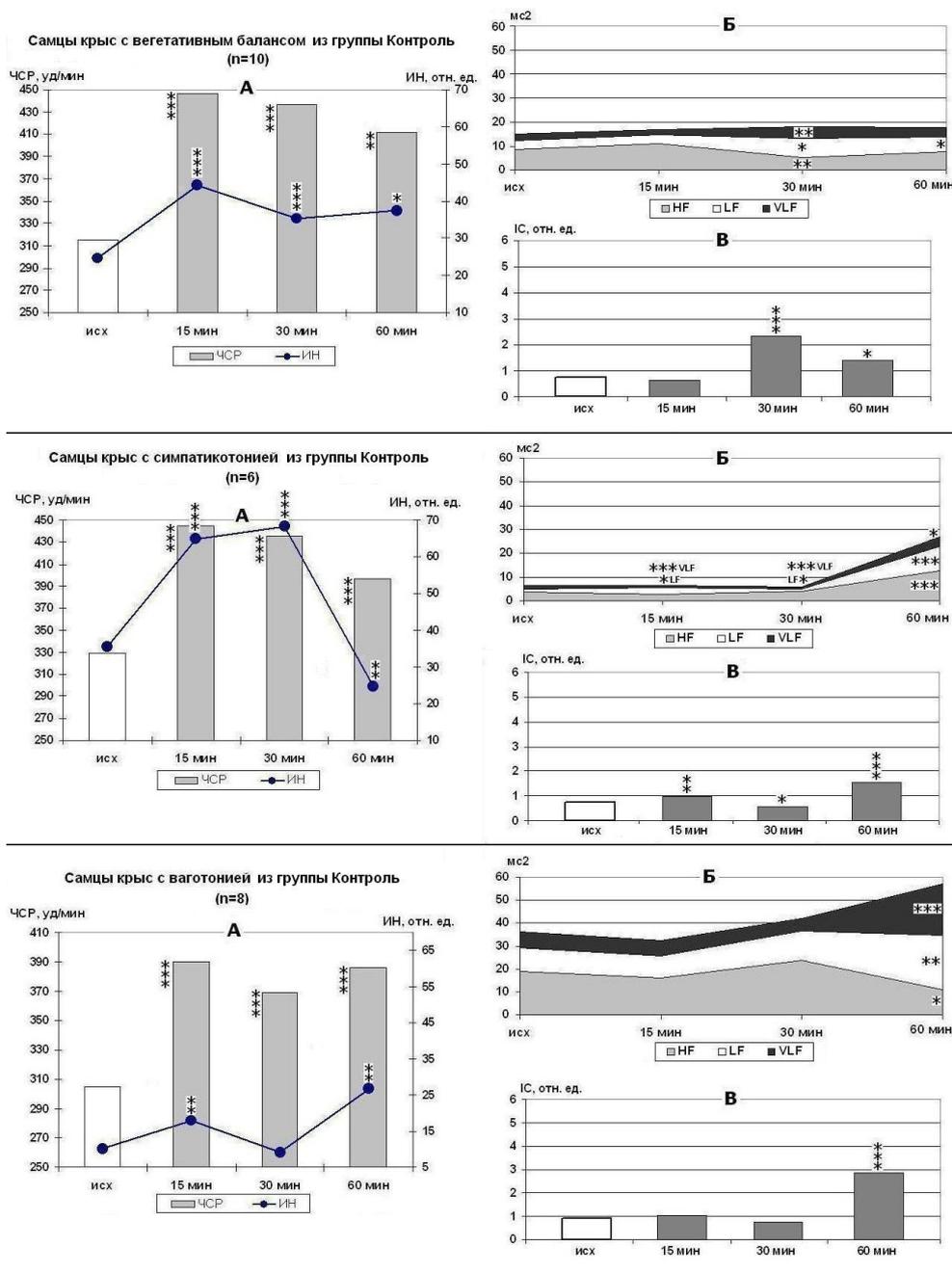
**Материал и методы исследования.** Эксперименты проведены на самцах и самках нелинейных белых крыс 3,5-4 месячного возраста. Опытную группу (группа  $\alpha$ -ТФ) составили 20 самцов, получавшие  $\alpha$ -ТФ per os в дозе 10 мг/кг м. т. на 2-3-й, 5-6, 10-11, 14-15-й неделях жизни ежедневно [6,7]. Контрольная группа (группа К) включала 24

самца, которые получали физиологический раствор по той же схеме. С учетом результатов более ранних исследований [5], в эксперимент были взяты крысы, у которых в состоянии спокойного бодрствования в спектре ВСР доминировали HF-волны. При этом абсолютная мощность HF-волн у одних особей была низкой – от 0 до 3,5 мс<sup>2</sup>, у других – средней (от 3,5 до 10 мс<sup>2</sup>), у третьих – высокой (более 10 мс<sup>2</sup>). На этой основе были сформированы три типологических группы крыс, которые в состоянии спокойного бодрствования характеризовались низкой (НМВ-симпатикотония), средней (СМВ-вегетативное равновесие) и высокой (ВМВ-ваготония) мощностью HF-волн ВСР. В день острого опыта животные подвергались эмоционально-болевному стрессу (ЭБС) длительностью 1 час, как описано ранее [6], сочетавшей иммобилизацию крыс в плексигласовом пенале с электрокожным раздражением хвоста по стохастической схеме пороговыми значениями переменного тока (4-6 В, 50 Гц). За время иммобилизации раздражение наносили 5 раз, длительность каждой стимуляции 5 сек. Регистрацию ЭКГ проводили у бодрствующих животных на аппаратно-программном комплексе «Варикард» («Рамена», Россия) при помощи миниатюрных электродов-зажимов при местном обезболивании лидокаином. Обработку данных осуществляли в компьютерной программе «ИС-КИМ6» («Рамена», Россия). У животных в состоянии спокойного бодрствования анализ ВСР проводили на отрезках из 300 интервалов R-R, в условиях стресса – на отрезках из 400 кардиоциклов (с 75-го до 474-й) на 15-, 30-и 60-й минутах ЭБС. Рассчитывали ЧСР (уд/мин), индекс напряжения (ИН) по Баевскому [3] при ширине класса гистограммы 7,8 мс:  $ИН = (50/7,8) \times (АМ_0/2 \times \Delta X \times М_0) \times 1000$ . Спектральный анализ проводили в диапазонах: HF

Курьянова Евгения Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и морфологии человека и животных. E-mail: fyzevk@rambler.ru  
Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и морфологии человека и животных. E-mail: physiology-agu@mail.ru

(0,9-3,0 Гц), LF (0,32-0,9 Гц), VLF (0,18-0,32 Гц). Определяли абсолютную мощность волн ( $mc^2$ ), рассчитывали индекс централизации:  $IC =$

$(LF+VLF)/HF$  [1]. Математическую обработку результатов проводили в программе Statistica 6.0. с применением t-теста Стьюдента.



**Рис. 1.** Изменения ЧСР и ИН (А), мощности волн спектра ВСР (Б) и IC (В) у самцов крыс разных типологических групп в ходе острого ЭБС.\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с исходным состоянием спокойного бодрствования

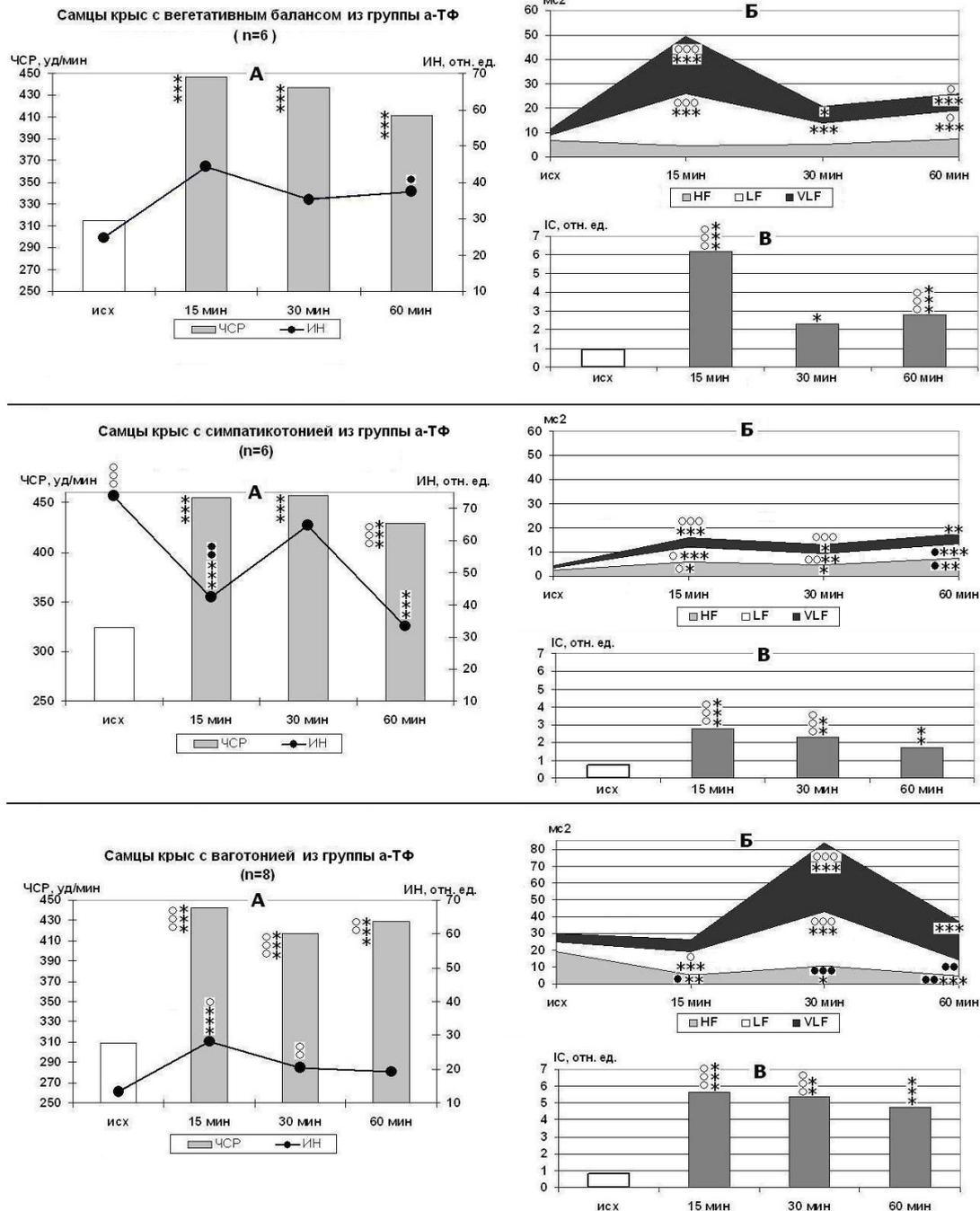
**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ ВСР у крыс в ходе ЭБС выполнен с учетом исходного состояния регуляторных механизмов. Среди контрольных крыс у особей со СВБ (тип вегетативный баланс) ЧСР на 15-й мин ЭБС повышалась в среднем 39% ( $p < 0,001$ ) и на последующих этапах оставалась выше 400 уд/мин (рис. 1). ИН также превышал исходный уровень в ходе всего стресса (на 79-43%,  $p < 0,001$  -  $p < 0,05$ ). Мощность волн HF снизилась к 30-й мин ( $p < 0,01$ ), а мощности LF ( $p < 0,05$ ) и VLF-волн ( $p < 0,001$ ) повысились. Изменения мощностей волн были весьма

умеренными, общая вариабельность оставалась в пределах исходных величин, IC умеренно повысился только к 30-й мин ЭБС ( $p < 0,001$ ). Такие изменения параметров ВСР позволили определить реакцию на стресс самцов крыс с вегетативным балансом как сбалансированную с умеренной централизацией управления.

У контрольных крыс с НМВ (тип симпатикотония) прирост ЧСР на 15-й мин ЭБС составил около 35% ( $p < 0,001$ ), но тахикардия у этих животных слабела к 60-й мин опыта (рис. 1). В начале стресса ИН резко повышался ( $p < 0,001$ ), то есть CP

становился еще более напряженным из-за снижения мощности VLF- ( $p < 0,001$ ) и LF-волн ( $p < 0,05$ ). Но к 60-й мин ЭБС затем высокая ригидность СР сменилась нарастанием variability во всех диапазонах спектра и снижением ИН ( $p < 0,01$ ). В наибольшей мере выросли LF- ( $p < 0,001$ ) и VLF-волны ( $p < 0,05$ ). Эти изменения ВСП свидетельствовали об активации всех уровней регуляции, в особенности стволовых центров, согласующих СР

с колебаниями артериального давления, а также о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания парасимпатических влияний. В целом, стресс-индуцированные изменения ВСП у крыс-симпатотоников имеют взрывной характер с резкими колебаниями активности уровней и каналов регуляции, формированием высокой централизации управления.



**Рис. 2.** Стресс-индуцированные изменения ЧСР и ИН (А), мощности волн спектра ВСП (Б) и IC (В) у самцов крыс с разными типами регуляции в группе α-ТФ. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с исходным состоянием спокойного бодрствования; ○, ○○, ○○○ – выше соответствующего контроля; ●, ●●, ●●● – ниже соответствующего контроля

У контрольных крыс с ВМВ (тип ваготония) максимальный рост ЧСР составил 27-28% от

исходной ( $p < 0,001$ ), но ЧСР не поднималась выше 400 уд/мин (рис. 1). ИН, будучи исходно низким,

повышался ( $p < 0,01$ ), но его абсолютные значения были значительно ниже, чем у крыс с другими типами ВСП. Мощность HF-волн оставалась высокой в первой половине ЭБС и снижалась только к 60-й мин ( $p < 0,05$ ) при одновременном усилении VLF- ( $p < 0,001$ ) и LF-волн ( $p < 0,01$ ), мощность которых достигала самых высоких значений среди всех типологических групп. Итак, крысам с ВМВ был свойственен замедленный тип реакции на стресс с постепенным ослаблением парасимпатических влияний и особенно сильным нарастанием активности стволового и надсегментарного уровней регуляции на завершающем этапе стресса.

У крыс, получавших  $\alpha$ -ТФ, в условиях острого стресса как и у контрольных животных повышалась ЧСР ( $p < 0,001$ ) и изменялись параметры ВСП (рис. 2). При этом у крыс со СМВ (тип вегетативный баланс) рост ЧСР на 35-39% ( $p < 0,001$ ) не был сопряжен с ростом ИН, так как уже с первых минут стресса произошло усиление волн LF (в 8,6 раза,  $p < 0,001$ ) и VLF (в 9,2 раза,  $p < 0,001$ ). Доминирование медленных волн в ходе ЭБС определило значительный рост IC ( $p < 0,001$ ). Такую реакцию на стресс у крыс с вегетативным балансом из группы  $\alpha$ -ТФ можно определить как взрывную из-за резкой активации структур центрального контура регуляции, которая сочеталась с относительным вегетативным равновесием на сегментарном уровне регуляции.

У крыс с НМВ (тип симпатикотония), получавших  $\alpha$ -ТФ, на 15-30-й мин ЭБС развивалась сильная тахикардия (до 35-40% от исходной ЧСР,  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Исходно высокий ИН резко снижался ( $p < 0,01$ ), в том числе по сравнению с показателями в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Снижение ИН было сопряжено с нарастанием мощности всех волн спектра ВСП: LF (в 6,9 раза,  $p < 0,001$ ) и VLF-волн (в 4,7 раза,  $p < 0,001$ ), HF (в 2,5 раза,  $p < 0,05$ ). IC повышался уже на 15-й мин и был выше исходного в ходе всего ЭБС ( $p < 0,001$ ), однако его значения не превышали 3 отн. ед., то есть были ниже, чем у крыс с другими типами регуляции, получавшими  $\alpha$ -ТФ. Поэтому, у крыс-симпатотоников из группы  $\alpha$ -ТФ реакция регуляторных систем на стресс может характеризоваться как сбалансированная с умеренным преобладанием активности структур центрального контура регуляции и депрессорных механизмов.

У особей с ВМВ (тип ваготония) на фоне  $\alpha$ -ТФ прирост ЧСР в начале стресса составил 43% ( $p < 0,001$ ), ЧСР превысила 400 уд/мин, что не было характерно для контрольных самцов аналогичной типологической группы (рис. 2). ИН вырос почти в 2 раза ( $p < 0,01$ ) на 15-ой мин ЭБС. На фоне  $\alpha$ -ТФ у крыс-ваготоников быстро, сильно и стойко снижалась мощность HF-волн ( $p < 0,001$ ), ускорялось нарастание мощности волн LF- и VLF-диапазонов ( $p < 0,001$ ). С 30-й мин. VLF- волны стали доминировать в спектре ВСП. IC на всех этапах ЭБС был очень высоким ( $p < 0,001$ ), в том числе в сравнении с контрольными самцами с ВМВ ( $p < 0,001$ ). Поэтому реакцию на стресс крыс-ваготоников, получавших

$\alpha$ -ТФ, можно определить как слабо замедленную по скорости формирования очень высокой централизации управления, но с выраженным усилением прессорных механизмов на сегментарном уровне регуляции. Вероятно, как и в контроле, сильная активация структур центрального контура регуляции направлена на обеспечение реализации прессорных реакций.

Итак, среди контрольных крыс (самцов) с исходным доминированием HF-волн в спектре ВСП выявлено 3 типа реакции на острый стресс в зависимости от исходного состояния регуляции СР: сбалансированный прессорно-депрессорный тип (у особей с вегетативным балансом), взрывной прессорно-депрессорный тип (у симпатотоников) и замедленный депрессорно-прессорный тип (у ваготоников). Эти типы реакции различаются по выраженности и стойкости тахикардии, изменениям ИН, скорости и степени снижения или повышения HF-волн, скорости и степени повышения VLF- и LF-волн и IC. Считается, что волны LF-диапазона сопряжены с активностью сосудодвигательного центра ствола мозга, поэтому их усиление в ходе стресса можно рассматривать как признак активации барорефлекса [3]. Происхождение VLF-волн в спектре ВСП ряд авторов связывает с эрготропных областей гипоталамуса, а также рассматривает их в качестве показателей уровня тревожности [1,11]. Известно, что гипоталамические и стволовые норадренергические нервные структуры с являются существенной частью центрального звена стресс-реализующей системы [9]. Ранее нами [8] выявлена связь VLF-волн с активностью катехоламинергических систем организма.

В отличие от контрольных животных, у крыс, получавших  $\alpha$ -ТФ, рост ИН практически не выражен, зато быстро и сильно повышается IC, что обусловлено усилением не только LF-волн, но VLF-волн, как было показано в наших более ранних исследованиях [6]. В настоящем исследовании установлено, что на фоне  $\alpha$ -ТФ наиболее быстрое повышение мощности медленных волн и IC происходит у особей с вегетативным балансом и симпатикотонией. При этом самое значительное и резкое усиление VLF и LF-волн характерно для особей с вегетативным балансом, а у симпатотоников изменения более умеренные. У ваготоников резко снижается мощность HF-волн уже вначале стресса, усиление медленных волн по сравнению с контролем ускоряется и приходится на 30-ю мин ЭБС. Судя по величине IC у крыс с вегетативным балансом и ваготонией степень централизации управления СР особенно высока, заметно ниже она у крыс-симпатотоников. Эти результаты свидетельствуют о модулирующем влиянии  $\alpha$ -ТФ на характер индивидуально-типологических реакций на острый стресс. Полагаем, что модулирующие эффекты  $\alpha$ -ТФ являются результатом как его прямого действия на морфофункциональное состояние нейроцитов гипоталамических ядер [10], так и опосредованного действия через метаболическую модуляцию периферического кровообращения [2].

**Выводы:**

1. У самцов нелинейных крыс контрольной группы выявлено 3 типа реакции на острый стресс в зависимости от исходного состояния регуляции СР: сбалансированный (у особей с вегетативным балансом), взрывной (у симпатотоников) и замедленный (у ваготоников).

2. На фоне введения  $\alpha$ -ТФ варианты реакции на острый стресс у крыс с аналогичными типами исходного состояния регуляции СР отличаются от контрольных и определены как: взрывной с резким повышением централизации управления, но с поддержанием вегетативного баланса на сегментарном уровне регуляции (у крыс вегетативным равновесием), сбалансированный с умеренным повышением централизации управления и умеренной активацией депрессорных механизмов регуляции (у крыс с симпатикотонией) и слабо замедленный с постепенным и мощным нарастанием централизации управления и быстрым усилением прессорных механизмов на сегментарном уровне регуляции (у крыс с ваготонией).

3.  $\alpha$ -ТФ оказывает модулирующее влияние на активность системных механизмов регуляции, что отражается на характере индивидуально-типологических реакций на острый стресс. Полученные экспериментальные данные еще раз подтверждают необходимость пристального внимания к приему антиоксидантных препаратов, назначение которых, вероятно, требует индивидуального подхода с учетом исходного состояния организма.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Айрапетянц, М.Г. Оценка использования аэкола в предотвращении психовегетативных нарушений / М.Г. Айрапетянц, Н.В. Хаспекова // Журнал высш. Нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 2000. Т.50, №1. С. 142-145.
2. Аккизов, А.Ю. Действие природных и синтетических антиоксидантов на периферическое кровообращение человека: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук / Аккизов Азамат Юсуфович. – Майкоп, 2008. 23 с.
3. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. 2001. №24. С. 1-23.
4. Колосова, Н.Г. Разнонаправленное влияние антиоксидантов на тревожность крыс Вистар и OXYS / Н.Г. Колосова, Н.А. Трофимова, А.Ж. Фурсова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2006. Т.141, №6. С. 685-688.
5. Курьянова, Е.В. К вопросу о применении спектральных и статистических параметров variability сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте // Бюлл. СО РАМН. 2009. Т. 140, №6. С. 30-37.
6. Курьянова, Е.В. Влияние  $\alpha$ -токоферола на регуляцию сердечного ритма нелинейных крыс в условиях острого стресса // Известия Самарского научного центра РАН. 2010. Т. 12, №1(8). С. 2068-2072.
7. Курьянова, Е.В. Особенности типов регуляции сердечного ритма нелинейных крыс при длительном приеме  $\alpha$ -токоферола // Известия Самарского научного центра РАН. 2011. Т. 13, №1(7). С. 1729-1733.
8. Курьянова, Е.В. Влияние центральных нейромедиаторных процессов на variability сердечного ритма нелинейных крыс в покое и в условиях острого стресса: к вопросу о природе очень медленноволновой компоненты спектра / Е.В. Курьянова, Д.Л. Теплый // Бюллетень эксп. биол. и медицины. 2010. Т. 149, № 1. С. 14-17.
9. Пиенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии. Под ред. Б.Б. Мороза. – М., 2001. 424 с.
10. Теплый, Д.Л. Нейрофизиологические эффекты витамина Е. – Астрахань, ООО «ЛЕОН», 2008. 310 с.
11. Соловьева, А.Д. Методы исследования вегетативной нервной системы / А.Д. Соловьева, А.Б. Данилов, Н.Б. Хаспекова // В кн. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. С. 44-102.
12. Azzi, A. Molecular mechanism of alpha-tocopherol action // Free Radic. Biol. Med. 2007. V. 43, N.1. P. 16-21.

## FEATURES OF TYPES OF REACTION TO THE SHARP STRESS ON PARAMETERS OF VARIABILITY OF THE WARM RHYTHM AT NONLINEAR RATS AGAINST RECEPTION ALPHA TOCOPHEROL

© 2012 E.V. Kuryanova, D.L. Tepliy

Astrakhan State University

At nonlinear rats (males) with initial domination of HF waves in a range of VSR 3 types of reaction to a sharp stress depending on initial option of regulation of SR are revealed: balanced (at individuals with vegetative balance), explosive (at simpatototnik) and slowed down (at vagototnik) which differ on expressiveness and firmness of tachycardia, change of an index of tension, speed and extent of change of capacity of HF-, VLF-, LF waves and an index of centralization (IC). Against  $\alpha$ -токофелола (10 mg/kg of weight of a body) at rats vegetative balance develop explosive type of reaction with sharp increase of centralization of management, at simpatikototnik – the balanced type with moderate increase of centralization of management, at vagototnik – poorly slowed down type with gradual and powerful increase of centralization of management. Therefore,  $\alpha$ -токоферол modulates nature of individual and typological reactions of regulatory systems on a sharp stress.

Key words: *alpha tocopherol, variability of a warm rhythm, sharp stress, reaction types*

*Evgeniya Kuryanova, Candidate of Biology, Associate Professor at the Department of Human and Animals Physiology and Morphology. E-mail: fyzevk@rambler.ru; David Tepliy, Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Human and Animals Physiology and Morphology. E-mail: physiology-agu@mail.ru*