

УДК 612.172.2

ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР У КРЫС

© 2015 Е.В. Курьянова, Ю.Д. Жукова, А.В. Трясучев, В.О. Ступин

Астраханский государственный университет

Статья поступила в редакцию 16.10.2015

Симуляция центральной серотонинергической системы (СЦСС) введением 5-гидрокситриптофана (50 мг/кг м.т.) в сочетании с флуоксетином (3 мг/кг м.т.) вызывает резкое снижение мощности всех волн variability сердечного ритма (ВСР) и рост частоты сердцебиений у крыс. Реакция на СЦСС может быть максимальной или умеренной, но в обоих вариантах носит выраженный симпатомиметический характер. Блокада центральной серотонинергической системы (БЦСС) с помощью кетансерина и гранисетрона (по 0,1 мг/кг м.т.) у 60% животных также угнетает волны спектра ВСР, но в меньшей мере, нежели СЦСС. БЦСС способствует непродолжительному повышению мощности HF и VLF-волн у 40% крыс. Предполагается, что центральных серотонинергические структуры участвуют в модуляции мощности волн ВСР, особенно HF, преимущественно в направлении их угнетения.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, спектральный анализ, стимуляция, блокада, центральная серотонинергическая система, 5-гидрокситриптофан, флуоксетин, кетансерин, гранисетрон*

Одной из острых проблем современного общества являются депрессивные состояния, которые обусловлены дисбалансом нейромедиаторов в ЦНС (норадреналина, серотонина и др.). Для лечения применяются средства, стимулирующие и нормализующие работу нейромедиаторных систем [2, 8]. Однако нередко имеет место недостаточный контроль за психологическим состоянием и работой основных физиологических систем организма пациентов. Для оценки активности регуляторных систем, влияющих на работу сердца, часто применяются методы анализа variability сердечного ритма (ВСР) [1], однако данных о влиянии серотонинергической системы на ВСР в доступной литературе крайне мало [6].

Цель работы: анализ эффектов стимуляции и блокады центральных серотонинергических структур на волновые характеристики ВСР в эксперименте на нелинейных крысах.

Материал и методы исследования. Эксперименты проведены на самцах нелинейных крыс 3,5-4 месячного возраста при соблюдении «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755). Стимуляцию центральной

серотонинергической системы (СЦСС) моделировали введением 5-гидрокси-L-триптофана (5-НТР, 50 мг/кг м.т.) в сочетании с флуоксетином (ФЛС, 3 мг/кг м.т.) [3, 8]. Блокаду центральной серотонинергической системы (БЦСС) создавали с помощью кетансерина – блокатора 5-НТ_{2A/2C}-рецепторов (0,1 мг/кг м.т.) в сочетании с гранисетроном – блокатором 5-НТ₃-рецепторов (0,1 мг/кг м.т.) [6, 7]. Все препараты производства «Sigma» (Германия) вводились внутривентриально в течение 3 дней в утренние часы. Контрольные животные получали физиологический раствор из расчета 0,1 мл/100 г м.т. в том же режиме, что опытные – препараты.

ЭКГ регистрировали у бодрствующих крыс на аппаратно-программном комплексе «Варикард» («Рамена», Россия) [4, 5]. Данные обрабатывали в программе «ИСКИМ 6» («Рамена», Россия) на отрезках ЭКГ из 350 интервалов R-R. Рассчитывали ЧСР, индекс напряжения на основе формулы Баевского [1] при ширине класса гистограммы 7,8 мс: $ИН = (50/7,8) * (АМ_0 / (2 * М_0 * \Delta X)) * 1000$; абсолютную мощность волн в диапазонах: HF (0,9 – 3,5 Гц), LF (0,32 – 0,9 Гц), VLF (0,17 – 0,32 Гц), относительную мощность волн, индекс централизации IC ($IC = (LF + VLF) / HF$). ВСР анализировали до начала введения, через 1,5 ч после последнего введения стимуляторов серотонинергической системы и через 1 ч после последнего введения блокаторов серотониновых рецепторов, с учетом данных [3, 6, 7]. В таблицах представлены показатели ВСР, рассчитанные на отрезках в начале первой (1) и в конце последней (2) записи ЭКГ, сделанных после введения препаратов. Интервал между анализируемыми отрезками составлял около 10 мин. Математическую обработку результатов проводили в

Курьянова Евгения Владимировна, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины. E-mail: fyzevk@rambler.ru

Жукова Юлия Дмитриевна, младший научный сотрудник. E-mail: iuliya.zhukova@mail.ru

Трясучев Андрей Валерьевич, аспирант

Ступин Виктор Олегович, магистрант

программе Statistica 6.0. с применением t-теста Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Первичный анализ результатов показал, что воздействия на центральную серотонинергическую систему вызывают у крыс весьма значительные изменения ЧСР и ВСР преимущественно симпатомиметического характера. Вместе с тем, степень их выраженности была различной. Поэтому с применением ранжирования данных в пределах каждой экспериментальной группы выделены подгруппы животных, давших на введение соответствующих препаратов наибольшее изменение мощности волн (данные табл. 1) и давших умеренное и слабое изменение мощности волн ВСР (данные табл. 2). Максимальная реакция на СЦСС отмечена у 13 крыс, на БЦСС – у 11 крыс. Умеренные изменения ЧСР и мощности волн на фоне СЦСС выявлены у 5 и на фоне БЦСС – у 7 особей.

Согласно полученным данным (табл. 1), максимальная реакция на СЦСС проявилась в резком и стойком повышении ЧСР (на 42-37%, $p < 0,001$) и индекса напряжения (ИН, в 12,4 - 8 раз, $p < 0,001$) в сравнении со значениями показателей до начала введения стимуляторов обмена серо-

тонина. Столь резкое повышение ИН определялось падением мощности всех волн ВСР: HF и LF – в 21 раз, VLF – в 29 раз ($p < 0,001$) по сравнению с исходными. При этом абсолютные величины мощностей волн в каждом диапазоне опустились до уровня ниже $0,5 \text{ мс}^2$. Снижение мощности волн ВСР было стойким. В течение периода наблюдений наиболее слабыми оставались HF-волны, в то время как медленные волны немного усилились к концу второй записи ЭКГ. В структуре спектра ВСР изменения оказались незначительными. IC в начале проявил тенденцию к снижению, но затем его значения достигли исходных величин. Иными словами, стимуляция серотониновой системы способна провоцировать резкое и стойкое снижение вариабельности кардиоинтервалов во всех спектральных диапазонах, причем в большей мере HF-волн, в сравнении с медленными волнами. Максимальная реакция на БЦСС через 1 ч после введения блокаторов также заключалась в росте ЧСР (на 37,3%, $p < 0,001$) и снижении мощности волн ВСР: HF – в 6,3 раза, LF – в 5,5 раз и VLF – в 9 раз ($p < 0,001$) (табл. 1). То есть наблюдались изменения ВСР, аналогичные тем, что обнаружены при СЦСС, но менее выраженные, поскольку мощность волн, несмотря на ослабление, все же оставалась в пределах 1-5 мс^2 .

Таблица 1. Изменения ВСР у крыс, дающих максимальную реакцию на СЦСС и БЦСС ($M \pm m$)

	Группы (n)	До введения	После введения 1	После введения 2
ЧСР, уд/мин	К (15)	302,5±3,7	301,5±7,5	319,3±7,7
	СЦСС (13)	294,2±4,7	418,8±6,9 ^{***, ^^^}	402,8±8,4 ^{***, ^^^}
	БЦСС (11)	257,6±4,6	338,4±18,7 ^{***}	281,5±9,8
ИН, отн.ед.	К (15)	22,3±2,6	36,3±9,3	43,2±5,1
	СЦСС (13)	28,6±3,6	356,2±31,8 ^{***, ^^^}	226,0±29,9 ^{***, ^^^}
	БЦСС (11)	21,7±4,1	102,0±14,6 ^{***, ^^^}	34,4±3,8 [*]
HF, мс^2	К (15)	7,8±1,5	12,5±4,8	8,9±1,2
	СЦСС (13)	8,4±1,6	0,4±0,06 ^{***, ^^^}	0,4±0,06 ^{***, ^^^}
	БЦСС (11)	10,2±1,7	1,6±0,13 ^{***, ^^^}	2,0±0,26 ^{***, ^^^}
LF, мс^2	К (15)	7,7±1,9	5,2±0,9	3,7±0,8
	СЦСС (13)	4,3±0,7	0,2±0,06 ^{***, ^^^}	0,3±0,06 ^{***, ^^^}
	БЦСС (11)	10,6±2,4	1,9±0,4 ^{***}	7,2±2,1
VLF, мс^2	К (15)	5,4±1,1	2,5±0,9	3,9±1,2
	СЦСС (13)	4,9±1,1	0,17±0,06 ^{***, ^^^}	0,3±0,07 ^{***, ^^^}
	БЦСС (11)	9,9±1,9	1,1±0,27 ^{***, ^}	4,1±1,1 [*]
HF%	К (15)	37,3±3,5	61,8±5,5 ^{***}	54,0±4,2 ^{**}
	СЦСС (13)	46,7±3,4	58,8±4,0	50,1±5,1
	БЦСС (11)	38,8±3,9	46,8±4,3	35,5±6,5 [^]
LF%	К (15)	36,8±4,5	26,7±3,7	22,4±1,2 ^{**}
	СЦСС (13)	26,3±2,2	23,6±2,9	28,4±4,0
	БЦСС (11)	31,5±2,8	33,2±3,3	35,7±4,2
VLF%	К (15)	25,8±2,8	12,4±1,9 ^{***}	23,7±1,9
	СЦСС (13)	26,9±2,7	17,5±2,6	21,4±3,3
	БЦСС (11)	29,6±2,7	19,8±1,4	28,6±3,1
IC, отн.ед.	К (15)	1,8±0,4	0,7±0,2 [*]	0,85±0,5
	СЦСС (13)	1,4±0,2	0,87±0,14	1,4±0,26
	БЦСС (11)	2,2±0,4	1,5±0,25 [^]	4,2±0,8 ^{*, ^^^}

Примечание: здесь и далее - К – контроль (введение физиологического раствора), *, **, *** - $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ - по сравнению с состоянием до введения препаратов; ^, ^^, ^^^ - $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ - по сравнению контролем

У крыс с БЦСС уже через 10 мин от начала регистрации ЭКГ можно было наблюдать нормализацию ЧСР, приближение значений мощности LF и VLF-волн к исходным и (или) контрольным цифрам. Стабильно низкой оставалась мощность HF-волн ($p < 0,001$), что определяло высокие значения IC ($p < 0,05$). Следовательно, блокада центральных серотониновых рецепторов также может вызывать ослабление variability кардиоинтервалов, но менее выраженное и стойкое в сравнении эффектами СЦСС. Тем не менее, и в этом случае наиболее стойкое падение variability CP наблюдается в HF-диапазоне.

Как видно из табл. 2, умеренная реакция на СЦСС заключалась в повышении ЧСР в среднем на 30% от исходной ($p < 0,001$), а ИН - в 3,3-4,4 раза

($p < 0,001$). Мощности всех волн ВСР снизилась, но не столько резко, как при первом варианте реакции: HF в 5,3-6,9 раза, LF – в 2-3,7 раза и VLF – в 2,2-3,8 раза ($p < 0,001$). Абсолютные мощности волн находились на уровне 1,5-5 mc^2 , но снижение мощности волн ВСР было прогрессивным, и к концу второй записи ЭКГ волны ВСР стали еще слабее, чем в начале регистрации. IC увеличился ($p < 0,001$) из-за сильного падения мощности HF-волн. Иными словами, у почти 60% обследованных крыс блокада серотониновых рецепторов привела, пусть и к менее выраженному, но статистически значимому снижению variability кардиоинтервалов во всех спектральных диапазонах, в том числе к значительному и стойкому угнетению HF-волн и повышению централизации управления CP, как и при СЦСС.

Таблица 2. Изменения ВСР у крыс, дающих умеренную или слабую реакцию на СЦСС и БЦСС ($M \pm m$)

	Группы (n)	До введения	После введения 1	После введения 2
ЧСР, уд/мин	К (15)	302,5±3,7	301,5±7,5	319,3±7,7
	СЦСС (5)	292,0±4,1	381,8±8,8 *** , ^^^	382,0±9,1 *** , ^^^
	БЦСС (7)	279,0±6,1	336,1±11,3 ***	290,1±10,1
ИН, отн.ед.	К (15)	22,3±2,6	36,3±9,3	43,2±5,1
	СЦСС (5)	21,8±2,0	72,8±7,2 *** , ^	96,1±9,5 *** , ^^^
	БЦСС (7)	27,7±2,1	25,5±5,2	19,2±1,7 ** , ^^^
HF, mc^2	К (15)	7,8±1,5	12,5±4,8	8,9±1,2
	СЦСС (5)	13,9±2,7	2,6±0,4 *** , ^^^	2,0±0,3 *** , ^
	БЦСС (7)	8,5±1,5	13,6±1,0 *	7,9±0,8
LF, mc^2	К (15)	7,7±1,9	5,2±0,9	3,7±0,8
	СЦСС (5)	6,2±0,8	3,1±0,5 *	1,7±0,3 ***
	БЦСС (7)	7,1±1,1	7,8±0,6	7,5±1,9
VLF, mc^2	К (15)	5,4±1,1	2,5±0,9	3,9±1,2
	СЦСС (5)	5,7±0,6	2,6±0,4 **	1,5±0,2 *** , ^
	БЦСС (7)	3,8±0,5	5,2±0,8	5,0±1,2
HF%	К (15)	37,3±3,5	61,8±5,5 ***	54,0±4,2 **
	СЦСС (5)	46,3±3,4	30,7±3,2 *	42,4±1,9
	БЦСС (7)	44,2±4,8	51,0±3,2	45,5±4,1
LF%	К (15)	36,8±4,5	26,7±3,7	22,4±1,2 **
	СЦСС (5)	25,9±1,4	34,1±3,9	28,5±1,9
	БЦСС (7)	34,9±3,1	29,1±0,5	31,2±2,7
VLF%	К (15)	25,8±2,8	12,4±1,9 ***	23,7±1,9
	СЦСС (5)	27,6±2,7	35,2±5,3	29,1±2,3
	БЦСС (7)	20,8±2,5	19,8±3,5	23,3±1,7
IC, отн.ед.	К (15)	1,8±0,4	0,7±0,2 *	0,85±0,5
	СЦСС (5)	1,5±0,3	2,9±0,3 *	1,5±0,1
	БЦСС (7)	1,7±0,2	1,0±0,1	1,4±0,3

Умеренная реакция на БЦСС также проявилась в повышении ЧСР (на 20%, $p < 0,001$) (табл. 2). Однако variability кардиоинтервалов при этом выросла, преимущественно в HF и VLF-диапазонах (в 1,6 и 1,4 раза соответственно, $p < 0,05$). Уже через 10 мин от начала регистрации ЭКГ ЧСР и мощность волн ВСР вернулись к исходным значениям. Следовательно, у части животных (около 40%) изменения ВСР при введении блокаторов серотониновых рецепторов противоположны тем, что развивались на фоне СЦСС.

Причем изменения нестойкие и показатели быстро возвращались к исходным и (или) контрольным значениям.

В качестве обсуждения результатов, отмечаем, что серотонин в ЦНС выполняет разнообразные функции, в том числе продлевает состояние активного бодрствования, оптимизирует поведение, снижает чувство тревоги в новой обстановке и в ситуации стресса. Угнетение серотонинергической системы может приводить к усилению агрессивности и др. [2, 6, 7]. Кроме того,

серотонинергическая система имеет периферическое звено, и рассматривается как отдел вегетативной нервной системы [6], эффекты которого могут быть синергичны эффектам симпатического отдела. Резко выраженный рост ЧСР и падение мощности волн ВСР при стимуляции серотонинергической системы в нашем опыте могли стать результатом проявления синергизма симпатических и серотонинергических влияний на уровне миокарда. Кроме того, можно предположить, что на уровне ствола мозга серотонинергические структуры могут модулировать активность стволовых центров, отвечающих за регуляцию кровообращения и дыхания, что отражается на волновых характеристиках ВСР.

Выводы:

1. СЦСС способна вызвать значительный и стойкий рост ЧСР и ИН при многократном ослаблении мощности волн всех спектральных диапазонов ВСР, при этом в значительной мере угнетаются волны HF-диапазона, то есть тормозится активность автономного контура регуляции.

2. Среди крыс встречаются особи, дающие на СЦСС как максимальную, так и умеренную реакцию, но в обоих вариантах изменения показателей ВСР являются однонаправленными и имеют стойкий симпатомиметический характер.

3. БЦСС у 60% крыс индуцирует рост ЧСР и падение мощности волн ВСР, в том числе HF, но в меньшей мере в сравнении с эффектами стимуляции.

4. БЦСС у части животных (около 40%) может вызвать наряду с ростом ЧСР непродолжительное усиление мощности HF и VLF-волн спектра ВСР

5. Результаты работы свидетельствуют о том, что центральные серотонинергические регуляторные механизмы способны оказывать угнетающее влияние на вариабельность сердечного ритма, как в диапазонах LF и VLF, так и HF, причем в отношении последних проявляется более стойкий и выраженный эффект, что можно

расценивать в качестве неблагоприятных изменений в регуляции деятельности сердца.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 14-04-00912)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Баевский, Р.М.* Анализ вариабельности 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.
2. *Белова, Е.И.* Основы нейрофармакологии. – М., 2006. 176 с.
3. *Золотухин, М.М.* Эффекты триптофана, вводимого в темновую фазу, на содержание метаболитов гидроксидлазного пути обмена триптофана в плазме крови и в головном мозге крыс / *М.М. Золотухин, Е.М. Дорошенко, В.Ю. Смирнов* // Журнал Гродненского ГМУ. 2008. №3. С. 57-61.
4. *Курьянова, Е.В.* К вопросу о применении спектральных и статистических параметров вариабельности сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте // Бюлл. СО РАМН. 2009. Т.140, №6. С. 30-37.
5. *Курьянова, Е.В.* Особенности изменений вариабельности сердечного ритма при блокаде и стимуляции холинергических структур у крыс / *Е.В. Курьянова, Ю.Д. Жукова, Н.А. Горст* // Изв. Самарского научного центра РАН. 2014. Т.16, №5(4). С. 1224-1228.
6. *Лычкова, А.Э.* Серотонинергическая регуляция сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. – М.: Изд. РАМН, 2012. 488 с.
7. *Федотова, Ю.О.* Поведенческие эффекты кетансерина у пренатально стрессированных самок крыс / *Ю.О. Федотова, С.Г. Пивина, Н.Э. Ордян* // Эксперимент. и клинич. фармакология. 2012. Т.75, №1. – С. 12-15.
8. *Хейфец, И.А.* Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах / *И.А. Хейфец, Ю.Л. Дугина, Т.А. Воронина* и др. // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. 2007. Т.143, №5. С. 535-537.

CHANGES OF HEART RATE VARIABILITY AT THE STIMULATION AND BLOCKADE OF CENTRAL SEROTONINERGIC STRUCTURES IN RATS

© 2015 E.V.Kuryanova, Yu.D. Zhukova, A.V. Tryasuchev, V.O. Stupin
Astrakhan State University

Simulation of central serotonergic system (SCSS) (5-hydroxy-L-tryptophan, 50 mg / kg b.w. in a combination with fluoxetine, 3 mg / kg b.w.) sharply reduces of all waves capacities of heart rate variability (HRV) and increases heart frequency at rats. The reaction on SCSS can be maximal or moderate, but in both variants carries expressed sympathomimetic character. Blockade of central serotonergic system (BCSS) (ketanserine and granisetron, on 0,1 mg / kg b.w.) at 60 % animals also oppresses the waves of spectrum HRV, but in a smaller measure, than SCSS. BCSS causes short increase of capacity HF and VLF-waves in 40 % of rats. It is supposed, that central serotonergic structures participate in modulation of waves of HRV, is especial HF, mainly in a direction of their decrease.

Key words: *heart rate variability, spectral analysis, stimulation, blockade, central serotonergic system, 5-hydroxy-L-tryptophan, fluoxetine, ketanserine, granisetron*

Evgeniya Kuryanova, Doctor of Biology, Professor at the Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine Department. E-mail: fyzevk@rambler.ru; Yuliya Zhukova, Minor Research Fellow. E-mail: iuliya.zhukova@mail.ru; Andrey Tryasuchev, Post-graduate Student; Victor Stupin, Magistrate