

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный университет»

На правах рукописи

Ступин

Ступин Виктор Олегович

**РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ
СИСТЕМ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НЕЛИНЕЙНЫХ
КРЫС**

1.5.5. – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент

Курьянова Евгения Владимировна

Астрахань – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Современные представления о механизмах ВСП	14
1.2. Представления о формировании ВСП в состоянии бодрствования и при различных воздействиях	20
1.3. Серотонинергическая система и ее роль в регуляции функций	27
1.4. Дофаминергическая система и ее роль в регуляции функций	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика экспериментов	36
2.2.1. Активация и блокада периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов	38
2.2.2. Активация и блокада центральных серотонинергических и дофаминергических нейромедиаторных систем	40
2.2.3. Комбинация воздействий на центральные и периферические серотонинергические и дофаминергические нейромедиаторных процессы	41
2.2.4. Воздействия на периферические холино- и адренорецепторы	42
2.3. Методика регистрации ЭКГ у крыс	45
2.4. Анализ вариабельности сердечного ритма у крыс	45
2.5. Статистическая обработка данных	47
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СЕРТОНИНОВЫХ И ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС	48
3.1. Изменения ВСП при введении серотонина и дофамина	48
3.2. Изменения ВСП при стимуляции и блокаде серотониновых и дофаминовых рецепторов	51
3.3. Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов в пробах с введением гексаметония и атропина	56
3.4. Особенности ВСП у крыс со стимуляцией серотониновых и дофаминовых рецепторов в пробах с введением анаприлина	61
3.5. Изменения ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов при переходе в наркозный сон	64
3.6. Стресс-индуцированные изменения ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов	69
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ	75

СОСТОЯНИЯХ, БЛОКАДЕ И СТИМУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

4.1.	Влияние стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы на ВСП	75
4.2.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой центральной серотонинергической системы в пробах с введением гексаметония и атропина	75
4.3.	Влияние стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы на ВСП при блокаде β -адренорецепторов	82
4.4.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой центральной серотонинергической системы в пробах с введением ВСП и серотонина	84
4.5.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой серотонинергической системы при переходе в наркозный сон	87
4.6.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой серотонинергической системы в условиях острого стресса	90
	ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ, БЛОКАДЕ И СТИМУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ	95
5.1.	Влияние стимуляции и блокады центральной дофаминергической системы на ВСП крыс	95
5.2.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой центральной дофаминергической системы в пробах с введением гексаметония и атропина	98
5.3.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией центральной дофаминергической системы при блокаде β -адренорецепторов	102
5.4.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой центральной дофаминергической системы в пробах с введением БДР и дофамина	104
5.5.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы при переходе в наркозный сон	107
5.6.	Особенности ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы в условиях острого стресса	110
	ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	115
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
	ВЫВОДЫ	142
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМо – амплитуда моды

АР – адренорецепторы

АХ – ацетилхолин

БДР – блокада дофаминовых рецепторов

БДФС – блокада дофаминергической системы

БСРС – блокада серотонинергической системы

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДФС – дофаминергическая система

ИН – индекс напряжения

Мо – мода

М-ХР – мускариновые холинорецепторы

НАС – норадренергическая система

Н-ХР – никотиновые холинорецепторы

СДФС – стимуляция дофаминергической системы

СРС – серотонинергическая система

ССРС – стимуляция серотонинергической системы

ХР – холинорецепторы

ЧСС – частота сердечных сокращений

HF – мощность спектра высокочастотных волн

IC – индекс централизации

LF – мощность спектра низкочастотных волн

ИН – индекс напряжения

β -АР – β -адренорецепторы

SDNN – стандартное отклонение всех кардиоинтервалов от среднего значения

RMSSD – корень из среднего квадрата разности значений соседних кардиоинтервалов

VLF – мощность спектра очень низкочастотных волн

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Одной из важных научных проблем фундаментальной физиологии и кардиологии остается изучение физиологических механизмов, лежащих в основе формирования вариабельности сердечного ритма (ВСР). Значимость таких исследований определяется широким использованием методов анализа ВСР в экспериментальной и клинической практике, что само по себе определяет высокие требования к диагностической и прогностической эффективности методов анализа. В последние десятилетия установлено, что регуляция висцеральных функций осуществляется не только симпатическими и парасимпатическими механизмами, существенную роль играют и другие нейромедиаторные системы. Обнаружены рецепторы к серотонину и дофамину на клетках миокарда и стенки сосудов, на терминалях холинергических, норадренергических и других нервных волокон, в нервных центрах, регулирующих работу сердца и другие висцеральные функции (Brattelid T. et al., 2004; Jordan D., 2004; Сутягин П.В., 2010; Лычкова А.Э., 2012; Билалова Г.А. и соавт., 2013; Нигматуллина Р.Р. и соавт., 2014; Надеев А.Д. и соавт., 2014; Свешников Д.С. и соавт., 2016; Kaya D. et al., 2003; Feuerstein T.J., 2008; Alcantara-Vazquez O. et al., 2013; Kirilly E. et al., 2015; Garcia-Pedraza J.A. et al., 2018). Эти многочисленные факты дали основание полагать, что серотонин- и дофаминергические механизмы способны вносить вклад в формирование вариабельности кардиоинтервалов. Однако работ, посвященных детальному анализу показателей ВСР при воздействии на центральный и периферический отделы серотонин- и дофаминергической систем (СРС и ДФС) недостаточно.

Степень научной разработанности темы. Изучение механизмов формирования ВСР началось сразу после открытия этого явления Галлером в 1760 г. (Haller A., 1760). Вклад в развитие представлений о вариабельности сердечного ритма рос по мере развития научно-технического прогресса. В СССР анализ ВСР начал активно развиваться в начале 60-х годов (Жемайтис Д.И., 1965; Парин В.В. и соавт., 1967; Клецкий С.З., 1981 и др.), при этом метод не утратил актуальности до нашего времени (Сальников Е.В., 2008; Алипов Н.Н., 2009; Фатеев М.М. и соавт., 2011; Курьянова Е.В., 2011;

Баевский Р.М. и соавт., 2017). Стандарты ВСП были утверждены в 1996 г. Европейским кардиологическим обществом и Североамериканским обществом стимуляции и электрофизиологии. При анализе параметров ВСП принято использовать двухконтурную модель регуляции сердечного ритма, предложенную Баевским Р.М. (Баевский Р.М. и соавт., 2001). Тем не менее, важно отметить, что широкое применение евро-американских стандартов, а так же имеющихся на сегодня представлений о ВСП пока не привело к исчерпывающим точным интерпретациям показателей ВСП. Это может быть связано с ограничением альтернативных подходов к пониманию и оценке данного явления и очевидной необходимостью дополнения и уточнения имеющихся представлений.

В последнее время развивается идея о том, что, центральные нейромедиаторные системы, в частности, серотонинергическая и дофаминергическая могут существенно влиять на работу сердечно-сосудистой системы. Серотонин, как нейротрансмиттер обладает центральным, а нейрогормон – периферическим эффектами (Ramage A.G., 1990; Jordan D., 2004; Ахметзянов В.Ф. и др., 2006, Белова Е.И., 2006; Левин Я.И., 2008; Михайлова С.Д. и соавт., 2009; Kirilly E. et al., 2015). На сердце серотонин оказывает влияние двумя основными путями: связываясь с рецепторами, находящимися непосредственно на сарколемме или других органеллах клеток миокарда – прямой эффект, либо, регулируя активность симпатического или парасимпатического канала регуляции. Эффекты серотонина на миокард крыс реализуются через 5-HT₂- и 5-HT₄-рецепторы, оба типа рецепторов функционируют в миокарде крыс с новорождения до взрослого половозрелого периода (Кирилова В.В., 2009; Якупова А.Ф., 2011; Садыкова Д.И. и соавт., 2015). Высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, иннервирующих сердце, может регулироваться через связывание серотонина со специфическими рецепторами на пресинаптической мембране симпатических нейронов (Садыкова Д.И. и соавт., 2015), или на терминалях парасимпатических нервных волокон.

Рецепторы к дофамину существуют не только в ЦНС, но и в сердце, аорте и других кровеносных сосудах. D_{1,2}-подобные рецепторы, расположенные в гладкой мускулатуре, влияют на тонус сосудов (Cavallotti C. et al., 2010). Через рецепторы в эндокарде, миокарде и эпикарде: дофамин способен вызывать усиление сокращений желудочков (Казанчикова Л.М. и соавт., 2011). Галоперидол – блокатор D₂₋₄-рецепторов влияет на сократимость миокарда у половозрелых крыс уже с 1 минуты после введения (Билалова Г.А. и соавт., 2020; Доценко А.В. и соавт., 2020). Повышение ЧСС и артериального давления у крыс происходит в результате стимуляции нигростриатальной системы глутаматом (Lin M.T. et al., 1994), электрической стимуляции черной субстанции (Anguán L., 1989), а так же мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических систем покрывки головного мозга (Cornish J.L. et al., 1994, 1995, 1997; Buuse M. et al., 2007). Дофамин, вводимый интрацеребровентрикулярно, вызывает дозозависимое повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений (Day M.D. et al., 1976).

Таким образом, рецепторы к серотонину и дофамину на эндотелии кровеносных сосудов, кардиомиоцитах и на терминалях холинергических, норадренергических нервных волокон, влияют работу сердечно-сосудистой системы. Исследования как отечественных, так и зарубежных ученых, свидетельствуют об изменении ЧСС, артериального давления, тонуса сосудов после введения моноаминов или их аналогов, в некоторых работах рассматриваются изменения ВСР, но комплексные исследования до сих пор отсутствуют. Это определило выбор темы, цели, задач и методов научного исследования, обосновывает его теоретическую и практическую значимость.

Цель исследования: изучить изменения показателей variability сердечного ритма (ВСР) нелинейных крыс при введении веществ, повышающих и понижающих активность центральных и периферических серотонинергических и дофаминергических механизмов регуляции.

Задачи исследования:

1. Выявить характерные изменения ЧСС и параметров ВСП при стимуляции и блокаде периферических рецепторов к серотонину и дофамину у крыс в состоянии спокойного бодрствования.

2. Изучить особенности изменения ВСП при блокаде Н-, М-холинорецепторов и β -адренорецепторов, в состоянии наркозного сна, острого стресса на фоне стимуляции и блокады периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов.

3. Выявить характерные изменения параметров ВСП в результате стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы в состоянии спокойного бодрствования, наркозного сна и острого стресса.

4. Определить особенности изменений ВСП при блокаде Н- и М-холинорецепторов, β -адренорецепторов, блокаде и стимуляции периферических серотониновых рецепторов на фоне воздействий на центральную серотонинергическую систему.

5. Изучить изменения параметров ВСП при стимуляции и блокаде центральной дофаминергической системы в состоянии спокойного бодрствования, наркозного сна и острого стресса.

6. Выявить особенности изменений ВСП при блокаде Н- и М-холинорецепторов, β -адренорецепторов, блокаде и стимуляции периферических дофаминовых рецепторов на фоне воздействий на центральную дофаминергическую систему.

7. Установить закономерности изменений ВСП при стимуляции и блокаде центральных и периферических серотонинергических и дофаминергических механизмов, дать оценку их роли в формировании ВСП.

Научная новизна исследования. Научная новизна работы заключается в формировании представлений о закономерностях изменений показателей ВСП при стимуляции и блокаде серотонинергических и дофаминергических механизмов регуляции периферического и центрального уровней.

Впервые показан четкий антагонизм эффектов на ВСП блокады периферических серотониновых 5-HT-рецепторов (снижение ЧСС и повышение мощности HF-волн) и дофаминовых D_2 -рецепторов (рост ЧСС и

повышение LF и VLF-волн). Доказано модулирующее действие стимуляции и блокады периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов на эффекты блокаторов холино- и адренорецепторов, наркоза и острого стресса в отношении ВСР. Во всех сериях на фоне серотонина и блокады D₂-рецепторов формируется менее переменный ритм, на фоне дофамина и блокады 5-HT-рецепторов – более переменный ритм сердца.

Впервые сопоставлены изменения ВСР в условиях идентичных экспериментальных воздействий на центральную серотонинергическую и дофаминергическую системы. Выявлено резкое снижение переменности ритма при стимуляции и формирование достаточно переменного ритма при блокаде серотонинергической системы, значительное повышение переменности в VLF- и LF –диапазонах при стимуляции и снижении переменности в VLF-диапазоне при блокаде дофаминергической системы.

В условиях комбинированных проб впервые показано, что воздействия на периферические 5-HT-рецепторы лишь частично компенсируют эффекты стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы, воздействия на периферические D₂-рецепторы существенно изменяют эффекты стимуляции и блокады центральной дофаминергической системы, преимущественно снижая переменность ритма сердца.

При моделировании различных экспериментальных воздействий установлено, что на фоне стимуляции серотонинергической системы ритм сердца остается очень ригидным, а на фоне ее блокады – более переменным, на фоне стимуляции дофаминергической системы повышение переменности ритма проявляются в покое и при остром стрессе, во всех остальных случаях в условиях стимуляции и блокады дофаминергической системы формируется весьма напряженный ритм сердца.

Теоретико-методологическая основа исследования.

Теоретическую основу исследования составили научные представления:

– о нервно-гуморальных механизмах регуляции ритма сердца (Меерсон Ф.З., 1988; Полунин И.Н., 1997; Баевский Р.М. и соавт., 2001; Хаспекова Н.Б., 2003; Агаджанян Н.А. и соавт., 2006, Зефилов Т.Л., 2006; Курьянова Е.В.,

2008; Сергеева О.В., 2008; Яблучанский Н.И. и соавт., 2010; Henze M. et al., 2013; Зиятдинова Н.И., 2014).

– о принципах регистрации и анализа ВСР (Жемайтите Д.И., 1965; Парин В.В. и соавт., 1967; Клецкий С.З., 1981; Баевский Р.М. и соавт., 2001; Хаютин В.М. и соавт., 2002; Курьянова Е.В., 2008, 2011; Алейнеикова Т.В., 2012).

– о структурно-функциональной организации серотонинергической системы (Белова Е.И., 2006; Левин Я.И., 2008; Левчук Л.А., 2011; Якупова А.Ф., 2011), о ее влиянии на работу на сердечно-сосудистой системы (Richter W.D., 2003; Елисеева А.П., 2004; Михайлова С.Д., 2008; Шпаков А.О., 2009; Ахметзянов В.Ф. и соавт., 2010; Якупова А.Ф., 2011; Надеев А.Д. и соавт., 2014; Афлятумова Г.М. и соавт., 2015; Садыкова Д.И. и соавт., 2015; Свешников Д.С. и соавт., 2016; Нигматулинна Р.Р. и соавт., 2018).

– о структурно-функциональной организации дофаминергической системы (Шабанов П.Д. и соавт., 2002, 2003; Левин Я.И., 2008; Баришполец В.В. и соавт., 2009; Циркин В.И., 2010; Колотилова О.И. и соавт., 2014), о ее влиянии на работу на сердечно-сосудистую системы (Cornish J.L., 1995, 1995, 1997; Александрин В.В., 2005; Buuse M. et al., 2007; Кузнецов С.В. и соавт., 2012; Тимофеева О.П. и соавт., 2012; Билалова Г.А. и соавт., 2019; Sonne J.W. et al., 2020).

– о влиянии блокады адрено- и холинорецепторов на сердечный ритм (Ноздрачев А.Д., 1995; Нигматулина Р.Р., 1999; Дворников А.В., 2002; Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Алипов Н.Н., 2009; Салман М.А.Х. и соавт., 2010; Фатеев М.М. и соавт., 2011; Henze M. et al., 2013; Абазалов Р.А., 2014; Вдовиченко. Н.Д. и соавт., 2020; Гайдукова П.А. и соавт., 2019, 2020).

– о природе ВСР в состоянии спокойного бодрствования, связи составляющих спектра ВСР с физиологическими механизмами (Haller A., 1760; Парин В.В. и соавт., 1967; Ноздрачев А.Д. 1995; Akselrod S.D. et al., 1981; Флейшман А.Н. 1999; Баевский Р.М. и соавт. 2001; Шейх-Заде Ю.Р. и соавт., 2001; Хаспекова Н.Б., 2003; Курьянова Е.В., 2008; Баевский Р.М. и соавт., 2017).

– о влиянии наркоза на сердечный ритм (Ali-Melkkilä T. et al., 1991; Ноздрачев А.Д. и соавт., 2007; Калиниченко А.Н. и соавт., 2009; Курьянова Е.В., 2011, 2014; Najafi A. et al., 2017).

– о формировании сердечного ритма в состоянии стресса (Перцов С.С. и соавт., 1997; Пшенникова М.Г., 2002; Глушковская-Семячкина О.В., 2002; Дворников А.В., 2003; Сальников Е.В., 2008; Григорьева М.В. и соавт., 2011; Курьянова Е.В., 2012).

Научно-практическая значимость работы. Проведенные исследования существенно расширяют и дополняют представления о механизмах формирования ВСР, роли в этом процессе периферического и центрального уровней серотонинергической и дофаминергической систем, их взаимодействия с адренергическими и холинергическими механизмами регуляции. Результаты дополняют представления о компонентах автономного и центрального контуров регуляции, влияющих на формирование вариабельности сердечного ритма.

Результаты проведенных исследований найдут применение в экспериментальной физиологии и практической медицине, повысят качество и точность интерпретации параметров ВСР при различных состояниях организма, в том числе связанных с изменениями в активности важнейших нейромедиаторных систем, в состоянии стресса и наркозного сна.

Результаты работы включены в учебный процесс в рамках дисциплины «Физиология человека и животных», специализированных курсов для магистров, обучающихся по программам «Физиология человека и животных», «Медико-биологические дисциплины», в учебно-производственные практики в Астраханском государственном университете.

Специальность, которой соответствует диссертация. Выполненная работа соответствует специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, так как ее содержанием является изучение механизмов регуляции свойства вариабельности ритма сердца в различных функциональных состояниях организма.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Введение серотонина способствует повышению роли сосудодвигательного центра в формировании ВСР, а блокада 5-НТ-рецепторов снижает мощности LF-, VLF-волн и повышает зависимость ритма сердца от парасимпатических влияний в диапазоне HF. Дофамин вызывает умеренное ослабление HF-волн, блокада D₂-рецепторов индуцирует симпатизацию ритма, усиление влияний сосудодвигательного центра и надсегментарных структур. При блокаде холино- и адренорецепторов, в состоянии наркозного сна и стресса на фоне серотонина и блокады D₂-рецепторов формируется менее переменный ритм сердца, на фоне дофамина и блокады 5-НТ рецепторов – более переменный ритм с меньшей ЧСС.

2. Стимуляция центральной серотонинергической системы вызывает резкое повышение ЧСС и ИН, снижение мощности всех волн спектра, блокада серотонинергической системы способствует формированию ритма с низкой ЧСС и преобладанием в спектре LF и VLF-волн средней мощности. При воздействии на периферические холино-, адрено- и 5-НТ-рецепторы, в состоянии наркозного сна и стресса признаки ослабления парасимпатических влияний в виде низкой мощности волн ВСР регистрируются на фоне стимуляции серотонинергической системы, признаки потенцирования парасимпатических влияний в виде более высокой переменной и меньшей ЧСС – на фоне блокады серотонинергической системы.

3. Стимуляция дофаминергической системы сопровождается ростом ЧСС и мощности VLF- и LF-волн, блокада дофаминергической системы – сильной тахикардией и снижением переменной ритма, особенно VLF-волн. В условиях стресса на фоне стимуляции дофаминергической системы повышается мощность HF и LF- волн, на фоне блокады – мощность VLF-волн. Антагонистические воздействия на периферические D₂-рецепторы нивелируют изменения ВСР, вызванные стимуляцией и блокадой центральной дофаминергической системы. При воздействии на дофаминергическую систему в большинстве состояний формируется ритм

сердца с признаками преобладания симпатoadреналовых влияний и активности центрального контура регуляции.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации апробированы на VI Всероссийской школе-конференции с международным участием «Физиология кровообращения» (Москва, 2-5 февраля 2016); VIII, IX, X, XI Международных конгрессах «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 11-13 мая 2017; 23-25 мая 2018; 22-24 мая 2019; 25-27 мая 2021); в материалах XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 18-22 сентября 2017), XVI Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 30 мая-10 июня 2020); Второй всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине» (Астрахань, 11-12 ноября 2020) и других.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, три главы с результатами собственных исследований и главы с обсуждением результатов, заключение, выводы. В работе имеется 20 таблиц и 17 рисунков, Список литературы содержит 271 источник, из них на русском языке – 157, английском – 114.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о вариабельности сердечного ритма и ее физиологической природе

Проблема оценки состояния организма, физиологических резервов и адаптационных возможностей остается на первом месте в физиологии и медицине. Многие авторы (Баевский Р.М. и соавт., 1984, 2001, 2017; Сальников Е.В. и соавт., 2008; Алипов Н.Н., 2009; Фатеев М.М. и соавт., 2011; Шлык Н.И., 2009; Курьянова Е.В., 2011; Горст В.Р. и соавт., 2014 и др.) считают, что состояние механизмов регуляции в организме может быть оценено на основе параметров вариабельности сердечного ритма, которые отражают регуляторные влияния нервной и гуморальной природы на водитель ритма.

Принцип анализа ВСР основан на определении расстояния между соседними R-R зубцами на электрокардиограмме и построении динамических рядов кардиоинтервалов (кардиоинтервалограммы) для последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами (Баевский Р.М. и соавт., 2002; Ходырев Г.Н. и соавт., 2011 и др.). Анализ ВСР начал активно развиваться в СССР в начале 60-х годов. Одним из важных стимулов его развития послужили успехи космической медицины (Парин В.В. и соавт., 1967). Наибольшее число публикаций в СССР, посвященных математическому анализу ритма сердца, относится к периоду 70-80-х годов прошлого века (Жемайтите Д.И., 1965; Парин В.В. и соавт., 1967; Клецкин С.З., 1981 и др. Баевский Р.М. и соавт., 1984). Интерес к анализу ВСР в наше время обусловлен возможностями его практического применения в различных областях прикладной физиологии и клинической медицины, для обследования людей разных профессий и возрастных групп, в том числе для оценки состояния плода (Михайлов В.Н., 2000; Демидова М.М. и соавт., 2001; Захарова Н.Ю. и соавт., 2003; Ибатов А.Д. и соавт., 2004; Кузнецова О.В. и соавт., 2004; Нароган М.В. и соавт., 2007; Хлыбова С.В. и соавт., 2007; Van Laar J.O. et al., 2008; Гриднев В.И. и

соавт., 2008; Баевский Р.М. и соавт., 2012; Зипа О.М. и соавт., 2012; Warmerdam G.J. et al., 2014; Шлык Н.И., 2016).

Стандарты анализа ВСР человека были утверждены в 1996 г. Европейским кардиологическим обществом и Североамериканским обществом стимуляции и электрофизиологии. Эти рекомендации сыграли значимую роль в систематизации результатов научных исследований и практического использования технологии ВСР, создав необходимую и отсутствовавшую до этого основу для стандартизации воспроизводимости и сопоставимости результатов исследований в разных лабораториях. Тем не менее, споры относительно физиологической трактовки показателей ВСР продолжаются. Применение стандартов анализа ВСР пока не привело к ожидаемому прогрессу в подтверждении диагностической ценности параметров ВСР, что может быть связано с ограничением альтернативных подходов к пониманию и оценке вариабельности кардиоинтервалов и, как следствие этого, продолжение исследований в данном направлении.

Теоретической основой анализа ВСР является двухконтурная модель регуляции сердечного ритма, предложенная Р.М. Баевским. Модель состоит из центрального и автономного контуров регуляции. Автономный контур регуляции связан с дыхательной синусовой аритмией, центральный контур – с недыхательной аритмией. Автономный уровень регуляции сердечного ритма включает сино-атриальный узел, ядра блуждающего нерва. Центральный контур регуляции – многоуровневая система, включающая уровни от стволовых центров до гипоталамических структур и коры больших полушарий головного мозга (Баевский Р.М. и соавт., 1984, 2002; Соловьева А.Д. и соавт., 2003). Согласно концепции Р.М. Баевского, такие показатели ВСР как ΔX , RMSSD, HF характеризуют преимущественно уровень парасимпатических влияний и активность автономного контура регуляции, AMo, IH, LF, VLF, IC – уровень симпатических влияний и активность центрального контура регуляции, Mo кардиоинтервалов – гуморальные влияния на водитель ритма сердца.

Относительно основных вегетативных нервных механизмов формирования ВСР четко показано, что снижение вариабельности

кардиоинтервалов вызывает усиление симпатических или ослабление парасимпатических влияний, повышение variability – усиление парасимпатических или снижение симпатических влияний. Безусловно, это самая простая зависимость, которая в реальности реализуется в разнообразии изменений параметров ВСР при слабой сопряженности между Мо кардиоинтервалов и показателями общей variability ритма сердца. В этой связи некоторые авторы, анализируя фактические результаты исследований ВСР, вносят уточнения и дополнения в концепцию вегетативной регуляции ритма сердца. Так в работе Е.Н. Чуян и соавт. (2008) выделены 1) парасимпатические (ваготропные) тонические и поцикловые влияния на длительность R-R-интервалов, которые находятся под тоническим тормозным влиянием симпатического нижесердечного нерва и умеренным активирующим влиянием петли Вьессения от симпатического звёздчатого узла. Авторы полагают, что эти ваготропные эффекты симпатических нервов в наибольшей мере отражаются на свойстве variability ритма сердца; 2) симпатические тонические влияния на длительность кардиоинтервалов; 3) кумулированное фазнонезависимое тоническое влияние парасимпатических и симпатических нервов на автоматию сердца, определяющее среднюю ЧСС. В этой концепции сделан акцент на сопряженности парасимпатических и симпатических механизмах, возможностях антагонизма и синергизма их эффектов в процессе формирования ритма сердца. Также величина Мо кардиоинтервалов объясняется уже не гуморальными, а нервными влияниями тонического характера.

Вариability сердечного ритма может быть оценена различными математическими методами. Статистический метод заключается в применении методов общей статистики к вариационному ряду из кардиоинтервалов. SDNN – стандартное отклонение всех кардиоинтервалов от среднего значения в ряду отражает весь спектр регуляторных влияний. RMSSD – квадратный корень из среднего квадрата разности значений соседних кардиоинтервалов отождествляется с парасимпатическими влияниями на сердце (Михайлов В.М., 2000; Баевский Р.М. и соавт., 2002).

При визуальном рассмотрении кардиоинтервалограмм можно видеть, что изменение длительностей R-R-интервалов происходит с определенной периодичностью, т.е. имеет место волновая модуляция сердечного ритма. Для ее изучения применяется спектральный анализ ВСР методом быстрого преобразования Фурье. Спектральный анализ позволяет количественно оценить мощность и соотношение основных периодических колебаний ритма сердца (волн HF, LF, VLF), которые отражают активность различных уровней системы регуляции (Бавеский Р.М. и соавт., 2002).

Высокочастотные или HF-волны непосредственно связаны с актом дыхания, поэтому диапазон этого компонента у человека составляет 0,4-0,15 Гц, что соответствует 9-24 дыхательным движениям в минуту. Дыхательная природа HF-волны спектра ВСР подтверждается совпадением частоты дыхания с положением высокочастотного пика на спектрограмме во время одновременной регистрации дыхания и ЭКГ. По мере увеличения частоты дыхания, HF-составляющая спектра уменьшается, по мере увеличения глубины и одновременном урежении дыхания пик мощности HF-волн нарастает (Calderón F.J. et al., 2020).

Существует несколько теорий дыхательной модуляции сердечного ритма. По данным А.Д. Ноздрачева (1995), при вдохе происходит возбуждение рецепторов растяжения легких, которое затем передается по блуждающему нерву к сердцу. Выдох вызывает повышение вагусных влияний и увеличение ВСР (Calderón F.J. et al., 2020). По другой теории (Richter D.W. et al., 1990; Montano N. et al., 1996), ведущим является центральный механизм, заключающийся в том, что возбуждение нейронов дыхательного центра, генерирующих потенциалы в ритме дыхания, передается преганглионарным кардиомоторным вагусным нейронам, во время вдоха тормозя, а во время выдоха – возбуждая их. Есть теория, объясняющая формирование дыхательных волн ВСР с участием барорецепторного механизма (Melcher A. et al., 1980; Akselrod S. et al., 1995; Хаютин В.М. и соавт., 1999). Авторы полагают, механические изменения сопротивления сосудов малого круга кровообращения, сказывается на ударном объеме крови и амплитуде дыхательных волн артериального

давления (АД). Повышение АД раздражает артериальные барорецепторы, что повышает активность центра блуждающего нерва и усиливает его вагусные влияния на синусовый узел. Еще одна из существующих гипотез объясняет механизм дыхательной аритмии изменением газового состава крови (Lucy S.D. et al., 2000). Увеличение концентрации углекислого газа приводит к активации не только дыхательного, но и сосудодвигательного центра, соответственно происходит вдох, во время которого и увеличивается ЧСС.

Все теории происхождения HF-волн в той или иной мере связывают их с парасимпатическими влияниями на сердце (Shen L.L. et al., 1988; Баевский Р.М. и соавт., 2001; Соловьева А.Д. и соавт., 2003; Курьянова Е.В., 2011). Угнетение тонуса блуждающего нерва неизбежно приводит к снижению пика HF-волн на спектрограмме. Это показано многими авторами после введения блокаторов М-холинорецепторов или тотальной перерезки блуждающего нерва (Chess G.F. et al., 1974; Akselrod S.D. et al., 1981; Rimoldi O. et al., 1990; Алипов Н.Н. и соавт., 2005; Курьянова Е.В. и соавт., 2017 и др.).

Природа низкочастотных или LF-волн связана с колебаниями артериального давления (волнами Майера). Пик этих волн у человека находится около 0,1 Гц. Считается, что мощность LF-волн определяется активностью вазомоторного центра, регулирующего уровень АД. В регуляции АД ведущим нервным механизмом является барорефлекторный механизм. Он состоит в периодических колебаниях интенсивности потока сигналов от артериальных барорецепторов в такт волнам АД. По одной гипотезе LF-волны определяются свойствами барорефлекторной петли обратной связи в контуре саморегуляции сердечно-сосудистой системы (Madwed J.B. et al., 1989; Bernardi L. et al., 1993, 1997). Время получения, обработки и передачи информации сосудодвигательным центром от барорецепторов варьирует от 7 до 20 сек; обычно от 10 до 12 сек. Поэтому пик LF-волн часто находится на частоте 0,1 Гц (Баевский Р.М. и соавт., 2017). Таким образом, возникновение LF-волн является следствием колебания АД. Повышение АД индуцирует усиление сигнализации с барорецепторов, в результате происходит увеличение парасимпатической активности, что приводит к удлинению RR-интервалов (Karemaker J.M. et al.,

1993). В ответ на падение АД импульсация от барорецепторов ослабевает, в итоге активность парасимпатических механизмов снижается и реципрокно повышаются симпатические влияния на сосуды и сердце, что приводит к укорочению RR-интервалов. По другой гипотезе (Richter D.W. et al., 1990; Cevese A. et al., 1995) симпатическая активность может задаваться специальным осциллятором, располагающимся в нейронной сети ствола мозга, который определяет колебания интенсивности потока импульсов симпатических нейронов. Эти колебания по симпатическим эфферентным нервным волокнам передаются к сердцу и сосудам, вызывая активацию кардиальных метасимпатических структур, осуществляющих базовую иннервацию органа. Именно это и приводит к формированию 0,1 герцовых ритмов ЧСС и АД с периодом в 10 сек (Richter D.W. et al., 1990; Cevese A. et al., 1995). Также существует миогенно-барорефлекторная гипотеза, объясняющая возникновение LF-колебаний на частоте 0,1 Гц ритмическими миогенными колебаниями тонуса артериол, которые вызывают колебания АД и через барорефлекторный механизм изменяют ритм сердца (Janssen B.J.A. et al., 1995).

Природа очень низкочастотных или VLF-волн до сих пор остается наименее определенной. Формирование этих волн может быть обусловлено влиянием надсегментарных структур ЦНС, влияющих на вегетативную нервную систему. Р.М. Баевский предположил, что основной пик данного диапазона, связан с активностью гипоталамических центров вегетативной регуляции, которые генерируют медленные ритмы, передающиеся к сердцу через симпатическую нервную систему (Баевский Р.М. и соавт., 1984). Подтверждением этому являются данные Хаспековой Н.Б. (1989), которая при изучении ВСР на значительном контингенте больных с опухолями головного мозга и невротическими расстройствами, установила наибольшую зависимость его мощности от состояния надсегментарных вегетативных центров. Многие авторы полагают, что VLF, как и LF-колебания ритма сердца, имеют симпатoadреналовое происхождение (Котельников С.А. и соавт., 1999; Хаспекова Н.Б. и соавт., 2000; Мамий В.И., 2006; Алипов Н.Н., 2009). Существует также мнение, что VLF является индикатором управления

метаболическими процессами (Флейшман А.Н., 1999). Также предполагается, что периодические составляющие VLF-диапазона могут быть обусловлены гормональными влияниями на сердце, которые характеризуются медленным ритмом секреции, соответствующим рассматриваемому частотному диапазону. Влияния гормонов на длительность RR-интервалов может осуществляться благодаря 1) их непосредственному действию на клетки синусового узла через соответствующие рецепторы, 2) через изменение метаболизма миокарда, 3) через мембранные рецепторы к гормонам в ЦНС, если гормоны проникают через гематоэнцефалический барьер, например, ангиотензин, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, которые значительно изменяют ЧСС и АД.

Итак, статистический и спектральный методы анализа ВСР дают важную информацию о регуляции сердечного ритма. Однако, остаются нерешенными некоторые вопросы, касающиеся происхождения вариабельности сердечного ритма, роли конкретных регуляторных механизмов в ее формировании. Существует необходимость дальнейшего исследования природы волн ВСР, особенно LF- и VLF-волн спектра.

1.2. Представления об изменениях ВСР при различных воздействиях в эксперименте

Для выяснения физиологической природы вариабельности кардиоинтервалов проводятся исследования ВСР как у человека, так и в экспериментах на животных. При работе с лабораторными крысами авторы обычно учитывают, что ЧСС у них составляет 300-360 уд./мин, в условиях стресса может повышаться до 520-550 уд./мин. Частота дыхания также достаточно высока – 80-100 в минуту и даже выше, хотя возможны эпизоды урежения дыхания до 50-60 в минуту и даже до нескольких циклов в минуту (Курьянова Е.В., 2012; Чиж Н.А., 2016). Из этого следует, что у крыс длительность кардиоинтервалов значительно ниже, а частота ритмов выше, чем у человека, поэтому при построении вариационных рядов R-R интервалов выбирают ширину шага гистограммы в 3, 5 мс или 7,8 мс (Савин В.Ф., 1988; Ramaekus D., 2002; Курьянова Е.В., 2003, 2012), что отражается

на величинах АМо и ИН. У крыс показатели SDNN и RMSSD находится в пределах 2-10 мс, АМо – 25-40% (Иванов А.П. и соавт., 2009; Чиж Н.А. и соавт., 2011, 2016; Негуляев В.О. и соавт., 2018; Фатеев М.М. и соавт., 2018; Курьянова Е.В., 2012, Курьянова Е.В. и соавт., 2017, 2019).

Спектральный анализ ВСР у крыс проводится методом быстрого преобразования Фурье, границы диапазонов спектра определяются с учетом частоты сердцебиений, дыхания и колебаний АД. Мощность HF-волн регистрируется в диапазоне 0,9-3,5 Гц (Курьянова Е.В., 2012), по данным Чиж Н.А. (2016) этот диапазон может иметь более узкие границы 0,8-3,0 Гц или 0,75-2,0 Гц (Кириллина Т.Н. и соавт., 2006). Диапазоны LF-волн – 0,9-0,32 Гц, VLF-волн – 0,15-0,32 Гц (Курьянова Е.В., 2012) или LF-волн – 0,05-0,79 Гц, VLF-волн – 0,015-0,04 (Чиж Н.А., 2016), LF-волн – 0,25-0,75 Гц, VLF-волн – 0,0195-0,25 (Кириллина Т.Н. и соавт., 2006), т.к. пик волн АД, по данным Н.А. Чижа (2016), у крыс приходится на частоту 0,4 Гц. Доминирующими в спектре как правило являются HF-волны (Фатеев М.М. и соавт., 2018; Курьянова Е.В., 2012).

Как отмечалось выше, основными нервными каналами регуляции ритма сердца являются парасимпатические и симпатические вегетативные нервы, несущими импульсы от соответствующих нервных центров к сердцу. Их роли в формировании ВСР посвящено огромное количество работ (Хаспекова Н.Б., 2003; Алипов Н.Н. и соавт., 2005; Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Зефирова Т.Л. и соавт., 2006; Чуян Е.Н. и соавт., 2008; Чиж Н.А. и соавт., 2011; Henze M. et al., 2013 и др.).

Парасимпатический канал оказывает влияния на клетки миокарда с помощью АХ, который взаимодействует с различными подтипами М-холинорецепторов (М-ХР). В результате этого угнетаются входящие катионные токи Na^+ и Ca^{2+} , увеличивается выход ионов K^+ . В тоге увеличивается время достижения порога генерации потенциала действия в клетках водителя ритма, что приводит к урежению ЧСС. М-ХР кардиомиоцитов относятся к рецепторам ионотропного типа, поэтому связывание АХ с ними сразу же приводит к открытию K^+ -каналов в клетках сердца и развитию гиперполяризации. Селективная блокада АХ-зависимых

K^+ -каналов миокарда резко уменьшает тормозное влияние вагуса на сердце (Mizuno M. et al., 2007). Но АХ очень быстро разрушается ацетилхолинэстеразой, поэтому его тормозящий эффект исчезает быстро.

В практике экспериментальных исследований применяются различные способы стимуляции и блокады парасимпатических (холинергических) влияний на сердце. Раздражение ствола блуждающего нерва вызывает урежение ЧСС у крыс примерно на 75-98% (Зефилов Т.Л., 1999; Зиятдинова Н.И. и соавт., 2002). Одновременно с этим происходит увеличение ΔX и SDNN, уменьшение АМо и ИН (Зефилов Т.Л., 1999). Введение АХ в сосудистое русло вызывает замедление ЧСС у крыс на 27-60%. У крыс уже на 18-20-й день внутриутробного развития активация холинергической системы введением эзерина (блокатора ацетилхолинэстеразы) вызывает отрицательный хронотропный эффект, увеличение HF-волн в спектре, что может свидетельствовать о включении ХР миокарда в регуляцию сердечного ритма (Сизонов В.А. и соавт., 2019; Гайдукова П.А. и соавт., 2019, 2020; Вдовиченко. Н.Д. и соавт., 2020). Потенцирование центральных холинергических механизмов путем введения галантамина сопровождается усилением VLF-волн у крыс в покое (Курьянова Е.В. и соавт., 2014).

Перерезка блуждающих нервов у животных сопровождается учащением сердцебиений. Также наблюдается значительное повышение АМо, ИН, снижение ΔX , но спустя 5 минут ЧСС приходит в норму, а через 60 минут после перерезки происходит урежение ЧСС. Описанные изменения показателей ВСР после перерезки блуждающих нервов объясняются проявлением симпатических эффектов сразу после внезапного исчезновения тонических влияний вагусов, но через некоторое время эти эффекты нивелируются (Миннахметов Р.Р. и соавт., 1999; Зефилов Т.Л., 1999; Чиглинцев В.М., 2013).

Для блокады холинергических влияний в экспериментах часто используется неселективный блокатор М-ХР атропин. Его действие заключается в угнетении холинергической передачи сигналов с эфферентных нейронов вагуса на сердце (Japundzic N. et al., 1990; Юдин М.А. и соавт., 2013; Абазалов Р.А. и соавт., 2014 и др.). Блокада М-ХР миокарда приводит к

росту ЧСС, снижению ΔX , мощности HF-волн (Сибалакова Л.Р., 2005; Кириллина Т.Н., 2006; Сергеева О.В., 2008; Королев И.Б. и соавт., 2014; Курьянова Е.В. и соавт., 2017 и др.). Вместе с тем, выявлено, что введение атропина очень сильно снижает мощность низкочастотных волн ВСР (Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Сергеева О.В., 2008; Курьянова Е.В. и соавт., 2017), что ставит вопрос о физиологической природе волн этой части спектра ВСР. Изменения ЧСС и ВСР после введения атропина объясняются возникновением резкого преобладания симпатoadреналовых влияний на сердце. Эксперименты с атропином показывают, что М-ХР участвуют в регуляции сердечного ритма у плодов крыс с 17-го дня развития (Тимофеева О.П. и соавт., 2018). Уменьшение влияния блуждающего нерва на сердце животных и увеличение симпатической активности с помощью этацизина способствует повышению ЧСС (Попова Е.П., 2018).

Симпатические нервы выделяют катехоламины (КА) – норадреналин и адреналин, взаимодействующие с адренорецепторами (АР) на мембране кардиомиоцитов (Миннибаев Э.Ш., 1996; Сергеев П.В. и соавт., 1999; Горбунов В.В. и соавт., 2001; Ситдилов Ф.Г., Зефиров Т.Л., 2006). Катехоламины, взаимодействуя преимущественно с β_1 -АР миокарда, через Gs-белок стимулируют аденилатциклазу и повышают уровень цАМФ в кардиомиоцитах. В результате повышается проводимость ионных каналов для Na^+ и Ca^{2+} , тормозится выход ионов K^+ , что приводит к росту ЧСС и сократимости миокарда (Ситдилов Ф.Г., Зефиров Т.Л., 2006; Салман М.А.Х., 2010; Зефиров Т.Л. и соавт., 2015).

Имеются данные об участии различных подтипов α -АР в изменениях ЧСС и ВСР (Robinson R.B., 1996; Зиятдинова Н.И. и соавт., 2002, 2007; Салман М.А.Х., 2010). α_1 -АР связаны с системой инозитол-3-фосфат – диацилглицерол, компоненты которой облегчают высвобождение ионов Ca^{2+} из внутриклеточных резервуаров и повышают чувствительность протеинкиназы С кардиомиоцитов к ионам Ca^{2+} . Через активацию α_1 -АР стимулируется работа Na^+/K^+ -АТФазы в сарколемме. Следовательно, КА посредством α_1 -АР регулируют кальциевые и калиевые токи через мембраны

клеток миокарда (Berridge M.J., Irvine R.F., 1989; Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н., 1997), что может определять как повышение, так и урежение ЧСС.

Стимуляция симпатических сердечных нервов и звездчатого узла повышает ЧСС и силу сокращений миокарда (Смирнов В.М., 1986; Аникина Н.А. и соавт., 2002; Furukawa Y. et al., 1997). Прирост ЧСС у крыс при стимуляции звездчатого узла составляет до 26% от исходной (Аникина Н.А. и соавт., 2002), у кроликов – 16% (Лычкова А.Э., 2012).

При стимуляции β -АР, увеличивается ЧСС, возрастает проводимость и возбудимость сердечной мышцы, увеличивается ИН, снижается размах варьирования (Благова О.В. и соавт., 2012; Подзолков В.И. и соавт., 2012; Зефирова Т.Л., 2012; Загидуллин Н.Ш. и соавт., 2013). В свою очередь, при введении блокаторов β_1 -АР наиболее характерным изменением хронотропной функции является урежение ЧСС (Зефирова Т.Л., 1999; Машковский М.Д., 2005; Григорьева М.В. и соавт., 2008, 2011; Сергеева О.В., 2008; Курьянова Е.В., 2008, 2014 и др.). В экспериментах на животных степень урежения ЧСС после однократного введения β -адреноблокаторов составляет до 10-15% (Курьянова Е.В., 2008), 17-21% (Сергеева О.В., 2008) и даже 26-27% (Зефирова Т.Л., 1999). При введении блокаторов β_1 -АР чаще авторы наблюдают повышение ВСР в области HF-волн (Chiu H.W. et al., 2003; Алипов Н.Н. и соавт., 2005; Сальников Е.В. и соавт., 2007; Григорьева М.В., 2008; Сергеева О.В., 2008; Курьянова Е.В., 2008). Такой эффект объясняется усилением парасимпатических влияний при ослаблении симпатoadреналовых влияний на сердце (Зефирова Т.Л. и соавт., 2015). Медленные волны при блокаде β_1 -АР, по данным ряда авторов, могут изменяться неоднозначно: снижаться (Houle M.S., 1999; Beckers F. et al., 2006) или усиливаться (Chiu H.W. et al., 2003; Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Сергеева О.В., 2008). По данным Дворникова А.В. (2002), введение блокатора β -АР метопролола вызывает уменьшение мощности LF и VLF волн и увеличение мощности HF-компонента спектра. Блокатор α_1 -АР повышает ЧСС, на этом фоне β -адреноблокатор обзидан приводит к урежению ЧСС. Стимуляция периферических α_1 -АР потенцирует урежение ЧСС, повышение вариабельности и изменение волновой структуры спектра

BCP за счет усиления LF и VLF-колебаний (Курьянова Е.В., 2012). Это подтверждает, что в симпатической регуляции сердечной деятельности принимают участие α - и β -АР.

Однако, изучение природы BCP не ограничивается только экспериментами со стимуляцией и блокадой вегетативных нервных механизмов. Важную информацию о природе BCP дают исследования с применением наркоза (Калиниченко А.Н. и соавт., 2009; Matchett G. et al., 2014). В состоянии неглубокого наркоза вариабельность кардиоинтервалов снижается в результате ослабления центральных нервных влияний (Дворников А.В., 2002; Курьянова Е.В., 2012). У животных, находившихся в состоянии наркозного сна ЧСС достоверно уменьшалась в среднем в 1,3 раза, ИН – в 3,5 раза, а RMSSD и другие статистические показатели увеличивались по сравнению со состоянием спокойного бодрствования. Индекс LF/HF уменьшался более чем в 2 раза. По мнению авторов, усиление вариабельности свидетельствует о повышении тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы (Сальников Е.В. и соавт., 2008). По другим данным (Курьянова Е.В., 2014), введение этанала натрия сильно снижает мощность волн BCP в области LF и VLF, а также в 2-5 раз снижает мощность в HF-диапазоне. Спектр BCP в состоянии наркоза формируется слабыми HF-волнами. Это позволяет сделать вывод, что формирование вариабельности ритма сердца определяется в наибольшей мере центральными нервными влияниями и сопряжены с ритмами определенных функций, в частности, колебаниями артериального давления, с ритмом дыхания. При сохранении самостоятельного дыхания под наркозом в диапазоне HF выявляются пики волн, совпадающие по частоте с ритмом дыхания, который становится очень стабильным. Влияния других уровней регуляции резко ослабевают. Разные виды наркоза оказывают разные эффекты нервную систему и рефлекторные функции (Sano Y. et al., 2016), поэтому способ введения в наркоз, глубина наркозного сна оказывают влияние на изменения BCP и ЧСС. Немногочисленные данные по исследованию действия наркоза на BCP при высокой практической

значимости таких исследований подтверждает значимость исследований в данном направлении.

Методы ВСП изначально создавались для оценки состояния организма и напряженности регуляторных систем при нагрузках. Для диагностики состояния стресса. Снижение ВСП, по мнению Р.М. Баевского и соавт. (2002), свидетельствует об усилении напряжения регуляторных систем, в связи с активацией системы гипофиз-надпочечники и симпатoadреналовой системы. Р.М. Баевским предложен интегральный показатель ВСП – индекс напряжения (ИН) для оценки напряженности регуляторных систем. По данным Хаспековой Н.Б. (1993), Баевского Р.М. и соавт. (2002), стресс вызывает помимо роста ЧСС, рост ИН и усиление мощности VLF- и LF-волн. Увеличение доли VLF свидетельствует об активации надсегментарного уровня регуляции.

Иммобилизация крыс на спине сопровождается ослаблением парасимпатических модуляций сердечного ритма, увеличением мощности LF, что, отражает рост влияния на регуляцию сердечного ритма высших отделов ЦНС (гипоталамического и коркового) и активацию различных нейро-гуморальных механизмов, ответственных за реализацию стресс-реакции (Дворников А.В. и соавт., 2003; Сальников Е.В. и соавт., 2008). Психологический стресс приводит к росту ЧСС, LF-волн и отношения LF/HF, но без значительных изменений мощности HF-волн (Inagaki H. et al., 2004). Общая мощность спектра и мощность VLF-волн повышаются в условиях экспериментальной гипоксии у крыс (Zhang Jing S. et al., 2019). ВСП снижается во время экспериментальной боли, а также в условиях хронической боли, при высоком уровне стресса (Petersen K. et al., 2018). После систематических физических нагрузок плаванием увеличивается Мо кардиоинтервалов и снижается ИН, что отражает повышение общего уровня функционирования сердечно-сосудистой системы (Скуратова Н.А., 2014).

Индивидуальные различия ВСП в покое позволяют прогнозировать предрасположенность к спонтанным и фармакологически индуцированным

желудочковым аритмиям (Carnevali et al., 2019). Исследования Dobrek L. et al. (2017) выявили биохимические маркеры активности симпатических нервов – нейропептид Y, парасимпатических нервов – вазоактивный интестинальный полипептид. В эксперименте обнаружена корреляция между высвобождением нейропептида Y и мощностью LF-волн, между высвобождением вазоактивного интестинального полипептида и мощностью HF-волн.

Таким образом, несмотря на многолетние исследования, физиологические механизмы, отвечающие за возникновение волн ВСР, особенно в LF- и VLF-диапазонах, еще до конца не установлены. Этим обусловлена востребованность исследований в области механизмов ВСР. Полагаем, в формировании вариабельности кардиоинтервалов могут участвовать не только симпатoadреналовая и парасимпатическая системы, но и другие нейромедиаторные системы организма (серотонинергическая, дофаминергическая и др.), представленные как на периферии, так и в ЦНС. Исследования в этом направлении могут дополнить имеющиеся представления и расширить арсенал экспериментальных моделей для получения новых знаний о природе ВСР.

1.3. Серотонинергическая система и ее роль в регуляции функций

Серотонинергическая система (СРС) на уровне ЦНС представляет собой совокупность нейронов, расположенных в ядрах шва ствола мозга. Отростки этих нейронов широко разветвлены и проецируются на большие области коры переднего мозга, образования лимбической системы, мозжечок, спинной мозг. Помимо коры и ствола головного мозга нейроны СРС концентрируются в некоторых подкорковых образованиях: хвостом ядра, скорлупе чечевичного ядра, переднем и медиальном ядрах таламусов, гипоталамусе, ряде структур ретикулярной системы ствола мозга (Белова Е.И., 2005; Лычкова А.Э., 2012). Проекции отростков нейронов СРС во многие структуры мозга определяют регуляцию важнейших функций организма: цикла сна и бодрствования, памяти, настроения, эмоционального

поведения, аппетита, возбудимости мотонейронов, проведения болевых и других сенсорных стимулов.

На периферии СРС представлена серотонином, клетками, синтезирующими и накапливающими серотонин. К первым относятся моноаминсинтезирующие клетки вегетативных узлов, хромаффинные клетки, ко вторым – тромбоциты, адренергические нервные терминали и некоторые нейроны вегетативных нервных узлов, клетки миокарда, гладкомышечные клетки. Также к периферической СРС относят рецепторы к серотонину в различных тканях, переносчики серотонина через мембрану. В ткани сердца млекопитающих может находиться до 0,2-0,4 мкг/г серотонина. До 90% всего серотонина на периферии накапливается в тромбоцитах (по Лычковой А.Э., 2012; Свешникову Д.С. и соавт., 2016).

СРС осуществляет свои функции посредством нейромедиатора серотонина (Mohammad-Zadeh L.F. et al., 2008; Best J. et al., 2010; Fidalgo S. et al., 2013; Szeitz A. et al., 2018). Серотонин оказывает физиологические эффекты посредством воздействия на 5-НТ-рецепторы. В настоящее время выделяют 7 основных типов серотониновых рецепторов: 5-НТ₁-5-НТ₇ (Елисеева А.П., 2004; Шпаков А.О., 2009; Надеев А.Д. и соавт., 2014; Садыкова Д.И. и соавт., 2015 и др.). Таким образом, многообразие серотониновых рецепторов определяет множественность и разнообразие влияний серотонина на функции организма.

Применительно к участию СРС в регуляции функций сердечно-сосудистой системы важно отметить роль серотонинергических проекций к дыхательному и гемодинамическому центрам ствола мозга. Серотонинергические аксоны из каудальных ядер шва проецируются к нейронам дыхательного центра (Richter W.D., 2003). В работе Morinetal D. (1990) показано стимулирующее воздействие серотонина на дыхательный центр через рецепторы 5-НТ₁ и 5-НТ₂. Наибольший эффект серотонина на дыхание реализуется через рецепторы 5-НТ₁.

Серотонин через рецепторы 5-НТ_{1A} способен активировать инспираторные нейроны дыхательного центра и повышать частоту дыхания. Через 5-НТ₂-рецепторы серотонин может вызывать деполяризацию

экспираторных и постинспираторных нейронов и снижать частоту дыхания (Vedyasova O.A., 2005). Серотонин модулирует активность респираторных нейронов, изменяет их чувствительность к регуляторным воздействиям и влияет на респираторный ответ при стимуляции структур лимбической системы, участвующих в регуляции дыхания (Vedyasova O.A., 2005). У наркотизированных крыс серотонин может приводить к кратковременной остановке дыхания (Aleksandrin V.V. et al., 2005). Эти данные дают основание полагать, что серотонин может оказывать влияние на респираторную функцию организма.

На нейронах ядра солитарного тракта, принимающих сигналы от важнейших рефлексогенных зон системы кровообращения, обнаружена достаточно высокая плотность рецепторов к серотонину. Связывание серотонина с 5-HT₃, 5-HT₇-рецепторами способно ингибировать реакцию парасимпатических нейронов блуждающего нерва на сигналы с баро- и хеморецепторов сосудов, ослабляет рефлекторную брадикардию при реализации барорефлекса. Полагают, что в серотонинергические влияния в стволе мозга служат для контроля за реализацией рефлексов с участием блуждающего нерва, причем этот контроль носит преимущественно ингибирующий характер (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Sevoz-Couche C., Brouillard C., 2017).

Внутривенное введение кетансерина (0,05-5,0 мг/кг) вызывает брадикардию и снижение среднего АД (Yoshioka M., 1987). Как внутривенное, так и центральное введение кетансерина, антагониста рецепторов 5-HT₂, снижает активность симпатических нервов и АД, что указывает на центральное происхождение его эффектов (Dabiré H., 1991). Активация центральных 5-HT₂-рецепторов, по мнению H.S. Ferreira (2005), вызывает повышение АД у крыс, следовательно, нормальная функция этих рецепторов имеет важное значение для регуляции АД.

Серотонин оказывает влияние на работу сердца как нейротрансмиттер центрального действия и как периферический нейрогормон (Ramage A.G., 1990; Jordan D., 2004; Ахметзянов В.Ф. и др., 2006; Белова Е.И., 2006; Михайлова С.Д. и соавт., 2009; Kirilly E. et al., 2015). Его эффекты

реализуются двумя основными путями: 1) через рецепторы на сарколемме или других органеллах клеток миокарда, 2) через рецепторы на терминалях симпатических или парасимпатических нервных волокон.

Эффекты серотонина на миокард крыс реализуются через 5-HT₂- и 5-HT₄-рецепторы. Оба типа рецепторов функционируют в миокарде крыс с периода новорожденности до взрослого периода (Кирилова В.В., 2010; Якупова А.Ф., 2011; Садыкова Д.И. и соавт., 2015). Через 5-HT₄-рецепторы серотонин вызывает рост ЧСС и силы сокращений сердца (Bach T. et al., 2001), увеличивает вход ионов Ca²⁺ в кардиомиоциты (Birkeland J.A. et al., 2007). Стимуляция 5-HT₂-рецепторов миокарда увеличивает длительность потенциала действия и фосфорилирование миозина, что создает положительный инотропный эффект (Birkeland J.A. et al., 2007).

Помимо прямого влияния на миокард, серотонин регулирует высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний через рецепторы на пресинаптической мембране (Садыкова Д.И. и соавт., 2015). Ингибиторы обратного захвата серотонина приводят к симпатовозбуждению, а также к ослаблению парасимпатической активности, что приводит к повышению АД и ЧСС (Hong L.Z., 2017). По данным (Molderings G.J. et al., 1990; Göthert M. et al., 1996; García-Pedraza J.A., 2018), серотонин подавляет активность симпатических нервов, регулирующих работу сердечно-сосудистой системы крыс, через 5-HT_{1B/1D} рецепторы. По другим данным серотонин, напротив, усиливает симпатические вазоконстрикторные реакции артерий крысы за счет активации постсинаптических рецепторов 5HT₂ (Fearn H.J., 1984). Данные (García M., 2004) свидетельствуют о наличии пресинаптических рецепторов 5-HT на парасимпатических нервных волокнах. Через 5-HT₇, 5-HT_{2B}, 5-HT₄ рецепторы серотонин может тормозить выделение АХ из холинергических терминалей (Roquebert J. et al., 1992; Asuncion M.C. et al., 1994; Mukai M. et al., 1996; Лычкова А.Э., 2012).

В современных исследованиях серотонин рассматривается в качестве активного участника регуляции тонуса сосудов (Надеев А.Д. и соавт., 2014; Свешников Д.С. и соавт., 2016). Серотонин способен как повышать, так и ослаблять тонус гладких мышц сосудов. Снижение тонуса происходит с

участием синтазы оксида азота эндотелиальных клеток, активация которой серотонином происходит через 5HT_{1D}-рецепторы. Высвобождение оксида азота из клеток эндотелия предотвращает сокращение гладких мышц сосудов и ограничивает агрегацию тромбоцитов (Ахметзянов В.И. соавт., 2006; Martínez-García E. et al. 2011). Серотонин через 5-HT₁-рецепторы вызывает сужение сонных артерий (Carlos M.V., 1996), а через 5-HT₂ усиливает симпатические эффекты в хвостовой артерии крыс. По другим данным, серотонин повышает тонус сонной артерии, артериовенозных анастомозов и артериол посредством связывания с рецепторами 5-HT₂ (Creed-Carson M., 2011).

Таким образом, накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что серотонин регулирует работу висцеральных систем организма, причем особое внимание к себе привлекает его роль в функционировании кардиореспираторной системы. Тем не менее, недостаточно изученным остается влияние центрального и периферического отделов СРС на формирование ВСР, а неоднозначность имеющихся данных о влиянии серотонинергических механизмов на работу сердца определяет необходимость изучения данных вопросов.

1.4. Дофаминергическая система и ее роль в регуляции функций

Дофаминергическая система в ЦНС представляет собой совокупность нейронов, секретирующих в качестве медиатора дофамин, который в ряду катехоламинов является одним из основных нейромедиаторов головного мозга. В ДФС мозга различают семь отдельных подсистем: нигростриатная, мезокортикальная, мезолимбическая, тубероинфундибулярная, инцертгогипоталамическая, диенцефалоспинальная и ретинальная (Левин Я.И., 2008; Баришполец В.В. и соавт., 2014; Колотилова О.И. и соавт., 2014). Достижения в области молекулярной биологии позволили определить пять подтипов дофаминовых рецепторов (D₁-D₅), которые классифицируются на D₁-подобные рецепторы (D₁ и D₅), стимулирующие аденилатциклазу и D₂-подобные рецепторы – (D₂, D₃ и D₄), ингибирующие аденилатциклазу и Ca²⁺-каналы, но активирующие K⁺-каналы, причем все эти эффекты

осуществляются при участии G-белков (Шабанов П.Д., 2002; Билалова Г.А. и соавт., 2013; Баришполец В.В. и соавт., 2014; Колотилова О.И. и соавт., 2014 и др.). Рецепторы к дофамину были идентифицированы не только в ЦНС, но и на периферии: в периферической нервной системе, желудочно-кишечном тракте, почках, сосудах и сердце.

Часть нейронов центральной ДФС сосредоточена в продолговатом мозге в непосредственной близости к дыхательному центру. При введении дофамина в эти области возможны разнообразные респираторные эффекты, среди которых наиболее часто отмечаются снижение легочной вентиляции, уменьшение дыхательного объема в сочетании с ростом частоты дыхания. Таким образом, дофамин может вовлекаться в механизмы, обеспечивающие как торможение, так и усиление дыхания (Ведясова О.А., 2003). Кроме этого, дофамин влияет на легочное кровообращение, диаметр бронхов, улучшает функцию дыхательных мышц (Ciarka A. et al., 2007). В ЦНС синтетические агонисты D₁- и D₄-рецепторов замедляют дыхательный ритм и повышают чувствительность дыхательного центра к CO₂ (Lalley M., 2008). Инъекция L-дopa плодам крыс вызывает урежение дыхания в виде увеличения в 2-6 раз количества одиночных глубоких вдохов и уменьшения числа эпизодов непрерывного ритмичного дыхания (Гайдукова П.А. и соавт., 2020).

На работу сердца оказывает влияние одна из наиболее важных частей центральной ДФС – нигростриатная система. Электрическая стимуляция черной субстанции повышает АД и ЧСС у бодрствующих и анестезированных животных (Angyán L., 1989). Электрическая стимуляция вентральной области покрышки головного мозга крысы, в которой находится часть дофаминовых нейронов, приводит к частотно-зависимому повышению АД. Эту реакцию ослабляет предварительное введение антагониста D₂ рецептора – галоперидола. Химическая стимуляция этой области путем микроинъекции вещества-аналога DiMe-C7 (аналога пептида P) вызывает устойчивое увеличение АД (Cornish J.L., 1994). Использование этого препарата для стимуляции мезолимбической и мезокортикальной системы бодрствующих крыс приводит к дозозависимому повышению АД и ЧСС (Cornish J.L., 1995, 1997; Buuse M. et al., 2007). Стимуляция

нигростриатальной системы глутаматом вызывает у крыс гипертонию и тахикардию (Linand M.T. et al., 1994). По другим данным, стимуляция глутаматом вызывает снижение как среднего значения АД, так и ЧСС. Это может указывать на то, что центральные дофаминергические нейроны ингибируют симпатические нервные влияния на сердце и сосуды (Kigouas G.J., 1997). Дофамин (30 и 45 мг), вводимый интрацеребровентрикулярно, вызывает дозозависимое повышение АД и ЧСС у кошек (Day M.D. et al., 1976). Частота сердечных сокращений и артериальное давление снижаются в течение 10-20 минут после однократной внутрижелудочковой инъекции 6-ОН-ДА (аналога дофамина). Этот эффект в равной степени наблюдается у крыс с нормальным давлением и с гипертонией, независимо от того, находятся ли животные в сознании или под наркозом (Haeusler G. et al., 1976).

На периферии D₁-рецепторы локализованы в клеточной мембране гладкомышечных клеток артерий многих органов, в том числе коронарных. Дофамин обычно вызывает снижение АД. D₁-рецепторы расположены в гладкой мускулатуре и опосредуют прямые сосудорасширяющие эффекты дофамина (Amenta F. et al., 2002). Блокада D₁-рецепторов препятствует вазодилатации (Pfeil U. et al., 2014). Стимуляция D₂-рецепторов оказывает не прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сосудов, так как блокирует сосудосуживающую активность симпатических нервных волокон (Amenta F. et al., 2002; Cavallotti C. et al., 2010). D₂-рецепторы обнаружены на сенсорных нервных окончаниях сонной артерии, модулируют чувствительность артериальных хеморецепторов (Wakai J. et al., 2015). Эндотелиальные клетки аорты крысы могут синтезировать и высвобождать дофамин, что важно для вазодилатации (Pfeil U. et al., 2014).

На сердце дофамин оказывает влияние через рецепторы, находящиеся непосредственно на клетках миокарда, либо через рецепторы на симпатических / парасимпатических нервах, регулирующих работу сердца. По данным Cavallotti C. et al. (2010), в миокарде обнаружено четыре подтипа рецепторов к дофамину: D₁, D₂, D₄ и D₅. Они присутствуют в эндокарде, миокарде и эпикарде предсердий и желудочков. Через рецепторы на

кардиомиоцитах дофамин усиливает сокращения желудочков. В небольших концентрациях он вызывает положительный инотропный эффект, но более высокие концентрации дофамина вызывают отрицательный инотропный эффект, что обусловлено разнообразием, разной плотностью и чувствительностью D-рецепторов в желудочках (Казанчикова Л.М. и соавт., 2011). Опыт с галоперидолом, который задерживает выделение дофамина из синапсов, подтверждает участие дофаминовых рецепторов в регуляции сократительной функции миокарда. В концентрации 10^{-5} М галоперидол вызывает увеличение сократительной активности миокарда, в концентрации 10^{-4} М снижает ее уже с 1 минуты после введения (Билалова Г.А. и соавт., 2020; Доценко А.В. и соавт., 2020).

Через нейротропные D₂-рецепторы, расположенные в различных участках симпатической нервной системы, дофамин снижает ее активность (Vernejoul F. et al., 2002). Дофамин и его агонисты (например, перголид) ингибирует симпатическую передачу к сердцу за счет активации пресинаптических D₂-рецепторов (Richard J. et al., 1983; Yoon J.H. et al., 1994; Mannelli M. et al., 1997; Kaya D. et al., 2003). Блокада D₂-рецепторов способствует повышению симпатических влияний и проявлению адренергических эффектов на сердце и сосуды (Kaya D. et al., 2003).

Таким образом, дофамин помимо функций нейромедиатора в ЦНС может оказывать влияние на висцеральные органы, регулируя тонус сосудов, стимулируя сократимость миокарда и увеличивая электрическую проводимость в сердце, что приводит к увеличению систолического объема. В высоких дозах дофамин может оказывать эффекты также через α_1 и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, вызывая сужение сосудов и повышение АД. Поскольку гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению дофамина в ЦНС из большого круга кровообращения, экзогенно вводимый дофамин неэффективен для воздействия на ЦНС, оказывает преимущественно периферическое действие.

Итак, присутствие серотониновых и дофаминовых рецепторов на нейронах гемодинамического и дыхательного центров, в стенках кровеносных сосудов, на кардиомиоцитах и окончаниях вегетативных нервов

свидетельствует об участии серотонина и дофамина в регуляции работы сердечно-сосудистой системы. Однако, проведенные исследования как отечественных, так и зарубежных ученых ограничиваются результатами, свидетельствующими об изменении ЧСС или тонуса сосудов после введения серотонина / дофамина, их агонистов или антагонистов. Вопрос о влиянии этих регуляторных факторов на формирование ВСР остается мало изученным. Полагаем, изучение изменений ВСР после введения препаратов, повышающих и понижающих активность СРС и ДФС, в сочетании с воздействиями на адренергические и холинергические механизмы регуляции позволит дополнить представления о природе ВСР, оценить вклад центрального и периферического отделов СРС и ДФС в формировании ВСР.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика экспериментов

Диссертационная работа выполнена на кафедре физиологии, морфологии, генетики и биомедицины и в лаборатории экспериментальной физиологии Астраханского государственного университета. Часть исследований проведена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта «Роль центральных нейромедиаторных систем в формировании медленных волн вариабельности сердечного ритма» (грант №14-04-00912).

Исследования выполнены на 162 самцах нелинейных крыс 4-5-месячного возраста в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и с ГОСТ Р 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», а также Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Животные были приучены к условиям проведения экспериментов. Исследования выполнены в летний сезон года.

В соответствии с целью и задачами работы по изучению роли серотонинергических и дофаминергических регуляторных механизмов в формировании ВСР в первой серии экспериментов изучали изменения статистических и спектральных показателей ВСР нелинейных крыс ($n=54$) при воздействии на периферические серотониновые и дофаминовые рецепторы. Во второй серии исследовали динамику параметров ВСР крыс ($n=54$) при стимуляции и блокаде центральной серотонинергической системы (СРС). В третьей серии изучали изменения ВСР крыс ($n=54$) при стимуляции и блокаде центральной дофаминергической системы (ДФС).

Для стимуляции и блокады серотонинергических и дофаминергических структур на периферии и в ЦНС использовали фармакологическое моделирование и комбинацию фармакологических проб путем введения препаратов, специфически воздействующих на нейромедиаторные процессы

(на синтез и обратный захват медиаторов, на рецепторы к соответствующим медиаторам).

Таблица 1
Дизайн эксперимента

Первая часть исследования: воздействие на периферические рецепторы				
Группы	n	Препараты		Состояние животных
Контрольная	♂ (18)	Физ. раствор	+ Гексаметоний, атропин + Анаприлин	Покой / Наркоз Стресс
Серотонин	♂ (12)	Серотонин	+ Гексаметоний, атропин + Анаприлин	
Дофамин	♂ (12)	Дофамин		
БСР	♂ (6)	Прометазин	+ Гексаметоний, атропин	
БДР	♂ (6)	Сульпирид		
Вторая часть исследования: воздействие на центр. нейромедиаторные системы				
Стимуляция СРС	♂ (12)	5-НТР, флуоксетин	+ Физ. раствор	Покой / Наркоз Стресс
	♂ (6)		+ Гексаметоний, атропин	Покой
	♂ (6)		+ Анаприлин	
	♂ (6)		+ Прометазин	
Блокада СРС	♂ (12)	Кетансерин, гранисетрон	+ Физ. раствор	Покой / Наркоз Стресс
	♂ (6)		+ Гексаметоний, атропин	Покой
	♂ (6)		+ Серотонин	
Стимуляция ДФС	♂ (12)	L-допа, амантадин	+ Физ. раствор	Покой / Наркоз Стресс
	♂ (6)		+ Гексаметоний, атропин	Покой
	♂ (6)		+ Анаприлин	
	♂ (6)		+ Сульпирид	
Блокада ДФС	♂ (12)	Сульпирид, SCH-23390	+ Физ. раствор	Покой / Наркоз Стресс
	♂ (6)		+ Гексаметоний, атропин	Покой
	♂ (6)		+ Дофамин	

Во всех сериях экспериментов стимуляцию и блокаду серотонинергических и дофаминергических механизмов комбинировали 1) с

последовательным введением блокатора Н-холинорецепторов (Н-ХР) вегетативных узлов и блокатора М-холинорецепторов (М-ХР) кардиомиоцитов, 2) с введением блокатора β -адренорецепторов (β -АР).

Во 2-3 сериях экспериментов для оценки взаимодействия центральных и периферических серотонинергических (дофаминергических) механизмов при формировании ВСР стимуляцию центральных СРС и ДФС комбинировали с введением блокаторов периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов, а блокаду центральных СРС и ДФС – с введением серотонина и дофамина соответственно.

Эффекты стимуляции и блокады серотонинергических и дофаминергических механизмов в отношении ВСР изучали в состоянии спокойного бодрствования, при переводе животных в состояние наркозного сна, в динамике острого стресса. Эффекты комбинированных фармакологических проб анализировали у животных в состоянии спокойного бодрствования.

Дизайн экспериментальных исследований представлен в таблице 1.

2.2. Экспериментальные воздействия

2.2.1. Активация и блокада периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов

Изменение статистических и спектральных показателей ВСР крыс анализировали в течение первых 10-20 мин после введения:

1) серотонина

Для стимуляции серотониновых рецепторов использовали однократное введение экзогенного серотонина (Sigma, Германия) в дозе 200 мкг/кг м.т. внутривенно. При выборе дозы ориентировались на данные литературы (Ахметзянов В.Ф. и соавт., 2004; Зилов В.Г. и соавт., 2014). Учитывая быстрый захват серотонина форменными элементами крови и его окисление, а также тот факт, что колебания артериального давления, вызванные экзогенным серотонином, способны индуцировать рефлекторные изменения в работе сердца, регистрацию ЭКГ начинали сразу и продолжали в течение 15-20 мин после введения серотонина.

2) блокатора серотониновых рецепторов

В качестве блокатора серотониновых рецепторов (БСР) использовали прометазин (Sigma, Германия) в дозе 2 мг/кг м.т. внутривенно. Прометазин – производное фенотиазина, в экспериментальной физиологии используется как блокатор серотониновых 5-HT_{1,2}-рецепторов (Лычкова А.Э., 2012; Надеев А.Д. и соавт., 2014). Препарат вводили однократно. Регистрацию ЭКГ производили в течение 20-25 мин после введения БСР.

3) дофамина

Стимуляцию дофаминовых рецепторов вызывали введением дофамина (Sigma, Германия) в суммарной дозе 60 мкг/кг м.т. Введение дофамина в виде свежеприготовленного раствора проводилось дробно: через 10 мин после первой половины дозы вводили вторую половину для поддержания концентрации дофамина на уровне, достаточном для проявления эффектов. Дробное введение обусловлено быстрым окислением экзогенного дофамина в организме. В выборе дозы ориентировались на данные Г.А. Билаловой и соавт. (2013). Регистрацию ЭКГ проводили в течение 15-25 мин после первого введения дофамина.

4) блокатора дофаминовых рецепторов

В качестве блокатора дофаминовых рецепторов (БДР) применяли сульпирид (Sigma, Германия) в дозе 1 мг/кг м.т. внутривенно. Сульпирид является селективным антагонистом D₂-рецепторов, широко применяется в экспериментальной практике для изучения роли дофаминергических механизмов регуляции (Кузнецов С.В. и соавт., 2012; Федотова Ю.О., 2012; Роик Р.О., 2014). Препарат вводили однократно. Регистрацию ЭКГ производили в течение 20-30 мин после введения БДР.

Препараты, влияющие на серотониновые и дофаминовые рецепторы вводились в утренние часы. Животные контрольной группы получали однократную инъекцию физиологический раствор в дозе 0,1 мл/100 г м.т., запись ЭКГ у них осуществлялась в первые 15-20 мин после инъекции.

2.2.2. Активация и блокада центральных серотонинергических и дофаминергических нейромедиаторных систем

Изменение статистических и спектральных показателей ВСП анализировали через 1-1,5 ч после последнего введения:

1) препаратов, стимулирующих серотонинергическую систему

Стимуляцию серотонинергической системы (ССРС) создавали путем введения 5-гидрокситриптофана (5-НТР) в дозе 50 мг/кг м.т. 5-НТР является промежуточным соединением в биосинтезе серотонина, его введение активирует синтез серотонина в нейронах. Доза препарата определялась с учетом данных литературы (Baumann M.H. et al., 2011; Tronci E. et al., 2013). Для усиления эффекта 5-НТР комбинировали с введением флуоксетина в дозе 3 мг/кг м.т. (Spasojevic N. et al., 2009; Ордян Н.Э. и соавт., 2013; Королев А.О. и соавт., 2014). Флуоксетин блокирует обратный нейрональный захват серотонина в синапсах нейронов ЦНС, что повышает концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует его действие на постсинаптические рецепторы (Шишкина Г.Т., 2007; Литвинова С.В., 2008; Саркисова К.Ю. и соавт., 2010). Оба препарата производства «Sigma» (Германия) вводили внутривентриально, четырехкратно.

2) препаратов, блокирующих серотонинергическую систему

Для блокады серотонинергической системы (БССРС) использовали кетансерин (0,1 мг/кг м.т.) и гранисетрон (0,1 мг/кг м.т.). Кетансерин является блокатором серотониновых 5-НТ_{2A/2C}-рецепторов (Толстых М.П. и соавт., 2006; Егорова А.А. и соавт., 2011; Федотова Ю.О. и соавт., 2012; Лычкова А.Э. и соавт., 2014). Гранисетрон – селективный антагонист серотониновых 5-НТ₃-рецепторов, расположенных в окончаниях блуждающего нерва и триггерной зоне дна IV желудочка головного мозга. Препараты производства «Sigma» (Германия) вводили внутривентриально, четырехкратно.

3) препаратов, стимулирующих дофаминергическую систему

Для стимуляции дофаминергической системы (СДФС) животным вводили предшественник дофамина – L-дигидроксифенил-серина – L-dopa (Sigma, Германия) в дозе 20 мг/кг м.т. (Танаева К.К., 2013). L-dopa успешно

проникает через гематоэнцефалический барьер и применяется в лабораторной и клинической практике (Sonne J. et al., 2020).

Для повышения эффекта L-dopa применяли в сочетании с амантадином в дозе 20 мг/кг м.т. (Chattopadhyaya I. et al., 2015). Амантадин – трициклический аминокатаман, стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо и повышает чувствительность дофаминергических рецепторов к медиатору, блокирует его обратный захват (Карабань И.Н., 2018). Препараты вводили внутривентриально, четырехкратно.

4) препаратов, блокирующих дофаминергическую систему

Блокаду дофаминергической системы (БДФС) осуществляли с помощью одновременного введения блокатора дофаминовых D₁-рецепторов SCH-23390 (0,1 мг/кг м.т.) и блокатора дофаминовых D₂-рецепторов сульпирида (10 мг/кг м.т.). Эти препараты в разных дозах применяются для изменения активности ДФС (Шабанов П.Д. и соавт., 2011, 2012; Тимофеева О.П. и соавт., 2012; Alcantara-Vazquez O. et al., 2013; Павлова И.В. и соавт., 2015). Оба блокатора (Sigma, Германия) вводили внутривентриально, четырехкратно.

Препараты, повышающие или снижающие активность СРС и ДФС, вводились регулярно в одни и те же часы (преимущественно утром). Физиологический раствор (0,1 мл/100 г) животные контрольной группы получали по той же схеме, что и опытные животные – препараты. Регистрацию ЭКГ у них также осуществляли через 1-1,5 ч после последней инъекции.

2.2.3. Комбинация воздействий на центральные и периферические серотонинергические и дофаминергические нейромедиаторных процессы

С целью выявления специфической роли и особенностей взаимодействия центральных и периферических серотонинергических и дофаминергических механизмов в регуляции ритма сердца использовали комбинации проб:

1) Через 1,5 ч после инъекции 5-гидрокситриптофана и флуоксетина, стимулирующих серотонинергическую систему (ССРС), животным однократно вводили блокатор серотониновых $5\text{-HT}_{1,2}$ -рецепторов прометазин (2 мг/кг), как указано выше. Регистрацию ЭКГ осуществляли в течение 20-25 мин после введения БСР.

2) Через 1-1,5 ч после введения блокаторов серотонинергической системы (БСРС) кетансерина и гранисетрона в указанных выше дозах, животные получали однократную инъекцию серотонина (200 мкг/кг). Регистрацию ЭКГ проводили в течение 15-20 мин после введения серотонина.

3) Через 1,5 ч после последней инъекции L-допа и амантадина, активирующих дофаминергическую систему (СДФС), крысы получали однократно блокатор дофаминовых рецепторов D_2 -типа сульпирид (1 мг/кг). ЭКГ регистрировали в течение 20-30 мин после введения БДР.

4) Через 1-1,5 ч после введения блокаторов дофаминовых D_1 -рецепторов SCH-23390 и D_2 -рецепторов сульпирида в дозах для блокады дофаминергической системы (БДФС) животные получали дофамин в суммарной дозе 60 мкг/кг. Регистрацию ЭКГ вели в течение 15-25 мин после введения дофамина.

Данные, полученные в этих сериях сопоставляли в показателями, зафиксированными на фоне воздействий только на центральные СРС и ДФС, и только на периферические серотониновые и дофаминовые рецепторы. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

2.2.4. Воздействия на периферические холино- и адренорецепторы

Для изучения того, как центральные и периферические серотонинергические и дофаминергические механизмы взаимодействуют с холинергическими и адренергическими регуляторными влияниями при формировании ВСР в работе применялись комбинированные пробы. При этом на фоне воздействия на серотонинергические или дофаминергические структуры животным вводили блокаторы периферических Н- и М-холинорецепторов, β -адренорецепторов. Инъекцию этих препаратов

осуществляли однократно в период регистрации ЭКГ, запись возобновляли через 5-7 мин после инъекции каждого из блокаторов:

1) блокатора Н- и блокатора М-холинорецепторов

Применяли последовательную блокаду вегетативных узлов и периферических М-холинорецепторов (М-ХР). Для блокады передачи сигналов в вегетативных узлах использовали гексаметоний в дозе 7 мг/кг м.т. (Sigma, Германия) (Castiglioni P. et al., 2013). После его введения регистрировали ЭКГ. Затем этим же животным вводили блокатор М-холинорецепторов атропин в дозе 1 мг/кг м.т. (ГНЦЛС, Украина). Доза выбрана с учетом данных авторов, показавших влияние атропина на ВСР (Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Сергеева О.В. и соавт., 2008 и др.). Запись ЭКГ возобновляли через 5-7 мин после введения атропина и продолжали в течение 10-15 мин.

2) блокатора β -адренорецепторов

Для блокады β -АР использовали неселективный β -адреноблокатор анаприлин (ИФА, Россия), который вводили в дозе 2 мг/кг м.т. внутривенно. При выборе дозы препарата ориентировались на данные других авторов (Сергеева О.В. и соавт., 2008; Сальников Е.В., 2010). Препарат вводили во время регистрации ЭКГ, запись возобновляли через 5-7 мин после инъекции.

В качестве контроля были взяты крысы, которые вместо веществ, воздействующих на периферические или центральные серотонинергические и дофаминергические нейромедиаторные процессы, получали инъекцию физиологического раствора (0,1 мл/100 г м.т.), блокаторы холино- и адренорецепторов им вводили по той же схеме, что и опытным животным. Схема комбинации препаратов представлена в табл. 1.

Эффекты на ВСР всех препаратов и их комбинаций анализировали у животных в состоянии спокойного бодрствования. Кроме того, эффекты стимуляции и блокады серотонинергических и дофаминергических структур в отношении ВСР изучались в состояниях наркозного сна и острого стресса.

Наркозный сон. Для выяснения того, способны ли воздействия на серотонинергические и дофаминергические нейромедиаторные процессы

изменить характерный для наркозного сна рисунок кардиоинтервалограммы и соответствующие ему параметры ВСР (Курьянова Е.В., 2011), на фоне стимуляции и блокады периферических и центральных серотонин- и дофаминергических структур животных переводили в наркозный сон путем инъекции этаминала натрия в дозе 40 мг/кг м.т. (Ноздрачев А.Д. и соавт., 2007). После достаточно быстрого засыпания регистрировали ЭКГ у животных, лежащих на левом боку.

Моделирование острого стресса. Острый стресс, как известно (Пшенникова М.Г., 2002; Spasojevic N. et al., 2009), сопряжен с активацией симпатoadреналовой системы и центральных стресс-реализующих механизмов, в крови повышается концентрация катехоламинов. В рамках нашего исследования представляло интерес, как регулируется ритм сердца в ситуации стресса при измененной активности серотонин- и дофаминергических механизмов. Для этого животных экспериментальных групп вводили в ситуацию стресса через 5-10 мин после инъекции препаратов, воздействующих на периферические серотониновые и дофаминовые рецепторы (*первая серия экспериментов*), через 1-1,5 ч после последней инъекции препаратов, стимулирующих или блокирующих центральные СРС и ДФС (*вторая и третья серии экспериментов*). У животных контрольных серий стрессовое состояние вызывали после введения физиологического раствора.

Острый стресс моделировали по методике (Перцов С.С. и соавт., 1997; Курьянова Е.В., 2012). Крысы подвергались 1-часовой иммобилизации в индивидуальных пеналах из плексигласа. Иммобилизацию комбинировали с электрокожным раздражением хвоста по стохастической схеме при значениях переменного тока (4-6 В, 50 Гц). Раздражения наносились пятикратно, длительность каждой стимуляции – 5 сек. Запись ЭКГ проводили на 15-й, 30-й и 60-й минутах стресса. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

2.3. Методика регистрации ЭКГ у крыс

Запись ЭКГ у крыс велась на аппаратно-программном комплексе «Варикард» (Рамена, Россия). «Варикард» представляет собой микропроцессорный прибор, работающий совместно с персональным компьютером под управлением программного обеспечения «ISKIM6». Для получения динамических рядов кардиоинтервалов используется запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении.

Для съема ЭКГ использовали миниэлектроды-зажимы при местном обезболивании лидокаином (0,05 мл 0,5% раствора в/кожно). Место крепления электродов смачивали физиологическим раствором для эффективного проведения сигнала. Животные, проживающие вместе в одной клетке, помещались в коробку. После того как крысы адаптировались, начинали запись ЭКГ. Введение препаратов осуществлялось при помощи инсулиновых шприцов, позволяющих производить точную дозировку вводимых веществ. Инъекции производили в момент приостановки записи ЭКГ без снятия электродов. Регистрацию возобновляли через 5-7 мин после введения препаратов.

ЭКГ, зарегистрированные в состоянии спокойного бодрствования у интактных животных и животных, получавших физиологический раствор, расценивались как исходные или контрольные.

2.4. Анализ variability сердечного ритма у крыс

Математическая обработка рядов R-R-интервалов выполняли в программе «ISKIM6», которая обеспечивает реализацию всех основных методов анализа ВСР (статистический анализ, вариационную пульсометрию, автокорреляционный, спектральный анализ и др.). Точность измерения R-R-интервалов составляла 1 мс. Для анализа ВСР брали непрерывные фрагменты из 350 R-R-интервалов, в среднем их длительность составляла 55-60 сек. Основным критерием выбора была стационарность колебаний кардиоинтервалов на анализируемом фрагменте ЭКГ.

Математический анализ динамических рядов кардиоинтервалов R-R выполняли методами статистического анализа, вариационной пульсометрии

по Р.М. Баевскому и соавт. (2001), спектрального анализа. Рассчитывались следующие показатели:

ЧСС (уд./мин) – частота сердечных сокращений;

Мо (мс) – мода – наиболее часто встречающееся значение R-R интервала в изучаемом ряду;

ΔX (мс) – вариационный размах – разность между минимальным и максимальным величинами кардиоинтервалов;

АМо (%) – амплитуда моды – доля кардиоинтервалов, соответствующих значению моды от общего числа кардиоинтервалов в ряду. При анализе ВСР у крыс ширина класса гистограммы составляла 7,8 мс (Курьянова Е.В., 2012);

SD (мс) – стандартное отклонение всех интервалов от среднего значения в ряду;

RMSSD (мс) – квадратный корень из среднего квадрата разности значений соседних R-R-интервалов;

ИН (отн.ед.) – индекс напряжения, рассчитывали по формуле Р.М. Баевского (2001), в которую введен поправочный коэффициент для учета шага гистограммы 7,8 мс, а полученный результат умножается на 1000 (Курьянова Е.В., 2012):

$$\text{ИН} = (50/7,8) \times (\text{АМо}/2 \times \Delta X \times \text{Мо}) \times 1000.$$

Спектральный анализ ВСР проводили методом быстрого преобразования Фурье в диапазонах HF, LF и VLF. Определяли суммарную мощность спектра (TP, мс^2), абсолютные значения мощностей в каждом диапазоне (мс^2). В ряде случаев – положение и мощность пиков HF и LF (мс^2). При определении границ спектральных диапазонов учитывали данные других авторов (Ohnuki K. et al., 2001; Савустьяненко А.В. и соавт., 2005; Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Сергеева О.В., 2008; Курьянова Е.В., 2012).

Мощность HF-волн в диапазоне 3,5-0,9 Гц, LF-волн – 0,9-0,32 Гц, VLF-волн – 0,32-0,15 Гц. При физиологической интерпретации результатов анализа ВСР ориентировались на трактовки в Heart rate variability Standards... (1996), в работах Баевского Р.М. и соавт. (2001), Хаспековой Н.Б. (2003), Алипова Н.Н. и соавт. (2005) и др. Мощность HF-волн рассматривали как колебания R-R-интервалов, связанные с дыхательными движениями и

активностью парасимпатического канала регуляции. Мощность LF-волн – как показатель, обусловленный колебаниями сосудистого тонуса, барорефлекторного контроля за артериальным давлением и симпатической модуляции (Баевский Р.М. и соавт., 2001), хотя другие считают его показателем, зависящим одновременно от симпатических и вагусных влияний (Коркушко О.В. и соавт., 2002; Курьянова Е.В., 2012). Мощность VLF-волн – как показатель надсегментарного контроля за ритмом сердца, связанный с психоэмоциональным напряжением и симпатическими влияниями (Баевский Р.М. и соавт., 2001; Соловьева А.Д. и соавт., 2003; Хаспекова Н.Б., 2003; Яблучанский Н.И. и соавт., 2010).

Определяли абсолютную мощность каждого компонента спектра (мс^2), относительную мощность волн в % от общей мощности спектра и индекс централизации (IC, отн.ед.) – отношение суммарной мощности низкочастотных волн к мощности высокочастотных волн: $IC = (LF + VLF) / HF$.

Анализ ВСР во всех сериях проводили в исходном состоянии, на фоне стимуляции или блокады серотонинергических и дофаминергических структур (периферических и центральных), в комбинированных пробах – после введения каждого препарата, как описано выше; при переходе животных в наркозный сон после введения препаратов; на 15-, 30- и 60-й минутах острого стресса.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием возможностей программ Excel (Microsoft Office 2003), STATISTICA, Version 10. Расчет средних и их ошибок ($M \pm m$) проведен общепринятым методом (Лакин Г.Ф., 1990; Козак М.Ф., 2019). Статистическую значимость изменений параметров ВСР после введения препаратов в каждой группе и по сравнению с контролем оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сопряженность изменений параметров ВСР в условиях примененных воздействий оценивали с помощью корреляционного анализа.

ГЛАВА 3.

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СЕРОТОНИНОВЫХ И ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС

3.1. Изменения ВСП при введении серотонина и дофамина

Работа сердечно-сосудистой системы находится под контролем регуляторного аппарата, который представлен не только холинергическим и адренергическим звеньями вегетативной нервной системы, но включает в себя другие регуляторные механизмы. Согласно данным литературы, рецепторы к серотонину и дофамину присутствуют в миокарде, сосудах, других органах и тканях (Ferreira H.S. et al., 2005; Кириллова В.В. и соавт., 2007; Якупова А.Ф., 2011; Афлятумова Г.М. и соавт., 2013; Надеев А.Д. и соавт., 2014). Это дает основание полагать, что серотонин и дофамин способны оказывать влияния на хронотропию сердца, на формирование variability кардиоинтервалов.

На первом этапе работы изучались изменения ВСП у крыс после введения серотонина и дофамина, то есть при реализации, прежде всего, периферических эффектов этих регуляторных веществ (табл. 2 и 3).

В исходном состоянии у всех крыс регистрировался синусовый ритм при средней ЧСС около 280-320 уд./мин, (табл. 2), что согласуется с данными других авторов для бодрствующих крыс (Климова О.А., 2004; Семенова М.А., 2005; Курьянова Е.В., 2009, 2012; Henze M. et al., 2013). Средние величины ΔX , SDNN, AMo, ИН свидетельствовали, что для большинства животных был характерен относительный вегетативный баланс (Курьянова Е.В., 2012). Variability кардиоинтервалов была представлена волнам HF средней мощности (до 40-50% от общей мощности спектра), доля как LF-, так и VLF-волн составляла от 20 до 30%, а IC колебался в пределах 1-2 отн.ед., поскольку суммарная мощность низкочастотных волн была равна 50-60% от общей мощности спектра (табл. 3).

Через 10-15 мин после введения физиологического раствора средние величины статистических и спектральных параметров ВСП крыс мало

отличались от исходных. После введения серотонина и дофамина значимых изменений средних значений большинства показателей ВСР не выявлено. Тем не менее, отмечались некоторые тенденции, на которых остановимся подробнее.

Таблица 2

Изменения статистических параметров ВСР у крыс после введения серотонина и дофамина, $M \pm m$

Показатели	Группы	Исходное состояние	После введения препаратов
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=18)	319,3±8,1	326,9±7,0
	Серотонин (n=18)	296,1±6,8	314,4±11,9
	Дофамин (n=18)	321,5±7,6	311,7±6,8
Мо, мс	Контроль (n=18)	198,8±4,7	185,4±3,8
	Серотонин (n=18)	204,9±4,5	194,4±7,3
	Дофамин (n=18)	187,7±4,7	192,8±4,3
ΔX, мс	Контроль (n=18)	28,9±1,5	29,5±1,9
	Серотонин (n=18)	24,4±2,6	23,9±1,8 #
	Дофамин (n=18)	25,9±1,8	27,6±2,3
RMSSD, мс	Контроль (n=18)	4,4±0,3	4,4±0,4
	Серотонин (n=18)	4,3±0,4	3,9±0,5
	Дофамин (n=18)	5,6±0,5	4,3±0,4 +
SDNN, мс	Контроль (n=18)	5,7±0,3	5,8±0,4
	Серотонин (n=18)	4,7±0,5	4,8±0,5
	Дофамин (n=18)	6,1±0,5	5,6±0,6
АМо, %	Контроль (n=18)	46,5±2,1	50,3±2,7
	Серотонин (n=18)	54,8±3,3	60,4±3,6 #
	Дофамин (n=18)	51,4±2,7	53,3±3,1
ИН, отн. ед.	Контроль (n=18)	29,7±3,0	33,7±4,1
	Серотонин (n=18)	42,9±5,1	49,3±6,4 #
	Дофамин (n=18)	40,1±5,9	38,7±5,0

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$ + – по сравнению с исходным состоянием после введения серотонина и дофамина в каждой группе соответственно; # – по сравнению с контролем.

После введения серотонина у крыс наблюдался сдвиг средней ЧСС в сторону роста. Кроме того, средние величины ΔX и SDNN оказались ниже, а величины АМо и ИН – выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). В спектре проявился тренд к усилению волн LF при некотором ослаблении VLF-колебаний, мощность HF-волн и IC практически не изменились (табл. 3).

После введения дофамина было отмечено некоторое снижение ЧСС, а также RMSSD ($p < 0,05$), который считается показателем парасимпатических

влияний (Баевский Р.М. и соавт., 2001). В спектре мощность HF-волн снизилась на 34% от исходной ($p < 0,05$).

Таблица 3

Изменения спектральных параметров ВСР у крыс после введения серотонина и дофамина, $M \pm m$

Показатели	Группы	Исходное состояние	После введения препаратов
TP, mc^2	Контроль (n=18)	14,1 $\pm$ 2,0	11,2 $\pm$ 1,3
	Серотонин (n=18)	13,2 $\pm$ 3,5	12,2 $\pm$ 2,4
	Дофамин (n=18)	14,9 $\pm$ 1,4	12,0 $\pm$ 2,3
HF, mc^2	Контроль (n=18)	6,2 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,8
	Серотонин (n=18)	5,1 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 1,3
	Дофамин (n=18)	7,0 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 0,9 +
LF, mc^2	Контроль (n=18)	4,0 $\pm$ 0,8	2,8 $\pm$ 0,4
	Серотонин (n=18)	4,3 $\pm$ 1,7	4,6 $\pm$ 1,1
	Дофамин (n=18)	3,8 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 1,1
VLF, mc^2	Контроль (n=18)	3,9 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,5
	Серотонин (n=18)	3,8 $\pm$ 1,6	2,6 $\pm$ 0,5
	Дофамин (n=18)	3,3 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,6
HF%	Контроль (n=18)	44,7 $\pm$ 3,5	49,3 $\pm$ 4,1
	Серотонин (n=18)	50,3 $\pm$ 4,8	44,4 $\pm$ 4,4
	Дофамин (n=18)	48,3 $\pm$ 4,3	44,2 $\pm$ 4,5
LF%	Контроль (n=18)	26,9 $\pm$ 2,8	23,8 $\pm$ 2,2
	Серотонин (n=18)	25,8 $\pm$ 2,5	31,4 $\pm$ 3,5
	Дофамин (n=18)	27,0 $\pm$ 2,4	29,1 $\pm$ 3,2
VLF%	Контроль (n=18)	28,4 $\pm$ 3,1	26,9 $\pm$ 3,5
	Серотонин (n=18)	23,9 $\pm$ 2,8	24,2 $\pm$ 3,0
	Дофамин (n=18)	24,7 $\pm$ 3,7	26,6 $\pm$ 3,4
IC, отн. ед.	Контроль (n=18)	1,5 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
	Серотонин (n=18)	1,8 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,4
	Дофамин (n=18)	1,4 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием после введения серотонина и дофамина в каждой группе соответственно.

Проявившиеся тенденции в изменениях средних величин параметров ВСР позволяют отметить: 1) введение серотонина может потенцировать рост ЧСС и мощности LF-волн при некотором ослаблении VLF-волн; 2) введение дофамина может способствовать некоторому урежению ЧСС и ослаблению мощности HF-волн. Серотонин чаще индуцирует повышение вариабельности, а дофамин – снижение вариабельности кардиоинтервалов. Повышение мощности LF говорит об усилении сопряженности ритма сердца с колебаниями тонуса сосудов и кровяного давления (согласно Р.М.

Баевскому и соавт., 2002). Снижение мощности HF-волн после введения дофамина свидетельствует об ослаблении сопряженности ритма сердца и дыхательной функции.

3.2. Изменения ВСР при стимуляции и блокаде серотониновых и дофаминовых рецепторов

Выявленная неоднозначность изменений ВСР после введения серотонина и дофамина в организм могла быть вызвана рядом причин: 1) быстрым метаболизмом моноаминов, что нивелирует их эффекты, 2) разнообразием и широким распространением в организме рецепторов к серотонину и дофамину. В этой связи было решено использовать, помимо естественных агонистов, синтетические препараты – блокаторы серотониновых и дофаминовых рецепторов (БСР и БДР), что могло дать дополнительную информацию о роли серотонин- и дофаминергических механизмов в регуляции сердечного ритма.

Согласно табл. 4, введение серотонина сопровождалось небольшим повышением ЧСС (порядка 5%). Средние величины показателей общей variability ритма изменились мало, но в спектре отмечен подъем мощности LF-волн на 80% ($p < 0,1$), сопряженный с ростом ЧСС ($r = 0,79$, $p < 0,05$). Соответственно, доля LF-волн увеличилась почти на 10% ($p < 0,05$) (рис. 1), а IC вырос до 2 отн.ед. ($p < 0,05$).

Введение БСР привело к снижению ЧСС на 10,3%. Помимо этого отмечался тренд к снижению ΔX и SDNN (на 18-20%, $p < 0,1$) (табл. 4). В спектре обнаружилось падение мощности LF- и VLF-волн на 75-77%, сопряженное с урежением ЧСС ($r = 0,92$, $p < 0,05$). Мощность этих волн на фоне БСР оказалась ниже контрольного уровня в 2-3 раза ($p < 0,05$) и была самой низкой среди всех обследованных групп (рис. 1). Значительное ослабление мощности медленных волн определило ($r = -0,93$, $p < 0,05$) снижение IC до 0,3 отн.ед. ($p < 0,05$). Доли LF- и VLF-волн в спектре снизились до 10-12%, доминирующими (более 75%) стали HF-волны ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таблица 4

Изменения статистических показателей ВСП крыс после введения агонистов и блокаторов серотониновых и дофаминовых рецепторов, $M \pm m$

Показатели ВСП	Группы	Исходное состояние	После введения препаратов
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=12)	313,9±4,9	317,8±9,0
	Серотонин (n=12)	303,3±8,8	319,9±17,7
	БСП (n=6)	335,0±23,2	300,5±17,1
	Дофамин (n=12)	320,7±9,2	312,8±9,9
	БДР (n=6)	314,3±6,1	397,2±22,8 **, ##
Мо, мс	Контроль (n=12)	191,8±2,9	191,3±5,4
	Серотонин (n=12)	200,3±5,7	192,8±10,5
	БСП (n=6)	183,5±10,6	201,7±9,9
	Дофамин (n=12)	186,8±5,7	193,8±6,1
	БДР (n=6)	190,6±3,2	148,7±9,7 **, ##
ΔX , мс	Контроль (n=12)	28,1±1,9	28,4±3,0
	Серотонин (n=12)	25,6±3,8	25,9±2,5
	БСП (n=6)	27,9±2,6	22,1±1,6
	Дофамин (n=12)	27,4±2,3	26,8±3,2
	БДР (n=6)	28,8±1,8	32,3±2,8
RMSSD, мс	Контроль (n=12)	4,4±0,3	4,6±0,7
	Серотонин (n=12)	4,3±0,5	4,7±0,8
	БСП (n=6)	4,3±0,6	5,0±0,9
	Дофамин (n=12)	5,3±0,6	4,1±0,5
	БДР (n=6)	5,1±0,3	3,3±0,4 **
SDNN, мс	Контроль (n=12)	5,7±0,4	5,8±0,5
	Серотонин (n=12)	5,1±0,7	5,3±0,6
	БСП (n=6)	5,5±0,6	4,5±0,2
	Дофамин (n=12)	6,0±0,6	5,3 ±0,7
	БДР (n=6)	6,0±0,4	7,7±0,7
АМо, %	Контроль (n=12)	45,8±2,7	46,9±3,6
	Серотонин (n=12)	55,8±3,9	57,5±4,6
	БСП (n=6)	49,2±3,8	61,1±3,7 *
	Дофамин (n=12)	49,9±2,9	55,9±3,5
	БДР (n=6)	43,5±1,5	44,6±3,1
ИН, отн. ед.	Контроль (n=12)	29,6±3,7	30,8±6,1
	Серотонин (n=12)	44,5±6,8	44,3±6,5
	БСП (n=6)	34,9±7,6	46,5±6,0
	Дофамин (n=12)	36,7±7,0	42,7±6,5
	БДР (n=6)	26,1±2,6	31,9±4,5

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – *, **, *** – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

Антагонистичность эффектов БСП и серотонина свидетельствовала в пользу участия периферических серотонинергических структур в формировании мощности LF-волн, поддержании сопряженности между

хронотропной функцией сердца и регуляцией тонуса сосудов. Изменения на фоне БСР в виде урежения ЧСС, резкого снижения абсолютной и относительной мощности LF- и VLF-волн, доминирования в спектре HF-волн свидетельствуют о повышении сопряженности ритма сердца с дыхательной функцией и сдвигу вегетативного баланса к преобладанию парасимпатических влияний.

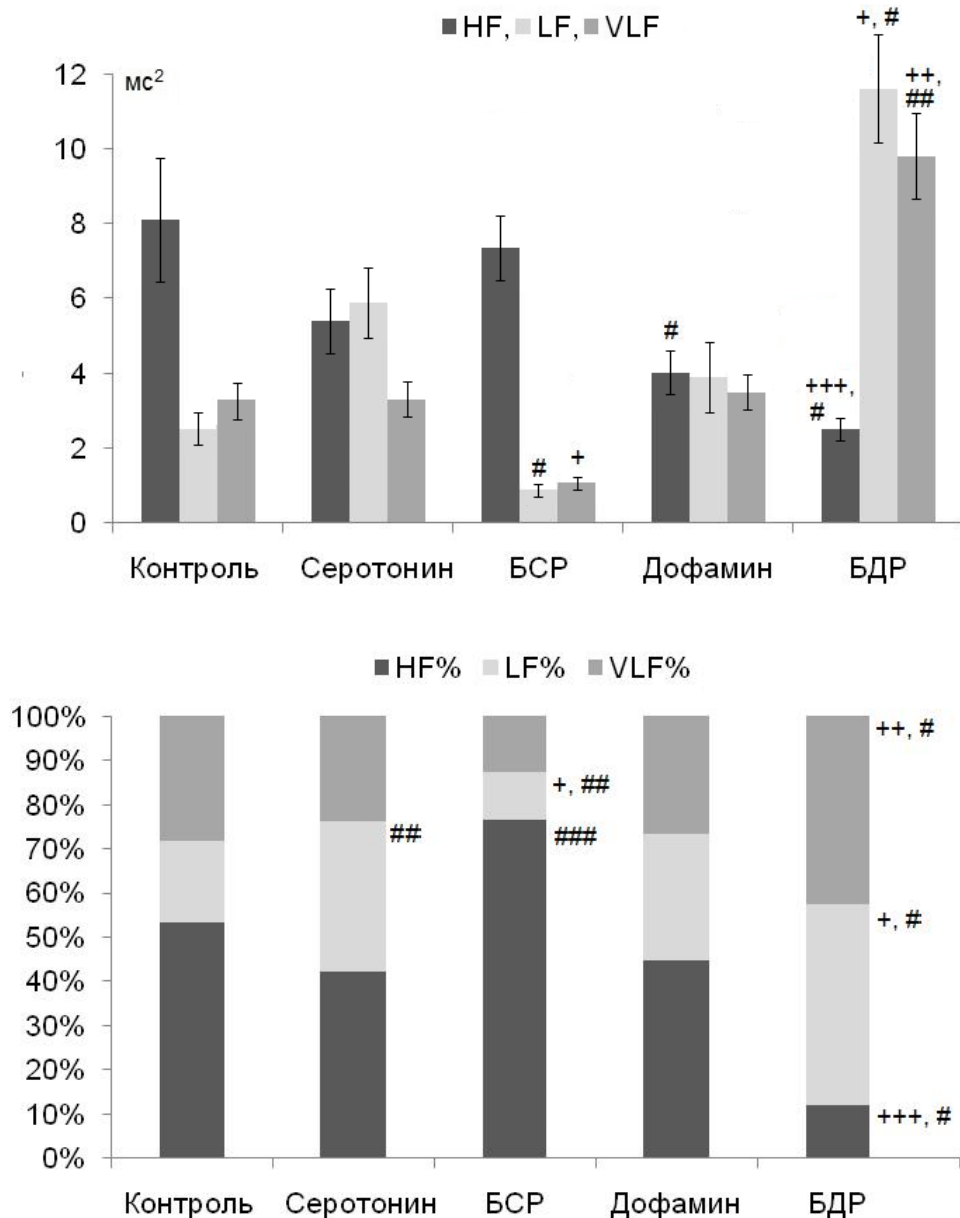


Рис. 1. Абсолютная и относительная мощность волн спектра ВСР у крыс после введения агонистов и блокаторов серотониновых и дофаминовых рецепторов. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

Введение дофамина сопровождалось весьма слабым снижением ЧСС (не более 2-3%). Также отмечено уменьшение RMSSD (на 23%, $p < 0,1$) (табл. 4) и снижение мощности HF-волн на 32% ($p < 0,05$, $r = -0,57$ $p < 0,1$), которая оказалась вдвое ниже контрольной ($p < 0,05$) (рис. 1). В этой связи IC стал выше на треть ($p < 0,1$), хотя мощность низкочастотных волн почти не изменилась.

После введения БДР – антагониста D_2 -рецепторов, был зафиксирован резкий рост ЧСС (на 26,5%, $p < 0,01$) при соответствующем снижении Мо кардиоинтервалов ($p < 0,01$, $r = -0,99$, $p < 0,05$). Наряду с этим существенно снизился показатель парасимпатических влияний RMSSD (на 35%, $p < 0,1$) и одновременно увеличилось SDNN (на 28%, $p < 0,1$) (табл. 4).

Суммарная мощность спектра выросла на половину от исходной ($p < 0,05$). Мощность HF-волн снизилась на 70% ($p < 0,001$) и стала в 3 раза ниже контрольного уровня ($p < 0,05$), мощность LF-волн выросла на 128% ($p < 0,05$), VLF-волн – на 206% ($p < 0,01$), но связь с ростом ЧСС была несильной ($r = 0,48$, $p < 0,1$). Мощности этих волн на фоне БДР оказались самыми высокими среди всех экспериментальных групп и превысили контрольные значения в 4,4 раза и 3 раза соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1). Доля HF в спектре упала до 10-12%, а доминирующими стали LF- и VLF-волны (в сумме до 85% от TP) ($p < 0,01$). Изменение в соотношении компонентов спектра обусловило ($r = 0,79-0,99$, $p < 0,05$) многократный рост IC (в 10 раз, $p < 0,001$). В целом, динамика параметров ВСР после введения БДР в виде сильной тахикардии, падения мощности HF и резкого нарастания мощности LF- и VLF-волн может рассматриваться как свидетельство усиления симпатoadреналовых влияний на ритм сердца.

Ниже представлены соотношения абсолютных значений ряда показателей ВСР на фоне стимуляции и блокады серотониновых и дофаминовых рецепторов в виде неравенств:

ЧСС: БДР >> Контроль = Серотонин = Дофамин > БСР;

SDNN: БДР > Контроль = Серотонин = Дофамин > БСР;

ИН: БСР > = Серотонин = Дофамин > Контроль = БДР;

HF: Контроль > = БСР > Серотонин > = Дофамин >> БДР;

LF: БДР >> Серотонин > Дофамин > Контроль >> БСР;

VLF: БДР >> Контроль = Серотонин = Дофамин > БСР;

IC: БДР >>> Серотонин = Дофамин > Контроль >> БСР.

В этих соотношениях можно увидеть ряд закономерностей: 1) самая высокая ЧСС и при этом самая высокая изменчивость кардиоинтервалов (SDNN) регистрируются на фоне БДР; 2) самые высокие мощности LF- и VLF-волн и низкие мощности HF-волн характерны для серии с БДР, а самые низкие мощности LF- и VLF-волн и высокие мощности HF-волн – для серии с БСР; 3) на фоне БДР фиксируется самый высокий IC и наименьший ИН, а при БСР, напротив, самый низкий IC и достаточно высокий ИН; 4) величины показателей ВСР значительно ближе к контрольным величинам после введения серотонина и дофамина, и сильнее отклоняются от контрольных после введения БСР и БДР.

В эффектах серотонина и дофамина антагонизм выражен слабо и проявляется в усилении LF-волн на фоне серотонина и снижении HF-волн на фоне дофамина, однако волновая структура спектра изменяется несущественно. Антагонизм эффектов блокаторов (БСР и БДР) проявляется весьма четко в противоположных изменениях ЧСС, мощности LF- и VLF-волн и IC. На фоне БСР из-за снижения мощности LF- и VLF-волн в спектре становятся доминирующими HF-волны (до 85% от TP), на фоне БДР из-за усиления LF- и VLF-волн и падения мощности HF-волн в спектре доминируют низкочастотные волны (более 85% от TP).

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что серотонин способствует повышению роли сосудодвигательного центра в формировании ВСР, соответственно, БСР ослабляет сопряженность ритма сердца с регуляцией тонуса сосудов и надсегментарными влияниями, делает ритм сердца более зависимым от ритма дыхания и парасимпатических влияний в диапазоне HF. В свою очередь дофамин несколько снижает сопряженность ритма сердца с ритмом дыхания, но БДР усиливает сопряженность ритма сердца с регуляцией тонуса сосудов и надсегментарными влияниями, ослабляет его сопряженность с ритмом дыхания, индуцирует признаки усиления симпатoadреналовых влияний, согласно (Баевский Р.М. и соавт., 2002).

3.3. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов в пробах с введением гексаметония и атропина

Задачей следующей серии экспериментов стало изучение динамики показателей ВСР при блокаде Н- и М-холинорецепторов на фоне введения серотонина и БСР, дофамина и БДР.

Из табл. 5 видно, что у крыс контрольной группы после введения гексаметония (ГМ) ЧСС повысилась на 17% ($p<0,01$). Все показатели общей variability (ΔX , RMSSD и SD) снизились на 40-43% ($p<0,1$), а ИН вырос до 95 отн.ед. ($p<0,1$). Эти изменения были сопряжены с ослаблением мощности LF- и VLF-волн (на 84-88% ($p<0,05$), мощности HF-волн (на 70%), IC снизился до 0,6 отн.ед. Доля HF-волн повысилась до 70%, суммарный вклад LF и VLF сократился до 30%. (рис. 2). Последующее введение атропина (АТР) привело к еще большему росту ЧСС (до 450 уд./мин, $p<0,01$) и ИН (более 200 отн.ед. $p<0,01$). Ригидность ритма сердца определялась падением мощности LF- и VLF-волн на 92-97%, HF-волн – на 88% ($p<0,01$) от исходного уровня. В спектре доминировали HF-волны низкой мощности, IC снизился до 0,4 отн.ед. То есть, блокада Н- и М-ХР приводит к значительному росту ЧСС, ослаблению мощности всех волн спектра (особенно LF и VLF).

У крыс, получивших серотонин, после введения ГМ ЧСС выросла на 17% ($p<0,05$), но ΔX и SD, а также ИН почти не изменились, поскольку мощность волн ВСР сократилась не так существенно, как в контроле: снижение произошло только в HF- и LF-диапазонах на 48 и 61% соответственно ($p<0,1$) (табл. 5, рис. 2). При этом абсолютные мощности LF- и VLF-волн были значительно выше ($p<0,01$), чем в контрольной серии, и доминировали в спектре, поэтому IC оставался высоким – 2,7 отн.ед. Но после введения АТР у крыс, получивших серотонин, рост ЧСС составил 26%, а ИН – 390% ($p<0,01$) при снижении ΔX , RMSSD и SD на 57-74% ($p<0,01$), что соответствовало изменениям в контрольной серии. Эти сдвиги определялись снижением мощности всех волн спектра на 91-97% от

исходных величин ($p < 0,01$), и даже мощность HF-волн упала до минимума ($0,5 \text{ мс}^2$) и стала ниже в 2 раза, чем в контроле, а IC понизился до 0,8 отн.ед.

Таблица 5

Изменения статистических параметров ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов после введения гексаметония и атропина, $M \pm m$

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	После введения гексаметония	После введения атропина
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	317,8±9,0	370,8±7,2 ++	433,2±11,0 ++, ^^
	Серотонин(n=6)	319,9±17,7	364,7±13,1 #	403,5±18,2
	БСР (n=6)	300,5±17,1	338,7±25,9	355,2±11,9 +, ###
	Дофамин (n=6)	312,8±9,9	328,8±13,1 +, #	364,5±16,0 #
	БДР (n=6)	397,2±22,8 ###	372,0±19,8	420,±29,0
Мо, мс	Контроль (n=6)	191,3±5,4	160,7±3,2 ++	138,5±2,4 ++, ^^
	Серотонин(n=6)	192,8±10,5	160,8±6,0 #	149,8±6,9
	БСР (n=6)	201,7±9,9	183,2±13,4	168,5±6,5 +, ###
	Дофамин (n=6)	193,8±6,1	184,5±7,5 #	165,3±7,2 #
	БДР (n=6)	148,7±9,7 ###	160,2±10,1	146,8±10,8
ΔX , мс	Контроль (n=6)	28,4±3,0	16,5±2,9	9,9±0,9 ++, ^
	Серотонин(n=6)	25,9±2,5	24,8±3,6	10,6±2,0 ++, ^
	БСР (n=6)	22,1±1,6	17,8±1,9	12,8±2,2 +
	Дофамин (n=6)	26,8±3,2	18,1±2,9	12,7±2,1 ++
	БДР (n=6)	32,3±2,8	20,2±2,4 +	11,7±4,0 +, (0,1^)
RMSSD, мс	Контроль (n=6)	4,6±0,7	2,7±0,6	1,5±0,2 +
	Серотонин(n=6)	4,7±0,8	3,0±0,4 (0,1+)	1,2±0,2 ++, ^^
	БСР (n=6)	5,0±0,9	3,0±0,4 +	2,0±0,3 +
	Дофамин (n=6)	4,1±0,5	2,5±0,4 +	2,5±0,6 (0,1+)
	БДР (n=6)	3,3±0,4	3,0±0,3	1,4±0,2 ++, ^
SDNN, мс	Контроль (n=6)	5,8±0,5	3,5±0,6	1,3±0,2 +
	Серотонин(n=6)	5,3±0,6	5,2±1,0	2,3±0,4 ++, ^
	БСР (n=6)	4,5±0,2	4,2±0,5	2,8±0,7 +
	Дофамин (n=6)	5,3 ±0,7	3,5±0,8	2,8±0,4 +
	БДР (n=6)	7,7±0,7	4,6±0,7 +	2,4±0,9 +
АМо, %	Контроль (n=6)	46,9±3,6	67,7±5,5	86,8±7,4 +, ^
	Серотонин(n=6)	57,5±4,6	60,8±4,1	84,7±5,2 ++, ^
	БСР (n=6)	61,1±3,7	57,9±5,7	73,7±9,7
	Дофамин (n=6)	55,9±3,5	61,8±7,0	71,9±7,3
	БДР (n=6)	44,6±3,1	62,2±4,0 +	81,1±9,5 ++
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	30,8±6,1	94,9±16,7 (0,1+)	219,3±32,4 ++, ^
	Серотонин(n=6)	44,3±6,5	55,8±9,4	216,8±48,8 ++, ^^
	БСР (n=6)	46,5±6,0	66,5±15,5	137,2±34,8 +
	Дофамин (n=6)	42,7±6,5	79,6±24,6	148,0±47,8 ++
	БДР (n=6)	31,9±4,5	65,1±7,1 ++	282,5±83,6 +

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования; ^, ^^, ^^ – по сравнению с состоянием после введения гексаметония в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

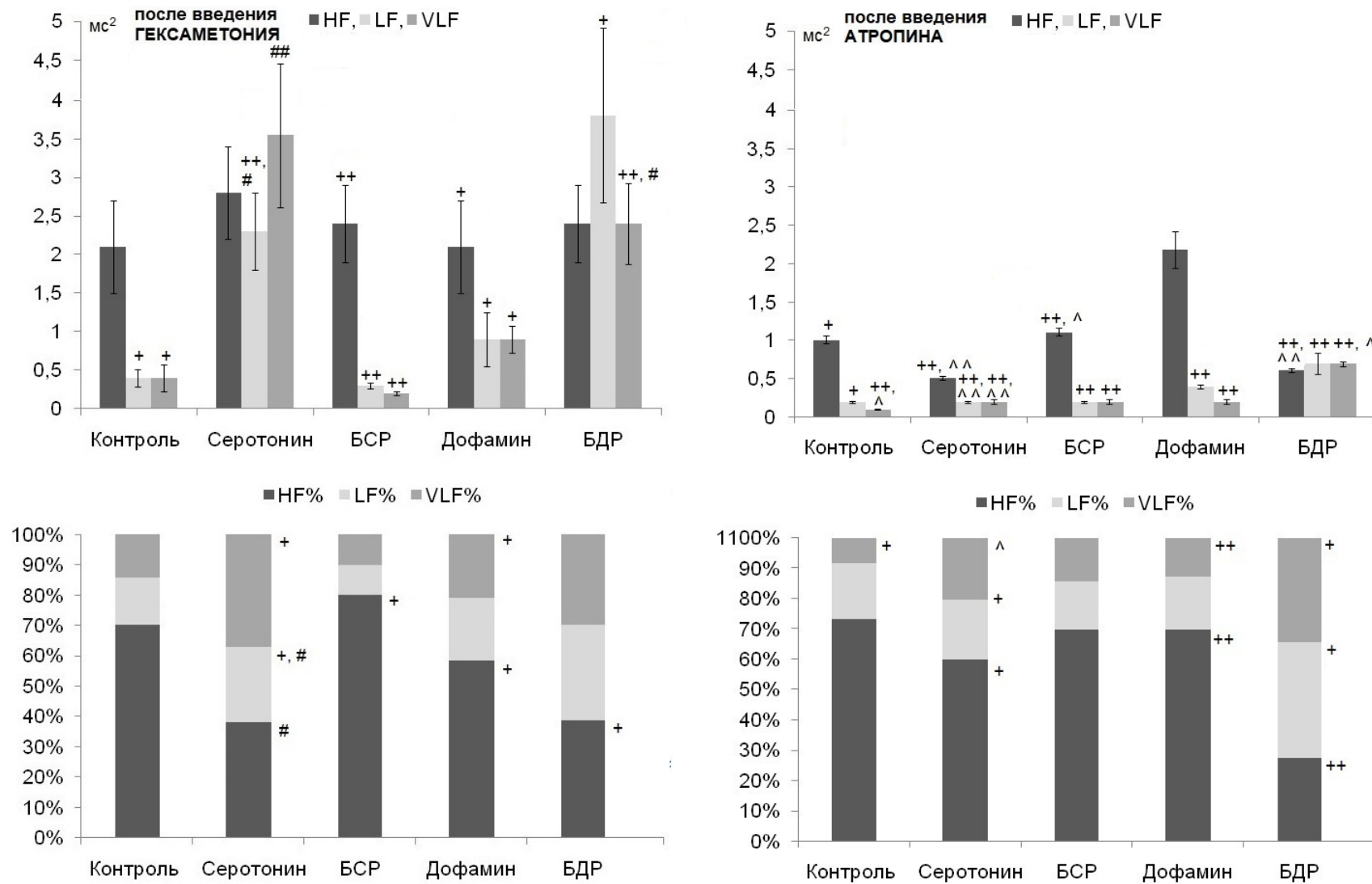


Рис. 2. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСП у крыс контрольной и экспериментальных групп после введения гексаметония и атропина. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем, ^, ^^, ^^ – по сравнению с состоянием после введения гексаметония в каждой группе. Экспериментальные группы: Серотонин, БСР, Дофамин, БДР.

Таким образом, на фоне серотонина блокада вегетативных узлов не сопровождается минимизацией мощности низкочастотных волн спектра, но блокада М-ХР приводит к сильному снижению HF-волн.

У крыс, получивших БСР (табл. 5, рис. 2), после введения блокатора Н-ХР ЧСС выросла на 13% ($p < 0,1$), однако не превысила 350 уд./мин. Из показателей общей вариабельности в наибольшей мере (на 40%) снизился RMSSD. Мощность всех волн ВСР сократилась: в HF- и LF-диапазонах на 67% ($p < 0,01$), в VLF-диапазоне – на 82% ($p < 0,01$). Причем мощности LF- и VLF-волн достигли минимальных величин (около $0,1-0,2 \text{ мс}^2$), в спектре доминировали HF-волны, поэтому IC оставался низким – 0,3 отн.ед. Последующее введение АТР (табл. 5, рис. 2) вызвало рост ЧСС всего на 18% ($p < 0,05$) или до 340-360 уд./мин, что ниже контрольного ($p < 0,01$). ИН увеличился только на 190% ($p < 0,05$) и не превысил 150 отн.ед. Мощности волн спектра продолжили снижение в HF- и LF-диапазонах – на 85-78% от исходной ($p < 0,01$), но абсолютная мощность HF-волн оставалась выше 1 мс^2 , эти волны доминировали в спектре, поэтому IC оставался низким (0,7 отн.ед.). Таким образом, на фоне БСР блокада вегетативных узлов и блокада М-ХР в меньшей мере повышают ЧСС, ИН и снижают HF-волны, но приводят к минимизации мощности LF- и VLF-волн.

У крыс группы дофамин введение ГМ не изменило ЧСС, показатели вариабельности (ΔX , RMSSD и SD) снизились всего на 33-39% ($p < 0,05$), поскольку снижение мощности волн ВСР было не столь выраженным, как в контроле: в HF-диапазоне – на 48%, в LF- и VLF-диапазонах – на 74-77% ($p < 0,05$) (табл. 5, рис. 2). Абсолютные мощности LF-, VLF-волн оставались несколько выше, чем в контрольной серии, IC превышал 1 отн.ед. После введения АТР у крыс, получивших дофамин, ЧСС повысилась только на 16,5% и осталась ниже 400 уд./мин. Снижение ΔX , RMSSD и SD составило уже 40-52% ($p < 0,05$) от исходной. ИН увеличился почти на 245% ($p < 0,05$), однако его величина была ниже 200 отн.ед. Ригидность ритма сердца усилилась только за счет падения мощностей LF- и VLF-волн на 90% от исходных величин ($p < 0,01$), мощность HF-волн почти не изменилась и осталась почти вдвое выше, чем в контрольной серии, поэтому IC понизился

до 0,5 отн.ед. Следовательно, на фоне дофамина слабее проявляются эффекты блокады Н-ХР на ЧСС, мощность LF- и VLF-волн, а также заметно ослаблены эффекты атропина в отношении ЧСС и мощности HF-волн.

У крыс группы БДР после введения ГМ ЧСС оставалась стабильно высокой – около 400 уд./мин (табл. 5). Из показателей общей вариабельности снизились только ΔX и SDNN (на 38-40%), ИН вырос на 103% ($p < 0,05$). Снижение мощности волн ВСР произошло только в LF- и VLF-диапазонах – на 65 и 76% соответственно ($p < 0,01$), но их абсолютные величины оставались в 8-9 раз выше, чем в контрольной серии ($p < 0,05$) (рис. 2). Суммарная доля LF- и VLF-волн сократилась до 60%, а HF% выросла до 40% от ТР. IC сильно снизился, но все еще был достаточно высоким – 2,5 отн.ед. После введения АТР у крыс, получивших БДР, ЧСС оставалась в пределах 400-420 уд./мин. Снижение ΔX и SD составило 64-78% ($p < 0,05$), RMSSD – 58% от исходной ($p < 0,01$). При этом ИН увеличился очень резко – на 780% ($p < 0,05$) и достиг 300 и более отн.ед. (табл. 5). Напряженность ритма сердца усилилась в связи с падением мощности LF- и VLF-волн на 93-94% ($p < 0,01$), мощности HF-волн – на 76% ($p < 0,05$) от исходных величин (рис. 2). Мощность HF-волн достигла минимальных величин (0,5-0,6 ms^2), но мощности LF- и VLF-волн были выше (около 0,7 ms^2), нежели в контрольной и других сериях, поэтому они все же доминировали в спектре, а IC превышал 1 отн.ед. То есть, введение БДР способствует поддержанию высокой ЧСС, мощности волн LF и VLF при блокаде вегетативных узлов и М-ХР, но потенцирует снижение HF-волн при блокаде М-ХР.

Итак, предварительное воздействие на серотониновые и дофаминовые рецепторы не отменяет, но модифицирует изменения ВСР, характерные для блокады Н-ХР и М-ХР.

При блокаде вегетативных узлов самая высокая ЧСС (более 350-360 уд./мин), и одновременно самый низкий ИН и относительно высокая мощность всех волн спектра (особенно LF и VLF) регистрировалась на фоне введения серотонина и БДР. В свою очередь, самая низкая ЧСС (менее 350 уд./мин) и меньшая мощность волн спектра при относительно высокой доле HF-волн – на фоне введения дофамина и БСР.

При блокаде М-ХР самая высокая ЧСС (более 400 уд./мин), и одновременно самый высокий ИН и наименьшая мощность HF-волн (около $0,5 \text{ мс}^2$) регистрировалась на фоне введения серотонина и БДР. В свою очередь, меньшая ЧСС (350-360 уд./мин) и ИН (150-130 отн.ед.) и большая мощность HF-волн ($1-2 \text{ мс}^2$) регистрировалась на фоне введения дофамина и БСР. Относительно мощности волн LF и VLF, то после введения атропина наибольшие из возможных величин зафиксированы на фоне БДР и дофамина, наименьшие – на фоне серотонина и БСР.

В целом, периферические серотонинергические и дофаминергические механизмы вовлечены в реализацию влияний центрального и автономного контуров регуляции, по-видимому, взаимодействуют с холинергическими и адренергическими механизмами на уровне пресинаптических окончаний и внутриклеточных сигнальных каскадов. В случае стимуляции серотониновых и блокады дофаминовых рецепторов создаются условия для усиления адренергических влияний на сердце и ослабления холинергических влияний, а при стимуляции дофаминовых и блокаде серотониновых – наоборот, потенцируется ослабление адренергических влияний и повышение холинергических влияний.

3.4. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией серотониновых и дофаминовых рецепторов в пробах с введением анаприлина

С учетом результатов предыдущих этапов исследования представляет интерес изучение изменений ВСР при введении блокатора β -АР анаприлина (АНП) на фоне активации серотониновых и дофаминовых рецепторов.

У крыс контрольной серии после введения АНП ЧСС снизилась на 20% ($p < 0,01$) при соответствующем увеличении M_o , ΔX и SD снизились на 37-40% ($p < 0,01$), ИН вырос на 67% ($p < 0,05$). Усиление напряженности ритма сердца определялось снижением мощности LF-волн (почти на 30%) и VLF-волн (на 62%, $p < 0,05$). Снижение ЧСС и мощности LF- и VLF-волн свидетельствует о снижении роли адренергического канала в реализации влияний сосудодвигательного центра и надсегментарных структур на формирование вариабельности кардиоинтервалов.

Таблица 6

Изменения статистических параметров ВСР у бодрствующих крыс со стимуляцией серотониновых и дофаминовых рецепторов после введения анаприлина, $M \pm m$

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	После введения анаприлина
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=12)	317,8±9,0	257,0±15,8 ++
	Серотонин(n=12)	319,9±17,7	263,8±4,6 ++
	Дофамин (n=12)	312,8±9,9	273,8±6,9 +
Мо, мс	Контроль (n=12)	191,3±5,4	239,6±13,4 ++
	Серотонин(n=12)	192,8±10,5	227,6±3,9 ++
	Дофамин (n=12)	193,8±6,1	218,7±5,2 +
ΔX , мс	Контроль (n=12)	37,1±3,3	23,2±1,9 ++
	Серотонин(n=12)	25,9±2,5	15,7±1,3 ++
	Дофамин (n=12)	26,8±3,2	17,8±2,6 +, #
RMSSD, мс	Контроль (n=12)	4,4±0,3	3,9±0,5
	Серотонин(n=12)	4,7±0,8	2,8±0,2 +
	Дофамин (n=12)	4,1±0,5	3,2±0,6
SDNN, мс	Контроль (n=12)	8,0±0,8	4,8±0,5 ++
	Серотонин(n=12)	5,3±0,6	3,2±0,2 ++
	Дофамин (n=12)	5,3 ±0,7	3,6±0,5 +, #
АМо, %	Контроль (n=12)	38,6±4,2	54,6±3,6 +
	Серотонин(n=12)	57,5±4,6	83,5±1,6 ++
	Дофамин (n=12)	55,9±3,5	61,5±7,3 ##
ИН, отн. ед.	Контроль (n=12)	21,2±5,7	35,4±5,7 +
	Серотонин(n=12)	44,3±6,5	78,2±6,6 ++
	Дофамин (n=12)	42,7±6,5	71,1±11,6 ##

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования (до введения адrenoблокатора); по критерию Стьюдента: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – #, ##, ### – по сравнению с контролем.

На фоне серотонина введение АНП привело к снижению ЧСС на 18% ($p < 0,01$), все показатели общей вариабельности сократились почти на 40% от исходной ($p < 0,01$), ИН вырос на 77% ($p < 0,01$), и оказался почти в 2 раза выше, чем в контрольной серии ($p < 0,05$) (табл. 6). Столь существенное повышение напряженности ритма определялось тем, что мощность волн ВСР снизилась значительно, чем в контроле: HF – на 72%, LF – на 92%, VLF – на 82% ($p < 0,01$) соответственно (рис. 3). Во всех диапазонах, особенно LF- и VLF, мощность волн была ниже, чем в контрольной серии ($p < 0,1$). В связи с падением мощности низкочастотных волн и увеличением доли в спектре HF-волн, IC снизился до 0,7 отн.ед. ($p < 0,05$).

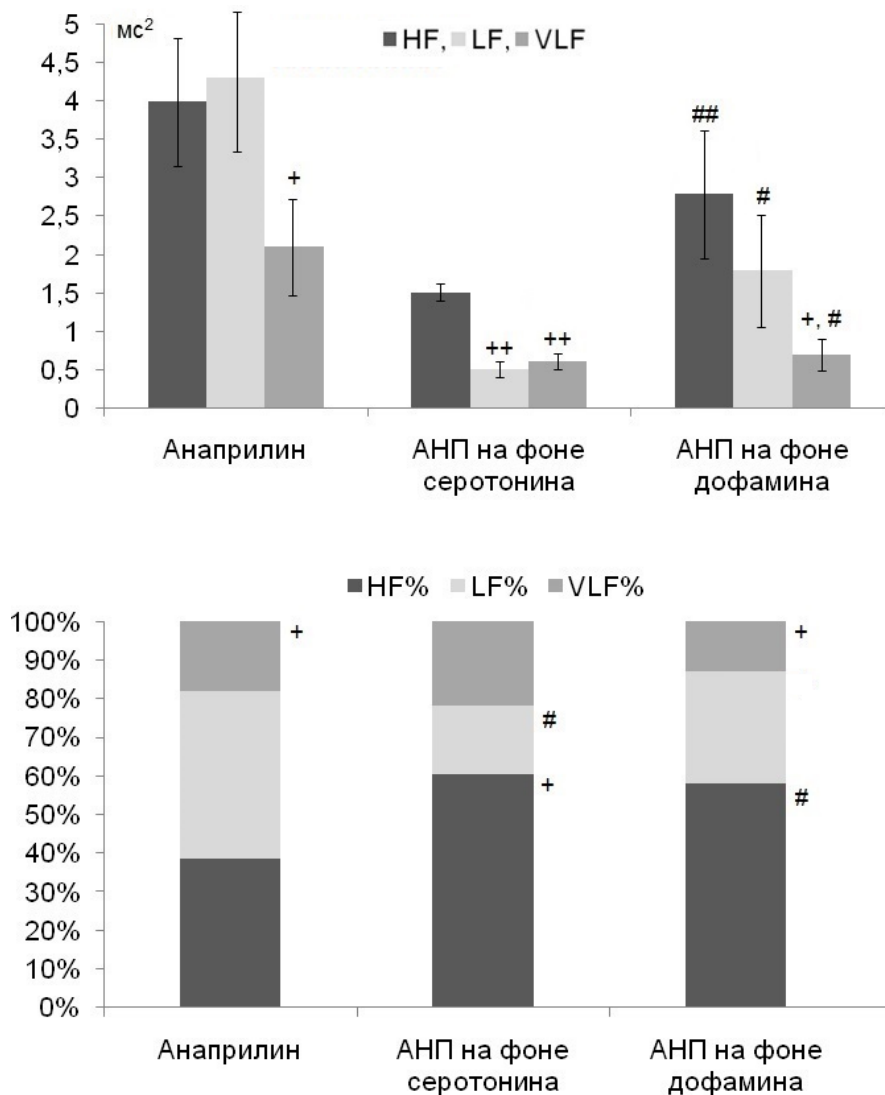


Рис. 3. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс после введения анаприлина (АНП) на фоне стимуляции серотониновых и дофаминовых рецепторов. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ - +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

У крыс, получивших дофамин, введение АНП также вызвало урежение ЧСС в пределах 12% от исходной ($p < 0.05$) (табл. 6). ΔX и SD снизились на 33% ($p < 0.05$), ИН повысился на 65% ($p < 0.1$) и также оказался выше, чем в контрольной серии ($p < 0.01$). В этой серии введение АНП также сопровождалось заметным ослаблением мощности волн спектра ВСР, особенно LF – на 54% и VLF – на 80% ($p < 0.05$), что привело к снижению IC до 0,8 отн.ед. ($p < 0.05$) (рис. 3).

Результаты свидетельствуют, что на фоне введения и серотонина, и дофамина блокада β -АР в меньшей мере урежает ЧСС, но потенцирует снижение variability ритма сердца в диапазонах LF и VLF. Поэтому ИН

заметно повышается, а IC – снижается. При этом падение variability кардиоинтервалов сильнее проявляется на фоне серотонина.

Таким образом, введение серотонина и дофамина несколько ослабляет брадикардию, вызванную блокадой β -AP, и при этом способствует существенному снижению variability ритма сердца. Однонаправленность изменений ВСР в обоих случаях свидетельствует, что на фоне серотонина и дофамина, которые способны снижать артериальное давление через специфические рецепторы в стенках сосудов, введение анаприлина могло спровоцировать еще большее снижение давления и рефлекторное повышение симпатических влияний. Формирование на фоне серотонина более напряженного, а на фоне дофамина более variability ритма сердца может также определяться разной степенью прямого влияния этих моноаминов на миокард через специфические, а также адренорецепторы на кардиомиоцитах.

3.5. Изменения ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов при переходе в наркозный сон

Работа нейромедиаторных систем оказывает влияние на формирование ВСР в состоянии бодрствования, но при переходе в состояние наркозного сна под действием анестетиков нейромедиаторные процессы в ЦНС и на периферии существенно изменяются (Najafi A. et al., 2017). Под наркозом значительно меняется волновая структура ВСР, снижается variability ритма (Курьянова Е.В., 2012). Следующим этапом наших исследований стало выявление особенностей ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов при переходе в наркозный сон.

Введение наркоза крысам контрольной группы мало изменило ЧСС (табл. 7), но variability сердечного ритма резко ослабела. ΔX и SDNN снизились на 78% ($p < 0,001$), RMSSD на 67% ($p < 0,001$), а ИН вырос на 625% ($p < 0,001$). Снижение variability было обусловлено падением мощности всех волн спектра (рис. 4).

Таблица 7

Изменения статистических параметров ВСР у крыс, получивших серотонин и БСР, дофамин и БДР, при переходе в наркозный сон, $M \pm m$

Показатели ВСР	Группы	Спокойное бодрствование	Наркозный сон
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	317,8±9,0	325,0±11,2
	Серотонин (n=6)	319,9±17,7	378,0±14,1 +, #
	БСР (n=6)	300,5±17,1	376,3±9,0 +, #
	Дофамин (n=6)	312,8±9,9	311,2±15,1
	БДР (n=6)	397,2±22,8	344,2±13,5
Мо, мс	Контроль (n=6)	191,3±5,4	185,3±6,3
	Серотонин (n=6)	192,8±10,5	159,2±5,9 +, #
	БСР (n=6)	201,7±9,9	159,3±0,4 +, #
	Дофамин (n=6)	193,8±6,1	196,2±8,4
	БДР (n=6)	148,7±9,7	174,8±6,7 +
ΔX , мс	Контроль (n=6)	28,4±3,0	6,3±0,5 ++
	Серотонин (n=6)	25,9±2,5	5,9±0,9 +++
	БСР (n=6)	22,1±1,6	7,2±0,8 ++
	Дофамин (n=6)	26,8±3,2	9,8±1,4 ++, #
	БДР (n=6)	32,3±2,8	6,8±1,0 +
RMSSD, мс	Контроль (n=6)	4,6±0,7	1,5±0,2 +++
	Серотонин (n=6)	4,7±0,8	1,0±0,1 +++
	БСР (n=6)	5,0±0,9	1,2±0,3 ++
	Дофамин (n=6)	4,1±0,5	1,0±0,3 +++
	БДР (n=6)	3,3±0,4	1,2±0,2 +
SDNN, мс	Контроль (n=6)	5,8±0,5	1,3±0,2 +++
	Серотонин (n=6)	5,3±0,6	1,3±0,2 +++
	БСР (n=6)	4,5±0,2	1,3±0,2 ++
	Дофамин (n=6)	5,3 ±0,7	2,2±0,4 ++
	БДР (n=6)	7,7±0,7	1,6±0,4 +
АМо, %	Контроль (n=6)	46,9±3,6	77,8±7,2 ++
	Серотонин (n=6)	57,5±4,6	88,3±6,0 ++
	БСР (n=6)	61,1±3,7	81,8±6,1 ++
	Дофамин (n=6)	55,9±3,5	67,6±8,0
	БДР (n=6)	44,6±3,1	86,9±8,2 +
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	30,8±6,1	223,5±26,5 +++
	Серотонин (n=6)	44,3±6,5	346,2±69,9 +++
	БСР (n=6)	46,5±6,0	240,3±25,8 ++
	Дофамин (n=6)	42,7±6,5	123,2±21,4 ++, #
	БДР (n=6)	31,9±4,5	244,0±23,6 ++

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

В наибольшей мере снизилась мощность VLF-волн – на 99% (до $0,03 \text{ мс}^2$, $p < 0,001$) и LF-волн – на 96% (до $0,1 \text{ мс}^2$, $p < 0,01$), немногим меньше – HF-волн – на 92,5% (до $0,6 \text{ мс}^2$, $p < 0,01$) (рис. 4). В спектре стали преобладать HF-волны (более 85% от TP), а IC снизился до 0,2 отн.ед. ($p < 0,001$). Такое

изменение показателей ВСП под наркозом свидетельствовало, что почти на 95% изменчивость кардиоинтервалов в бодрствующем состоянии определяется механизмами нервной регуляции, поэтому обеднение волновой структуры спектра ВСП и резкий рост ИН под наркозом являются результатом общего ослабления центральных нервных влияний на сердце.

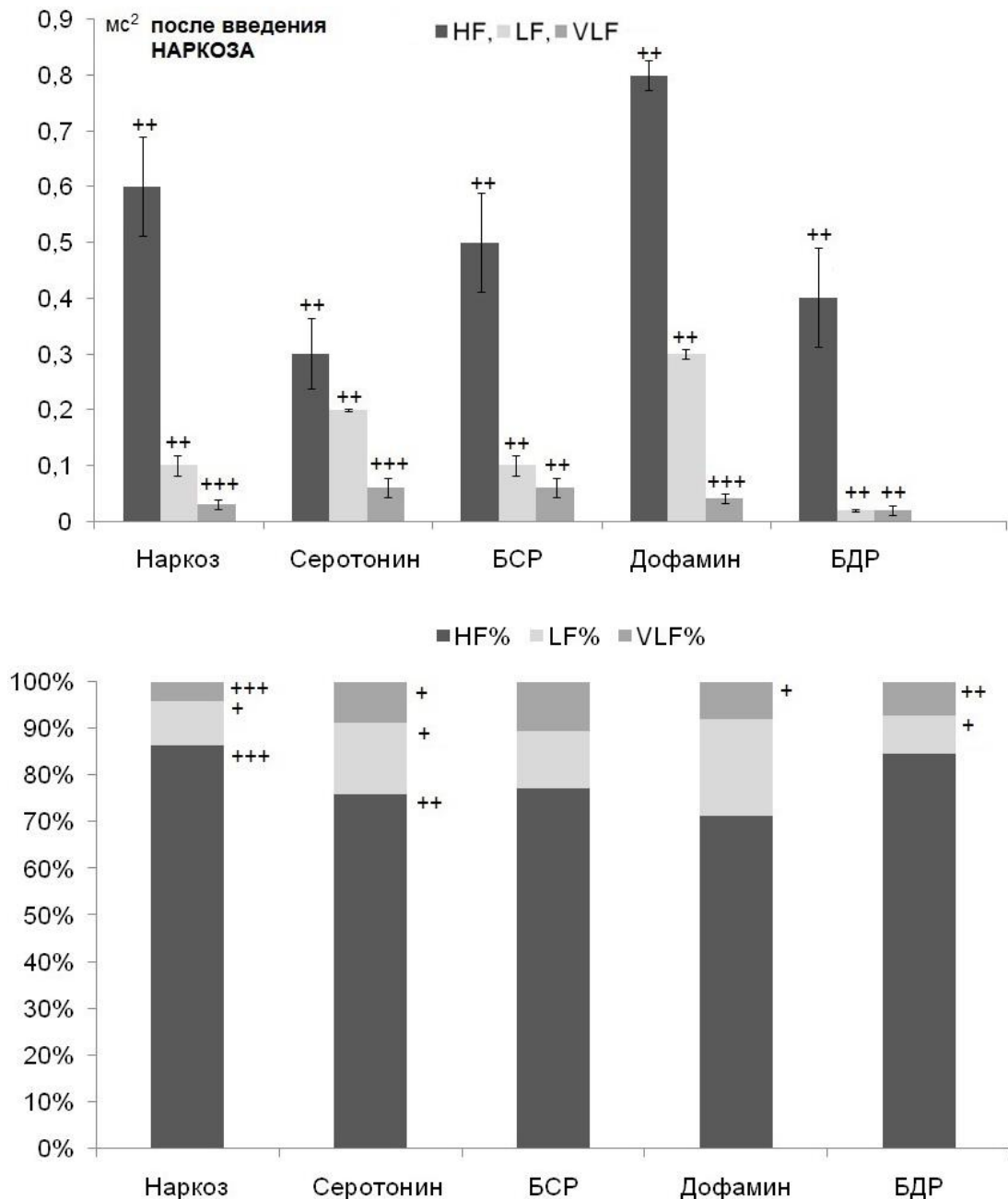


Рис. 4. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСП у крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов после введения наркоза. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению со состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

При переходе в наркозный сон на фоне серотонина ЧСС у крыс повысилась на 19% (до 370-380 уд./мин, $p<0,05$), ΔX , RMSSD и SD снизились на 78% ($p<0,001$), а ИН повысился на 680% ($p<0,001$) и достиг максимальных величин среди всех групп (табл. 7). Снижение вариабельности связано с резким снижением мощности не только LF- и VLF-волн на 97-98% (до 0,1-0,2 мс^2 , $p<0,01$), но также HF-волн – на 94% (до 0,3 мс^2 , $p<0,01$), т.е. до величин вдвое меньших, чем в контроле (рис. 4). IC снизился до 0,4 отн.ед. ($p<0,01$). Таким образом, в состоянии наркозного сна на фоне серотонина ритм сердца животных отличается высокой ЧСС и крайней напряженностью вследствие снижения до минимума мощности не только LF и VLF, но и HF-волн, что указывает на ослабление сопряженности между дыханием и работой сердца

Введение наркоза на фоне БСР привело к росту ЧСС на 25% ($p<0,05$), ΔX , RMSSD и SD сократились на 67-76% ($p<0,01$). Мощность HF-волн упала на 93% (до 0,5 мс^2 , $p<0,01$). Снижение низкочастотных волн произошло на 90-94% ($p<0,01$), их абсолютные величины соответствовали контрольным, как и IC (0,3 отн.ед., $p<0,01$). Ритм сердца на фоне БСР был менее напряженным, чем на фоне серотонина, поскольку мощность HF-волн находилась в пределах контрольных величин. Следовательно, определенная противоположность эффектов серотонина и БСР проявляется даже в условиях наркозного сна.

У крыс, получивших дофамин, под наркозом ЧСС практически не изменилась, снижение RMSSD и SDNN оказалось менее значительным, чем в других группах (на 58-63%, $p<0,001$). Повышение ИН оказалось менее резким – на 186% или до 123 отн.ед. ($p<0,01$), что было самой низкой величиной показателя под наркозом среди всех групп ($p<0,05$). Это определялось тем, что мощность HF-волн сократилась только на 80% и колебалась около 0,8 мс^2 , LF-волны снизились на 92% ($p<0,01$) и также оставались несколько выше, чем в контроле (около 0,3 мс^2). Лишь в VLF-диапазоне мощность упала, как и в других сериях, на 98-99% ($p<0,001$) или до 0,04 мс^2 (рис. 4). Из-за более высокой мощности LF-волн, IC снизился только до 0,9 отн.ед. и был почти в 4 раза выше контрольного ($p<0,05$). Такие результаты могут свидетельствовать, что дофамин способствует

поддержанию барорефлекторной и дыхательной модуляций ритма сердца в состоянии наркозного сна.

У животных, получивших БДР, ЧСС исходно была близка 400 уд./мин, поэтому под наркозом она снизилась на 13,3% ($p < 0,1$). Снижение ΔX , RMSSD и SDNN было сопоставимо с контрольным ($p < 0,05$), ИН вырос на 660% ($p < 0,01$) до 240 отн.ед. Снижение вариабельности ритма было обусловлено колоссальным падением мощности LF и VLF- волн (на 99%, $p < 0,01$) или до $0,02 \text{ мс}^2$ и снижением мощности HF на 84% ($p < 0,01$) или до $0,4 \text{ мс}^2$, что ниже контрольного (рис. 4). IC сократился на 98% ($p < 0,01$) или до 0,2 отн.ед. Иными словами, при погружении в наркозный сон на фоне БДР у крыс фиксировались наименьшие мощности всех волн спектра, вероятно, из-за высокого уровня симпатoadреналовых влияний и ослабления сопряженности ритма сердца с дыханием и колебаниями тонуса сосудов.

Соотношения абсолютных значений ряда показателей ВСР крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов под наркозом можно представить в виде неравенств:

ЧСС: Серотонин = БСР > БДР > Контроль > Дофамин;

ИН: Серотонин > БДР = БСР > Контроль > Дофамин;

HF: Дофамин > Контроль > БСР > БДР > Серотонин;

LF: Дофамин > Серотонин > Контроль = БСР > БДР;

VLF: Серотонин > БСР > Дофамин > Контроль > БДР;

IC: Дофамин > Серотонин > БСР > Контроль = БДР.

В этих соотношениях можно увидеть ряд закономерностей: 1) под наркозом на фоне серотонина формируется высокая ЧСС и наименее вариабельный ритм сердца из-за низкой мощности HF-волн, а на фоне дофамина - нормальная ЧСС и более вариабельный ритм из-за большей мощности HF- и LF-волн; 2) под наркозом на фоне БСР ритм сердца остается более вариабельным, чем на фоне серотонина, на фоне БДР формируется очень ригидного ритма сердца из-за резкого снижения волн во всех диапазонах спектра; 3) наименее вариабельный ритм под наркозом формируется на фоне серотонина и БДР, более вариабельный ритм – на фоне дофамина и БСР. Поскольку основным фактором, вызывающим изменчивость кардиоинтервалов под наркозом, является ритм дыхания,

можно полагать, что серотонин способствует урежению дыхания, в то время как дофамин поддерживает частоту дыхания во время сна в пределах, соответствующих бодрствованию. Вероятным механизмами выявленных изменений при действии БСР и БДР может служить блокада подтипов 5-НТ и D₂-рецепторов на симпатических и парасимпатических нервных окончаниях и на клетках миокарда.

3.6. Стресс-индуцированные изменения ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов

Одной из важнейших функций нейромедиаторных систем является участие в реализации стресс-реакции. Для этих состояний характерно изменение уровня не только адреналина, норадреналина, но и других моноаминов. Задачей данного этапа работы стало изучение динамики параметров ВСР у крыс при стрессе на фоне стимуляции и блокады периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов.

Согласно полученным данным (табл. 8), у крыс контрольной группы в ситуации острого стресса ЧСС резко увеличилась (на 40-30% $p < 0,05$) и удерживалась в пределах 410-450 уд./мин в ходе всего стрессирования. ИН повысился до 45-50 отн.ед. ($p < 0,05$) и оставался на этом уровне. В спектре отмечался тренд к снижению HF-волн на 35-15%. Усиление LF-волн на 50% ($p < 0,1$) произошло только к 60-й мин, а прирост VLF-волн на 78-80% ($p < 0,1$) стал заметен уже с 30-й мин (рис. 5). В спектре сократилась доля HF-волн с 55-60% до 35-38% и увеличилась доля VLF-волн до 33%. То есть, характерными изменениями ВСР самцов крыс при стрессе стала резкая тахикардия (свыше 400 уд./мин), тренд к снижению HF-волн при нарастании мощности LF- и особенно VLF-волн. Ритм сердца характеризовался резким усилением адренергических влияний на ЧСС, умеренным повышением симпатических влияний, активацией надсегментарного уровня регуляции.

У крыс, получивших серотонин, стресс-индуцированный рост ЧСС составил всего 14-16% (табл. 8). ЧСС колебалась в около 350-380 уд./мин, что было заметно меньше, чем в контрольной серии ($p < 0,05$). Рост ИН был

заметен только в первой половине стрессирования (на 23-57%), к 60-й мин значения показателя практически нормализовались.

Таблица 8

Стресс-индуцированные изменения параметров ВСР у крыс, получивших стимуляторы и блокаторы периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов, $M \pm m$

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	Стресс 15 мин.	Стресс 30 мин.	Стресс 60 мин.
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	318,7 $\pm$ 7,4	443,8 $\pm$ 10,2 +	426,1 $\pm$ 15,0 +	416,2 $\pm$ 10,4 +
	Серотонин (n=6)	319,3 $\pm$ 17,6	364,5 $\pm$ 15,4 ####	354,1 $\pm$ 14,4 ##	370,0 $\pm$ 15,2, #
	БСР (n=6)	300,5 $\pm$ 17,1	393,5 $\pm$ 16,2 +, #	365,0 $\pm$ 13,4 +	379,2 $\pm$ 18,8 +
	Дофамин (n=6)	274,8 $\pm$ 15,7	410,5 $\pm$ 12,0 +++	361,3 $\pm$ 18,5 ++	345,5 $\pm$ 12,4 ++
	БДР (n=6)	397,2 $\pm$ 22,8 ####	472,8 $\pm$ 18,0	466,7 $\pm$ 18,7	467,0 $\pm$ 17,1 +, #
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	32,4 $\pm$ 5,1	46,8 $\pm$ 3,8 +	46,1 $\pm$ 4,9 +	46,1 $\pm$ 7,3
	Серотонин (n=6)	44,3 $\pm$ 6,5	54,0 $\pm$ 8,8	68,7 $\pm$ 20,5	45,7 $\pm$ 7,2
	БСР (n=6)	46,5 $\pm$ 6,0	41,1 $\pm$ 10,8	39,7 $\pm$ 39,5	20,6 $\pm$ 3,8 ++, #
	Дофамин (n=6)	46,9 $\pm$ 13,2	100,8 $\pm$ 15,4 +, #	56,8 $\pm$ 21,0	42,8 $\pm$ 6,6
	БДР (n=6)	31,9 $\pm$ 4,5	590,0 $\pm$ 209,0 ++, ##	537,0 $\pm$ 141,5 ++, ###	456,8 $\pm$ 95,8 ++, ###
ИС, отн. ед.	Контроль (n=6)	1,0 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,6
	Серотонин (n=6)	2,0 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,3 +	0,9 $\pm$ 0,2 #	1,3 $\pm$ 0,3
	БСР (n=6)	0,3 $\pm$ 0,1 #	0,7 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1 #	2,0 $\pm$ 0,9 +
	Дофамин (n=6)	0,9 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,2
	БДР (n=6)	9,1 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 1,5	0,6 $\pm$ 0,5 +	0,2 $\pm$ 0,1 ++, ##

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования (до стресса); #, ##, ### - по сравнению с соответствующим контролем.

Изменения спектральных показателей отличались от контрольных: мощность HF-волн повысилась на 46-31% ($p < 0,1$) и стала даже несколько выше контрольной. Мощность VLF-волн, напротив, снизилась на 45-36% и на 60-й мин стала ниже контрольной ($p < 0,05$) (рис. 5). ИС снизился с 2 до 0,8-1,3 отн.ед. из-за ослабления VLF и в некоторой степени LF-волн. Таким образом, при стрессе на фоне введения серотонина слабее проявилась тахикардия, но быстро усилилась дыхательная модуляция и снизились надсегментарные влияния на ритм сердца. Ритм сердца оставался достаточно переменным и преимущественно контролировался структурами автономного контура регуляции, влияния структур центрального контура оставались сниженными.

Моделирование стресса на фоне БСР сопровождалось повышением ЧСС: на 31-22% ($p < 0,05$), но она оставалась ниже 400 уд./мин в ходе всего стресса.

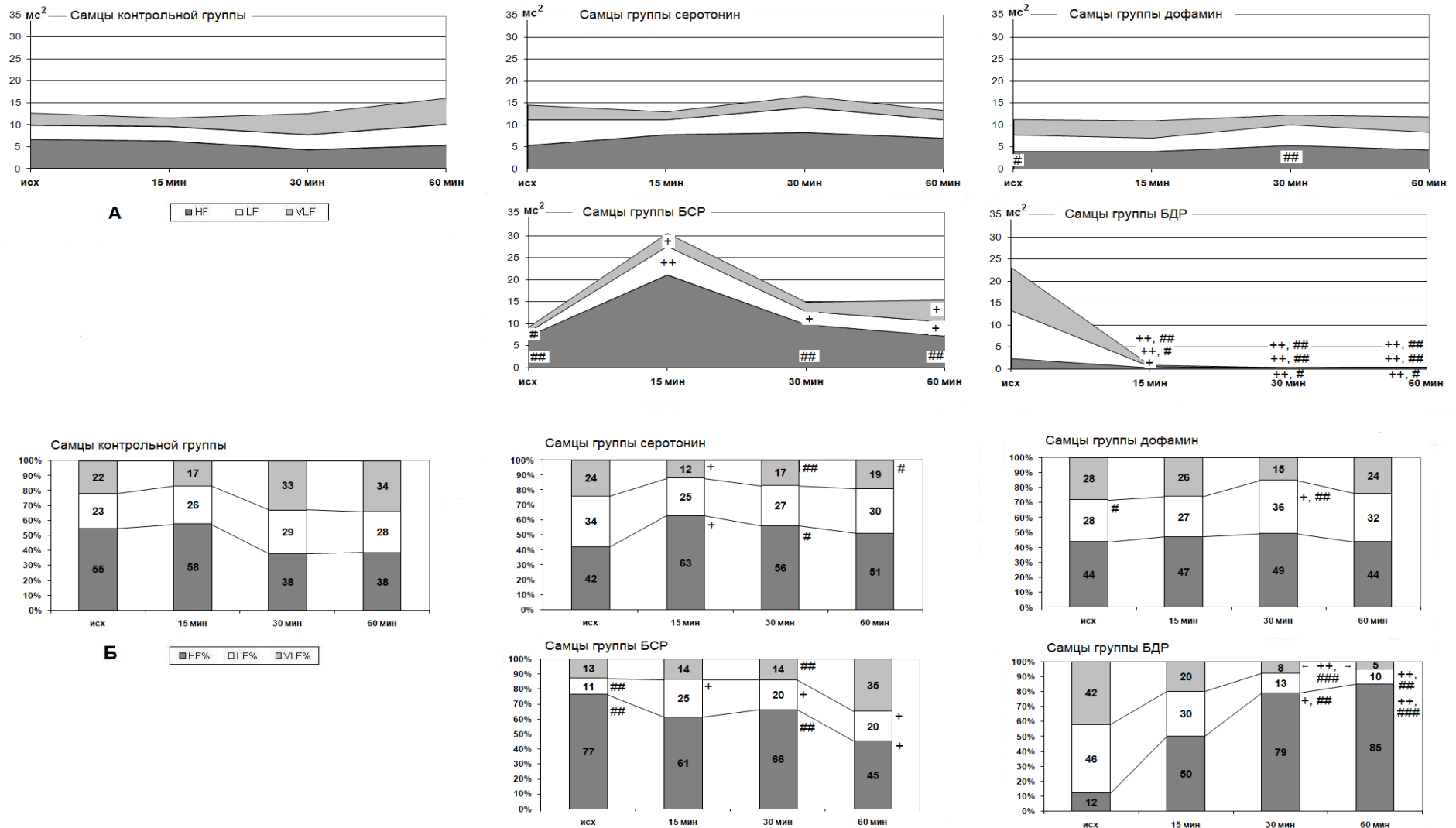


Рис. 5. Абсолютная (А) и относительная (Б) мощность волн спектра ВСР у крыс контрольной и экспериментальных групп в ходе острого стресса. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе. Экспериментальные группы: Серотонин, БСР, Дофамин, БДР.

ИН к 60-й мин стресса снизился до 20 отн.ед. ($p < 0,05$), и стал вдвое меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). На 15-й мин стресса мощности всех волн спектра выросли: HF – на 190% ($p < 0,1$), LF – на 655% и VLF – на 170% ($p < 0,01$) (рис. 5). В дальнейшем мощность HF-волн нормализовалась, но LF- и VLF-волн превышали исходные значения на 255%, и 355% ($p < 0,05$). Усиление медленных волн обусловило повышение IC с 0,3 до 2 отн.ед. В спектре доля HF-волн к 60-й мин снизилась с 75 до 45%, а доли LF- и VLF-волн повысились до 20 и 35% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, стресс на фоне БСР вызвал тахикардию, меньшую, чем в контроле, но большую, чем на фоне серотонина, потенцировал усиление мощности всех волн спектра, особенно LF- и VLF-волн. Характер изменений указывает, что в ходе стресса усилились парасимпатические влияния и сопряженность ритма сердца с активностью гемодинамического центра и надсегментарных структур.

На фоне дофамина стресс-индуцированный рост ЧСС составил 49% ($p < 0,001$), что было даже больше, чем в контрольной серии. В абсолютном выражении прирост составил 135 уд./мин (табл. 8). На последующих этапах наблюдения тахикардия стала слабее, ЧСС удерживалась на уровне 360-340 уд./мин. ($p < 0,01$). ИН на 15- минуте стресса повысился в 2,5 раза, превысил 100 отн.ед., и оказался выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Однако к 30-й мин ИН снизился почти на 50% и к 60-й мин соответствовал уровню в покое. Резкий подъем ИН был обусловлен снижением мощности всех волн спектра: HF – на 43% ($p < 0,1$), LF – на 78% и VLF – на 83% (рис. 5). Но к 30-й мин и тем более к 60-й мин стресса вариабельность кардиоинтервалов повысилась, в HF-диапазоне она стала выше исходной, в LF и VLF-диапазонах – в пределах исходных значений. Доля HF-волн в ходе стресса оставалась выше 50% и на 15-30-й мин даже превысила 65%. Наиболее стабильной в ходе стресса была доля LF-волн – 20-25%, доля VLF снизилась в начале стресса, но к 60-й мин вновь достигла 20-23%. То есть, в ходе стресса централизация управления ритмом сердца не повышалась, IC оставался в пределах 0,6-1 отн.ед.

Таким образом, у самцов крыс, получивших дофамин, на начальном этапе наблюдалась высокая реактивность к стрессорному воздействию, что проявилось в резком повышении ЧСС. ИН и падении мощности всех волн

спектра ВСР. Следовательно, дофамин способен потенцировать рост симпатoadреналовых влияний при остром напряжении. Однако острота реакции быстро нивелировалась, к 30-й мин вариабельность кардиоинтервалов восстановилась во всех спектральных диапазонах, ведущая роль в регуляции ритмом сердца оставалась за структурами автономного контура регуляции.

Стрессогенные изменения ВСР на фоне БДР резко отличались от наблюдавшихся в предыдущих сериях. Рост ЧСС был весьма стойким (на 17-19%, $p < 0,05$), ЧСС в ходе всего стресса приближалась к 470-500 уд./мин. При этом наблюдался колоссальный рост ИН – до 590-450 отн.ед. ($p < 0,001$), то есть степень повышения составила 1744-1325%. Такие величины не наблюдались больше ни в одной из групп. У животных произошло крайне резкое снижение мощности всех волн спектра: HF-волн – на 84-80% ($p < 0,01$), LF- и VLF-волны – на 97-99% ($p < 0,01$) и к 60-й мин мощность в этих диапазонах была близка к нулю (рис. 5). IC в условиях стресса снизился на 98% ($p < 0,01$), до 0,2 отн.ед. ($p < 0,01$) и оказался самым низким среди всех групп. То есть, в серии с БДР проявились все признаки резкого преобладания адренергических влияний. В ходе стресса сформировался крайне напряженный ритм с резко выраженной тахикардией и минимальной мощностью волн всех диапазонов спектра, особенно LF- и VLF. В спектре доминировали HF-волны очень низкой мощности, то есть ритм сердца оставался под контролем автономного контура регуляции, вклад в регуляцию центрального контура был минимален.

Соотношения значений ряда показателей ВСР крыс со стимуляцией и блокадой серотониновых и дофаминовых рецепторов на 60-й минуте стресса мы представили в виде неравенств:

ЧСС: БДР > Контроль > БСР > Серотонин = Дофамин;

ИН: БДР >>> Дофамин > Контроль > Серотонин > БСР;

HF: БСР >= Серотонин > Контроль > Дофамин >> БДР;

LF: Контроль > Серотонин = Дофамин > БСР >>> БДР;

VLF: Контроль >= БСР > Дофамин > Серотонин >>> БДР;

IC: Дофамин = БСР >= Контроль > Серотонин >> БДР.

В этих соотношениях можно увидеть ряд закономерностей. Серотонин и дофамин в той или иной мере 1) ослабляют стрессорную тахикардию (ЧСС ниже 400 уд./мин); 2) препятствуют росту централизации управления (мощность низкочастотных волн ниже, чем в контроле); 3) при стрессе на фоне серотонина ритм сердца более вариабельный за счет большей мощности HF- и LF-волн, в отличие от серии с дофамином. На фоне серотонина и дофамина изменения ВСР в значительной мере сходны и могут трактоваться как стресс-лимитирующие, но на начальном этапе стресса дофамин может оказывать стресс-потенцирующее действие.

БСР способствует ослаблению стрессогенной тахикардии, потенцирует рост мощности всех волн спектра ВСР, особенно LF- и VLF, снижение ИН и повышение ИС. БДР создает условия для формирования резко выраженной тахикардии, максимального роста ИН при падении мощности всех волн спектра почти до нуля, снижения ИС. То есть, изменения ВСР при стрессе на фоне блокады серотониновых и дофаминовых рецепторов четко противоположны и резко отличаются от контрольных. БСР способствует поддержанию вариабельности кардиоинтервалов, а БДР потенцирует формирование крайне напряженного ритма по типу гиперсимпатизации.

В целом, введение веществ, стимулирующих или блокирующих периферические серотониновые и дофаминовые рецепторы существенно влияет на формирование ВСР в состояниях спокойного бодрствования, наркозного сна, острого стресса, модифицирует эффекты блокаторов холино- и адренорецепторов на параметры ВСР. Характер изменений ВСР позволяет предполагать, что серотонин способствует некоторому торможению парасимпатических и потенцированию симпатических влияний, БСР – преобладанию парасимпатических влияний и ослаблению централизации управления. Дофамин чаще способствует некоторому ослаблению симпатических влияний, но БДР сопровождается резким усилением этих влияний на ритм сердца и повышением централизации управления. Антагонизм эффектов четко выражен при блокаде, и в меньшей мере проявляется при стимуляции серотониновых и дофаминовых рецепторов.

ГЛАВА 4.

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ, БЛОКАДЕ И СТИМУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

4.1. Влияние стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы на ВСР крыс

Серотонинергическая система мозга помимо участия в регуляции высших нервных функций, оказывает модулирующее влияние на активность нейронов гемодинамического центра и других жизненно важных центров в стволе мозга (Ramage A.G., 1999; Прокопьева Е.В. и соавт., 2000; Jordan D., 2004; Михайлова С.Д. и соавт., 2009). Это дает основание предполагать участие центральной СРС в формировании ВСР. Поэтому основной задачей настоящей главы диссертации стало изучение эффектов стимуляции (ССРС) и блокады (БСРС) центральной серотонинергической системы на ВСР крыс.

Согласно данным табл. 9 и рис. 6, стимуляция СРС сопровождалась ростом ЧСС в покое на 32%, что было сопряжено со снижением Мо на 24% ($p < 0,001$, $r = -0,98$, $p < 0,05$). Все показатели общей вариабельности (ΔX , RMSSD, SD) снизились на 70-73% ($p < 0,001$), а АМо и ИН повысились на 79% ($p < 0,001$) и 760% ($p < 0,001$) соответственно. Причиной роста ИН стало многократное снижение мощности всех волн спектра: на 88-90% ($p < 0,001$, $r = -0,88-0,95$, $p < 0,05$). По сравнению с контролем мощности волн были снижены в 3,5-6 раз ($p < 0,001$). Из-за одновременного ослабления всех волн, IC изменился незначительно и оставался выше 1 отн.ед., достаточно сильно был сопряжен с ростом ИН ($r = -0,56$, $p < 0,05$). То есть, стимуляция СРС привела к формированию сильной тахикардии и очень ригидного ритма сердца, что могло быть вызвано угнетением парасимпатических и резким преобладанием симпатoadреналовых влияний на сердце, но без повышения централизация управления.

Таблица 9

Изменения параметров ВСР бодрствующих крыс при стимуляции и блокаде центральной серотонинергической системы, $M \pm m$

Показатели	Группы	Исходное состояние	На фоне стимуляции и блокады СРС
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=18)	319,3±8,1	326,9±7,0
	ССРС (n=24)	309,0±8,2	407,6±7,0 +++, ###
	БСРС (n=18)	266,8±5,9	289,3±9,7 ##
Мо, мс	Контроль (n=18)	189,8±4,7	185,4±3,8
	ССРС (n=24)	197,6±4,7	147,6±2,9 +++, ###
	БСРС (n=18)	226,8±5,0	212,1±6,9 ##
ΔX , мс	Контроль (n=18)	28,9±1,5	29,5±1,9
	ССРС (n=24)	33,4±2,8	8,9±1,2 +++, ###
	БСРС (n=18)	31,4±2,4	27,4±1,8
RMSSD, мс	Контроль (n=18)	4,4±0,3	4,4±0,4
	ССРС (n=24)	6,1±0,6	1,6±0,2 +++, ###
	БСРС (n=18)	6,7±0,5	5,1±0,5 +
SDNN, мс	Контроль (n=18)	5,7±0,3	5,8±0,4
	ССРС (n=24)	6,7±0,6	1,8±0,3 +++, ###
	БСРС (n=18)	6,6±0,6	5,3±0,5
АМо, %	Контроль (n=18)	46,5±2,1	50,3±2,7
	ССРС (n=24)	45,6±3,3	81,5±3,6 +++, ###
	БСРС (n=18)	45,9±2,8	52,4±2,5
ИН, отн. ед.	Контроль (n=18)	29,7±3,0	33,7±4,1
	ССРС (n=24)	34,6±9,6	293,7±35,2 +++, ###
	БСРС (n=18)	25,3±3,4	32,9±3,4
IC, отн. ед.	Контроль (n=18)	1,5±0,2	1,3±0,2
	ССРС (n=24)	1,6±0,2	1,2±0,3
	БСРС (n=18)	1,9±0,4	1,9±0,5

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

БСРС привела к повышению ЧСС всего на 8% (табл. 9). Показатели общей вариабельности (ΔX , RMSSD, SD) снизились только на 12-24% и были близки к контрольным. ИН повысился незначительно (на 30%). В спектре отмечался тренд к ослаблению HF- и VLF-волн, но их абсолютные мощности были близки контрольным. Самыми мощными оказались LF-волны, абсолютные величины превышали контрольные в 2,3 раза ($p < 0,05$) (рис. 6), они определяли величины индексов общей вариабельности ($r = 0,75$, $p < 0,05$). В этой связи IC остался высоким – около 2 отн.ед. ($r = 0,60$, $p < 0,05$). Следовательно, блокада СРС не привела к резким изменениям ЧСС и ВСР, вариабельность ритма обеспечивалась в основном барорефлекторной и дыхательной модуляцией длительности кардиоинтервалов.

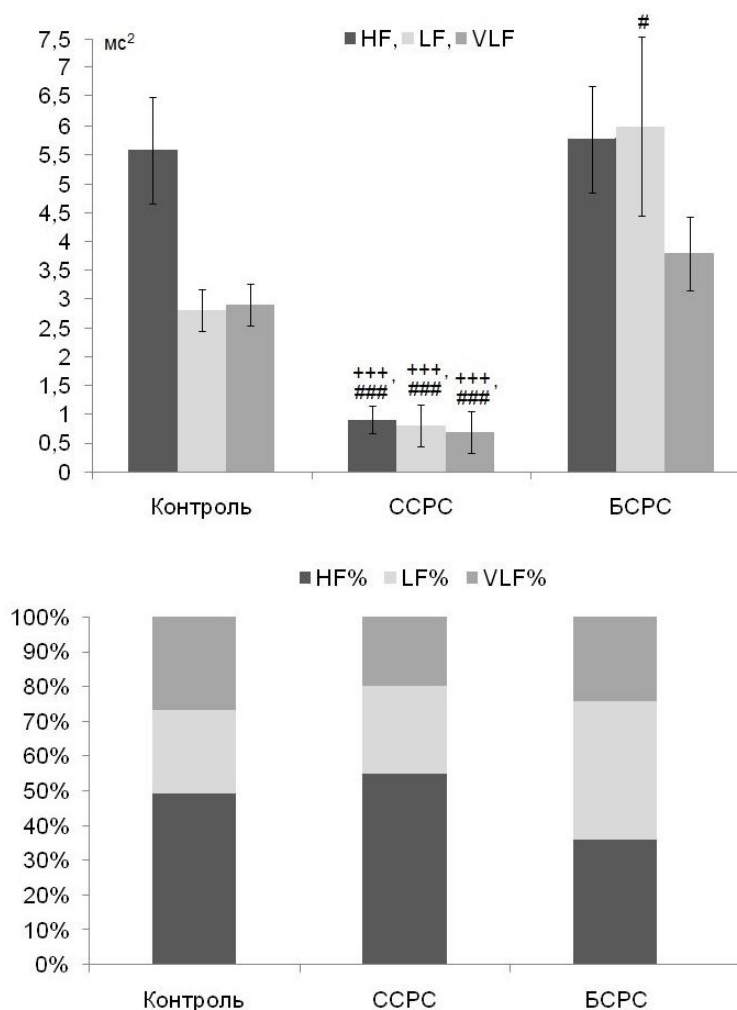


Рис. 6. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс со стимуляцией (ССРС) и блокадой (БСРС) серотонинергической системы. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

Таким образом, стимуляция СРС вызывает сильную тахикардию, рост ИН, сильное снижение мощности всех волн, сокращение мощности и доли в спектре низкочастотных волн, что может трактоваться как резкое преобладание адреналовых влияний на ЧСС и ослабление всего спектра регуляторных влияний, реализуемых на сердце через парасимпатические центры ствола мозга. Блокада СРС в целом мало изменяет ЧСС и ВСР, ритм сердца остается достаточно вариабельным с преобладанием в спектре LF-волн, что указывает на сохранение и даже потенцирование парасимпатических влияний, в частности, при реализации барорефлекторных модуляций ритма сердца.

4.2. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой центральной серотонинергической системы в пробах с введением гексаметония и атропина

На данном этапе работы задачей стало выявление и анализ изменений ВСР при блокаде Н- и М-холинорецепторов на фоне стимуляции и блокады центральной СРС.

У крыс контрольной серии (табл. 10) после введения ГМ ЧСС увеличилась на 17% ($p < 0,001$). Снижение RMSSD, SDNN составило 40-42% ($p < 0,01$), прирост ИН - 200% ($p < 0,1$). Рост напряженности ритма проявился в снижении мощности HF-волн на 63% ($p < 0,01$), LF- и VLF-волн – на 84-88% ($p < 0,01$) (рис. 7). Последующее введение АТР привело к дальнейшему повышению ЧСС (до 430 уд./мин, $p < 0,001$) и снижению основных индексов вариабельности на 67-78% ($p < 0,05$). ИН вырос до 200 отн.ед. ($p < 0,01$). Последовательная блокада Н- и М-ХР привела к падению мощности HF-волн на 82%, LF- и VLF-волн – на 92-97% ($p < 0,001$). То есть, реакцией ритма сердца на блокаду Н- и М-ХР является резкая тахикардия, формирование очень напряженного ритма сердца с крайне низкой мощностью всех волн спектра и низкой централизацией управления, вариабельность ритма в основном представлена HF-волнами низкой мощности.

Введение ГМ крысам со стимуляцией СРС не привело к дальнейшему повышению ЧСС, она оставалась в пределах 400 уд./мин. Но показатели общей вариабельности, будучи весьма низкими, снизились еще на 32-40%, а ИН повысился до 270 отн.ед. ($p < 0,1$). Волны спектра стали еще слабее: HF – на 63%, в еще большей мере LF и VLF на 75% и 86% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 7). IC стал ниже 1 отн.ед. ($p < 0,05$). Последующее введение АТР также не привело к росту ЧСС. Но показатели вариабельности снизились в еще большей степени, а ИН достиг 400 отн.ед. ($p < 0,05$) в связи со снижением почти до нуля мощности LF и VLF-волн (на 88-94%, $p < 0,05$), и только HF-волны более не снижались и поэтому составляли до 85-90% общей мощности спектра (рис. 7), а IC снизился до 0,14 отн.ед.

Таким образом, на фоне стимуляции СРС последовательная блокада Н- и М-ХР не вызвала ни усиления, ни ослабления тахикардии. Как и в

контроле, особенно сильно снизились мощности LF и VLF-волн, но на фоне стимуляции СРС доля этих волн в спектре сократилась до 10-13%, а абсолютная мощность упала почти до нуля. Следовательно, на фоне стимуляции СРС эффекты блокады Н- и М-ХР в отношении общей variability ритма и особенно мощности медленных волн проявились сильнее.

Таблица 10

Изменения параметров ВСР у бодрствующих крыс со стимуляцией и блокадой центральной СРС после введения гексаметония и атропина, $M \pm m$

Показатели	Группы	На фоне стимуляции и блокады СРС	После введения гексаметония	После введения атропина
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	326,9±7,0	370,8±7,2 +++	433,2±11,0 +++
	ССРС (n=6)	414,2±13,3 ###	393,8±15,8	422,0±10,3
	БСРС (n=6)	273,0±8,1 ##	311,3±20,6 #	368,0±14,4 ++, ##
Мо, мс	Контроль (n=6)	185,4±3,8	160,7±3,2 +++	138,5±2,4 +++
	ССРС (n=6)	144,7±4,5 ###	153,3±6,5	141,7±3,5
	БСРС (n=6)	222,0±6,8 ##	197,3±11,2 #	164,0±6,7 ++, #
ΔX , мс	Контроль (n=6)	29,5±1,9	16,5±2,9 ++	9,9±0,9 +++
	ССРС (n=6)	11,8±0,2 ###	7,1±0,2 ##	5,6±0,9 ++
	БСРС (n=6)	26,3±2,7	23,8±6,4	9,9±0,9 +++
RMSSD, мс	Контроль (n=6)	4,4±0,4	2,7±0,6	1,5±0,2 +
	ССРС (n=6)	1,8±0,2 ###	1,2±0,2 #	1,3±0,2
	БСРС (n=6)	5,0±0,6	2,3±0,4 ++	1,6±0,2 ++
SDNN, мс	Контроль (n=6)	5,8±0,4	3,5±0,6	1,3±0,2 +
	ССРС (n=6)	2,2±0,2 ###	1,5±0,2 ##	1,5±0,2
	БСРС (n=6)	5,2±0,5	4,8±1,2	2,0±0,3 ++
АМо, %	Контроль (n=6)	50,3±2,7	67,7±5,5	86,8±7,4 +
	ССРС (n=6)	84,6±2,7 ###	82,7±6,6	85,4±8,1
	БСРС (n=6)	53,7±2,7	59,7±9,4	79,5±4,5 +++
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	33,7±4,1	94,9±16,7 ++	219,3±32,4 +++
	ССРС (n=6)	169,4±19,5 ###	272,0±50,5 ##	413,0±94,8 +
	БСРС (n=6)	32,1±4,8	82,9±37,0	174,3±26,9 +++

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ - +, ++, +++ - по сравнению с состоянием спокойного бодрствования; #, ##, ### - по сравнению с контролем.

На фоне блокады СРС после введения ГМ рост ЧСС составил всего 11% или до 310 уд./мин, что значительно ниже, чем в контрольной серии ($p < 0,05$) и на фоне стимуляции СРС ($p < 0,01$).

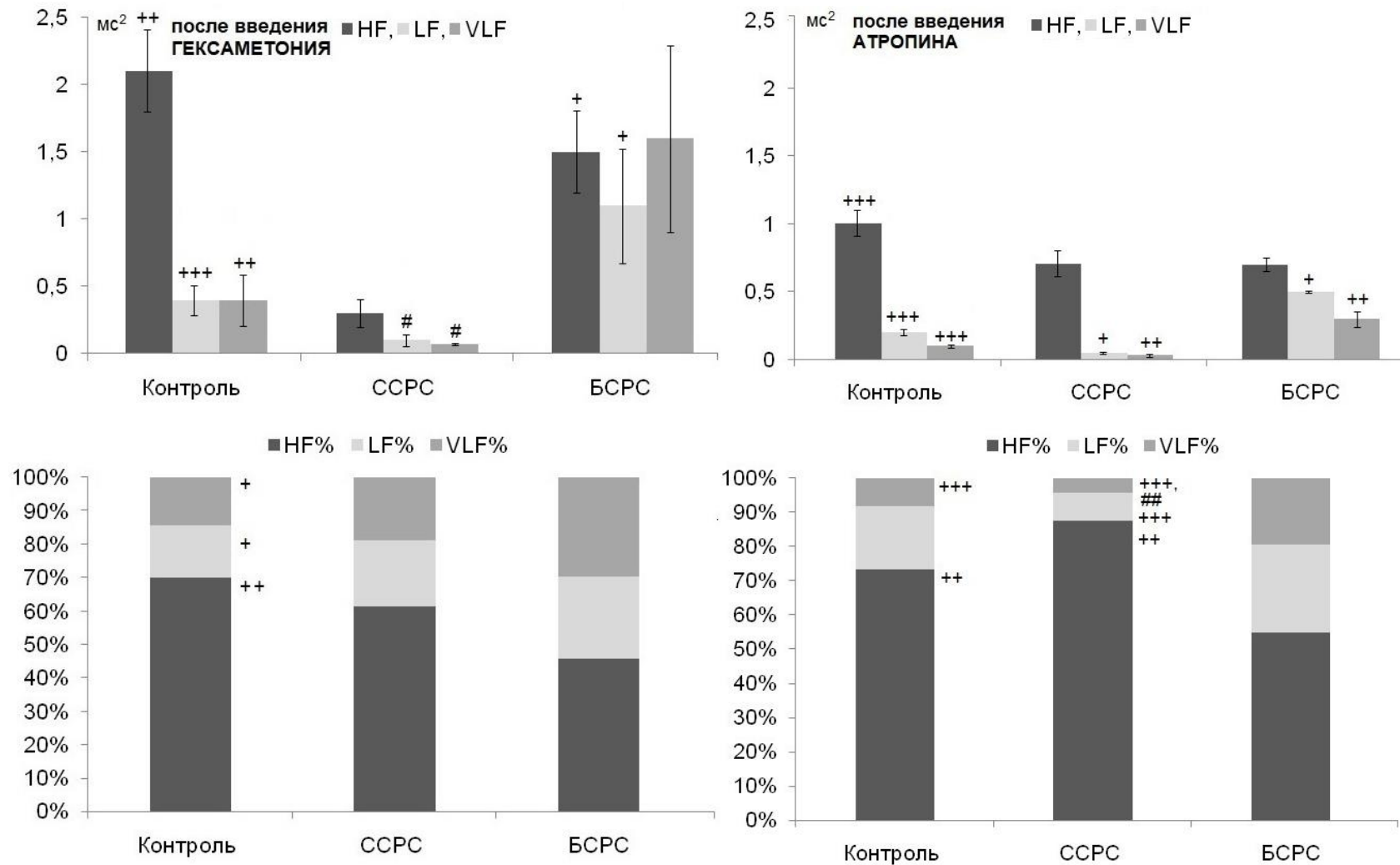


Рис. 7. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСП у крыс контрольной и экспериментальных групп после введения гексаметония и атропина. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем. Экспериментальные группы: CCPC, BCPC.

Показатели общей вариабельности снизились слабо, лишь RMSSD - на 54% ($p < 0,01$) (табл. 10). Некоторый прирост напряженности ритма определялся ослаблением мощности волн HF и LF на 76-79% ($p < 0,05$), но VLF-волны снизились только на 57% ($p < 0,05$). При этом абсолютные мощности низкочастотных волн оставались в 2-4 раза выше, чем в контрольной серии и на фоне ССРС ($p < 0,01$), а их суммарная доля в спектре достигала 55% (рис. 7). Поэтому IC также оставался высоким – 1,7 отн.ед. Введение АТР привело к росту ЧСС на 35% (до 360-370 уд./мин, $p < 0,01$) и ИН – на 444% ($p < 0,001$), снижению показателей общей вариабельности на 60-64% ($p < 0,01$), что определялось ослаблением мощности всех волн спектра на 89-92% ($p < 0,01$). Однако и при блокаде М-ХР абсолютная мощность LF- и VLF-волн превосходила контрольные величины, их доля в спектре составляла 40-45%, поэтому IC оставался близким к 1 отн.ед. Таким образом, на фоне БСРС последовательная блокада Н- и М-ХР вызвала только умеренный рост ЧСС. В отличие от контроля, мощности LF и VLF-волн снизились в меньшей мере, а их доля в спектре оставалась высокой – до 45-55%, соответственно, общая вариабельность и централизация управления оставалась выше контрольных. Следовательно, на фоне блокады СРС эффекты блокады Н- и М-ХР в отношении ЧСС, общей вариабельности ритма и особенно мощности медленных волн, отражающих надсегментарные и барорефлекторные влияния на ритм сердца, выражены слабее.

В целом, блокада Н-ХР и М-ХР на фоне стимуляции СРС приводит к формированию крайне напряженного ритма сердца с минимальной мощностью всех волн, почти полному нивелированию надсегментарных и барорефлекторных влияний при сохранении крайне слабой дыхательной модуляции ритма сердца. При блокаде Н-ХР и М-ХР на фоне блокады СРС напротив, рост ЧСС и падение мощности волн ВСР, особенно LF и VLF, выражены слабее, надсегментарные и барорефлекторные влияния, наряду с дыхательным механизмом, проявляются в вариабельности кардиоинтервалов, централизация управления остается достаточно высокой. Усиление эффектов блокаторов ХР на фоне ССРС и их некоторое ослабление на фоне БСРС подтверждает предположение, что стимуляция центральной СРС оказывает

тормозное влияние на парасимпатические центры ствола мозга, блокада центральных 5-HT-рецепторов, напротив, облегчает их активность.

4.3. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией центральной серотонинергической системы при блокаде β -адренорецепторов

На данном этапе работы задачей стало выявление изменений показателей ВСР при блокаде β -адренорецепторов на фоне стимуляции центральной СРС. Согласно данным табл. 11, у крыс контрольной серии введение АНП привело к урежению ЧСС почти на 20% ($p<0,01$), в результате она снизилась почти до 250-260 уд./мин. Повышение ригидности сердечного ритма определялось снижением мощности VLF-волн на 62% ($p<0,05$) (рис. 8). Урежение ЧСС свидетельствовало о снижении адренергических влияний на сердце через гуморальный канал регуляции (согласно Р.М. Баевскому и соавт., 2002), а ослабление VLF-волн – об ослаблении роли адренергического нервного канала в реализации надсегментарных влияний на вариабельность кардиоинтервалов.

Таблица 11

Изменения статистических параметров ВСР у бодрствующих крыс со стимуляцией и блокадой центральных серотониновых рецепторов после введения анаприлина, $M \pm m$

Показатели	Группы	На фоне стимуляции СРС	После введения анаприлина
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=12)	317,8 $\pm$ 9,0	257,0 $\pm$ 15,8 ++
	ССРС (n=6)	414,2 $\pm$ 13,3 ####	285,7 $\pm$ 13,3 +++
Мо, мс	Контроль (n=12)	191,3 $\pm$ 5,4	239,6 $\pm$ 13,4 ++
	ССРС (n=6)	144,7 $\pm$ 4,5 ####	212,0 $\pm$ 8,3 +++
ΔX , мс	Контроль (n=12)	37,1 $\pm$ 3,3	23,2 $\pm$ 1,9 ++
	ССРС (n=6)	11,8 $\pm$ 0,2 ####	15,3 $\pm$ 1,8 +
RMSSD, мс	Контроль (n=12)	4,4 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,5
	ССРС (n=6)	1,8 $\pm$ 0,2 ####	2,2 $\pm$ 0,4
SDNN, мс	Контроль (n=12)	8,0 $\pm$ 0,8	4,8 $\pm$ 0,5 ++
	ССРС (n=6)	2,2 $\pm$ 0,2 ####	3,3 $\pm$ 0,2 +, ##
АМо, %	Контроль (n=12)	38,6 $\pm$ 4,2	54,6 $\pm$ 3,6 +
	ССРС (n=6)	84,6 $\pm$ 2,7 ####	57,4 $\pm$ 2,7 +, #
ИН, отн. ед.	Контроль (n=12)	21,2 $\pm$ 5,7	35,4 $\pm$ 5,7 +
	ССРС (n=6)	169,4 $\pm$ 19,5 ####	60,3 $\pm$ 5,9 ++

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$ - +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования, #, ##, ### – по сравнению с контролем.

У крыс со стимуляцией СРС после введения АНП ЧСС снизилась с 400 до 285 уд./мин или на 31% ($p<0,001$). Все показатели общей вариабельности (ΔX , RMSSD, SDNN) повысились на 30-50% ($p<0,1$), поэтому ИН снизился до 60 отн.ед. (на 64%, $p<0,01$). Тем не менее, показатели вариабельности оставались несколько ниже, а ИН выше контрольных значений ($p<0,1$). Названные изменения определялись повышением мощности HF-волн на 125%, LF-волн – на 150% ($p<0,05$) (рис. 8).

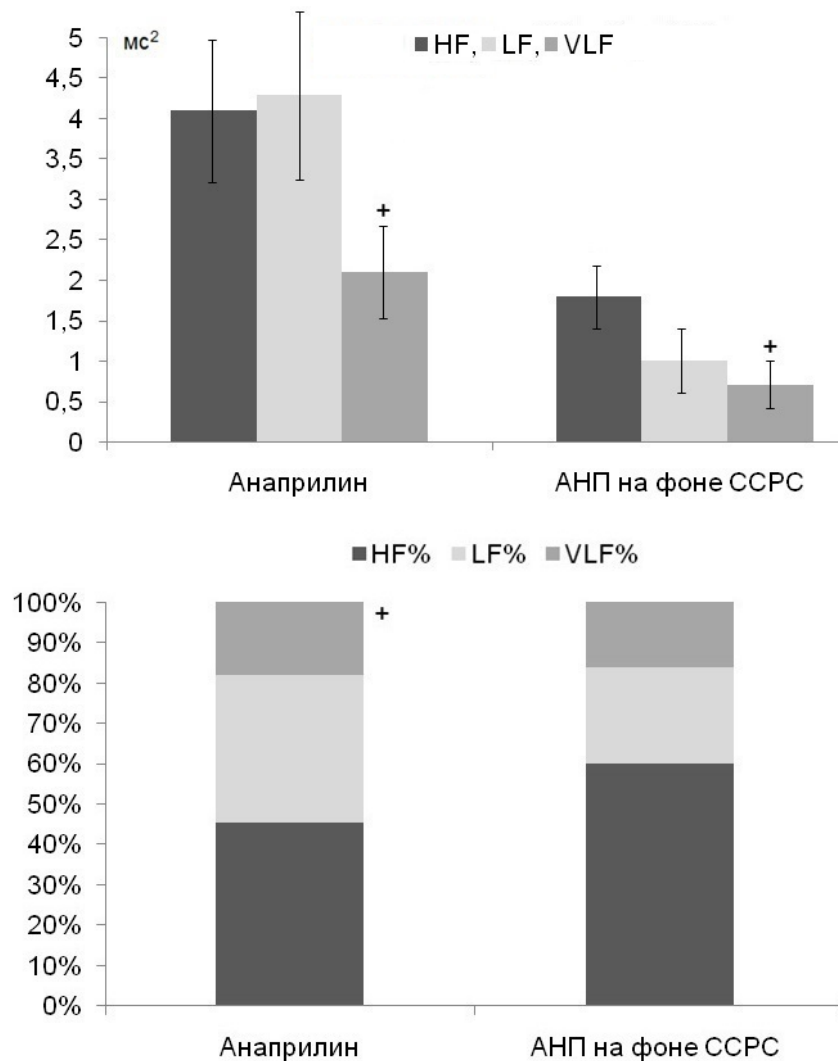


Рис. 8. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс после введения анаприлина в контроле и на фоне ССРС. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе.

VLF-волны повысились незначительно, в итоге, суммарная мощность спектра увеличилась почти на 90% от уровня, характерного для стимуляции СРС ($p<0,1$) (рис. 8). Снижение IC до 0,8 отн.ед. было вызвано усилением

HF-волн при малом изменении мощности VLF-волн. Несмотря на повышение, абсолютные мощности волн на фоне стимуляции СРС даже после блокады β -АР оставались ниже контрольных в 3-4 раза, особенно в диапазонах LF и VLF. Ритм сердца почти на 60% формировался дыхательными модуляциями низкой мощности, вклад барорефлекторных и надсегментарных влияний был снижен.

Таким образом, блокада β -АР на фоне стимуляции СРС полностью устраняет тахикардию, но только частично ослабляет напряженность ритма за счет небольшого прироста мощности основных волн спектра ВСР. Следовательно, тахикардия, вызванная стимуляцией СРС определяется резким усилением адренергических влияний через гуморальный канал регуляции, а снижение мощности волн ВСР только частично зависят от адренергических влияний, реализуемых на миокард через β -АР. Полученный результат дает основание считать, что снижение вариабельности и низкая мощность LF- и VLF-волн при стимуляции СРС могут определяться торможением парасимпатических влияний на уровне ствола мозга.

4.4. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой центральной серотонинергической системы в пробах с введением БСР и серотонина

Для оценки того, как взаимодействуют центральные и периферические серотонинергические структуры в процессе формирования ВСР были проведены исследования, когда на фоне стимуляции СРС животным однократно вводили блокатор серотониновых рецепторов прометазин, а на фоне блокады СРС – серотонин.

Как было показано в главе 3, БСР вызывает прирост абсолютной и относительной мощности HF-волн, существенное снижение мощности и доли в спектре LF и VLF-волн при нормальной общей вариабельности ритма сердца. У крыс со стимуляцией СРС введение БСР привело к снижению ЧСС до 290-300 уд./мин (на 28%, $p < 0,001$), то есть, ЧСС практически нормализовалась. ИН снизился на 50% ($p < 0,05$), но еще был на уровне 140-160 отн.ед., что почти в 3 раза выше контрольного ($p < 0,05$) (табл. 12).

Высокая напряженность ритма сохранялась из-за весьма незначительного повышения мощности волн: в HF-диапазоне – всего на 10%, в VLF-диапазоне – на 14% и только в LF-диапазоне – на 38% ($p < 0,1$).

Таблица 12

Изменения показателей ВСР крыс со стимуляцией и блокадой серотонинергической системы после введения БСР и серотонина, $M \pm m$

Показатели	Группы	На фоне стимуляции и блокады СРС (до введения серотонина/БСР)	После введения Серотонина	После введения БСР
ЧСС, уд./мин	Контроль (12)	317,8 $\pm$ 9,0	319,9 $\pm$ 17,7	300,5 $\pm$ 17,1
	ССРС (6)	407,6 $\pm$ 7,0 ###	-	293,3 $\pm$ 15,9 +++
	БСРС (6)	273,0 $\pm$ 8,1 ##	367,0 $\pm$ 16,1 ***	-
ИН, отн.ед.	Контроль (12)	33,7 $\pm$ 4,1	44,3 $\pm$ 6,5	46,5 $\pm$ 6,0
	ССРС (6)	293,7 $\pm$ 35,2 ###	-	145,3 $\pm$ 45,2 +, #
	БСРС (6)	32,1 $\pm$ 4,8	34,8 $\pm$ 9,7	-
HF, мс ²	Контроль (12)	5,6 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 1,2	7,3 $\pm$ 1,2
	ССРС (6)	0,9 $\pm$ 0,2 ###	-	1,0 $\pm$ 0,4 ###
	БСРС (6)	6,2 $\pm$ 1,4	3,6 $\pm$ 0,7	-
LF, мс ²	Контроль (12)	2,8 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 1,5 *	0,9 $\pm$ 0,2 +
	ССРС (6)	0,8 $\pm$ 0,3 ##	-	0,5 $\pm$ 0,2
	БСРС (6)	5,2 $\pm$ 2,1 #	9,3 $\pm$ 1,7	-
VLF, мс ²	Контроль (12)	2,9 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,2 +
	ССРС (6)	0,7 $\pm$ 0,3 ##	-	0,6 $\pm$ 0,3
	БСРС (6)	3,7 $\pm$ 0,7	5,2 $\pm$ 1,9	-
HF%	Контроль (12)	49,3 $\pm$ 4,1	42,2 $\pm$ 5,7	76,5 $\pm$ 5,4 +++
	ССРС (6)	54,9 $\pm$ 4,2	-	51,8 $\pm$ 9,8 #
	БСРС (6)	44,4 $\pm$ 7,7	20,9 $\pm$ 4,1 *, #	-
LF%	Контроль (12)	23,8 $\pm$ 2,2	34,1 $\pm$ 4,9 *	10,8 $\pm$ 2,4 ++
	ССРС (6)	25,5 $\pm$ 2,9	-	20,6 $\pm$ 4,0 #
	БСРС (6)	29,2 $\pm$ 5,8	55,2 $\pm$ 6,4 +	-
VLF%	Контроль (12)	26,9 $\pm$ 3,5	23,7 $\pm$ 2,9	12,7 $\pm$ 3,1 +
	ССРС (6)	19,9 $\pm$ 3,3	-	27,6 $\pm$ 10,9
	БСРС (6)	26,4 $\pm$ 4,1	27,3 $\pm$ 5,3	-
IC, отн.ед.	Контроль (12)	1,3 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,4	0,3 $\pm$ 0,1 +++
	ССРС (6)	1,2 $\pm$ 0,3	-	1,7 $\pm$ 0,9
	БСРС (6)	1,7 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,8 **, #	-

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – *, **, *** – по сравнению с состоянием до введения серотонина; +, ++, +++ – по сравнению с состоянием до введения БСР; #, ##, ### – по сравнению с соответствующим контролем, в котором две подгруппы: с введением серотонина ($n=6$), с введением БСР ($n=6$). Прочерки в графах таблицы означают, что воздействия в таких комбинациях не применялись.

То есть, после введения БСР у крыс с ССРС тахикардия полностью нивелировалась. Следовательно, 5-HT-рецепторы, чувствительные к

прометазину, играют существенную роль в формировании высокой ЧСС при ССРС. Поскольку вариабельность ритма после введения БСР изменилась слабо, можно полагать, что при ССРС снижение мощности всех волн спектра БСР определяется влиянием центральных серотонинергических механизмов на парасимпатические центры ствола мозга, поэтому эти изменения не могут компенсироваться через периферические 5-НТ-рецепторы.

Введение серотонина обычно вызывает небольшой рост ЧСС и существенное усиление LF-волн (см. Главу 3), что можно расценивать как результат колебаний артериального давления. Введение серотонина крысам с блокадой СРС привело к росту ЧСС (на 34%, $p < 0,001$), которая превысила контрольные значения на 15%. Одновременно отмечены тренды к снижению мощности HF-волн (на 42%, $p < 0,2$), и усилению мощности VLF-волн (на 40%). Наибольший сдвиг в сторону роста отмечен в LF-диапазоне (на 79%, $p < 0,1$), мощность почти достигла 10 мс^2 , что является высокой величиной, поскольку обычно мощность в этом диапазоне находится в пределах $2\text{-}5 \text{ мс}^2$. (Курьянова Е.В., 2012). Соответственно, доля LF-волн в спектре выросла до 55%, IC увеличился до 4,7 отн.ед. ($p < 0,01$) (табл. 12).

То есть, введение серотонина у крыс с БСРС вызвало значительный рост ЧСС и тенденции к повышению роли барорефлекторного механизма в модуляции длительности кардиоинтервалов. Эффекты серотонина на фоне БСРС проявились сильнее, чем обычно, следовательно, блокада центральных серотонинергических механизмов, вероятно, может облегчать реализацию рефлексов с участием стволовых парасимпатических центров.

В целом, на фоне стимуляции СРС блокада периферических 5-НТ-рецепторов нивелирует тахикардию, но мощность волн спектра остается низкой, на фоне блокады СРС стимуляция периферических 5-НТ-рецепторов серотином повышает ЧСС и способствует усилению вариабельности кардиоинтервалов, особенно в LF-диапазоне. С учетом этих и ранее полученных данных полагаем, что периферические 5-НТ-рецепторы по большей части участвуют в формировании ЧСС, эффекты на вариабельность ритма опосредованы колебанием тонуса сосудов при воздействии на эти рецепторы. Центральные серотонинергические структуры, по-видимому,

вливают на активность парасимпатических центров, через которые сигналы с периферических рецепторов и вышележащих отделов ЦНС достигают водителя ритма сердца. Судя по результатам, стимуляция СРС угнетает стволовые центры и тем сильно ослабляет вариабельность ритма, а блокада, напротив, облегчает их активность, поэтому на ее фоне вариабельность ритма выше.

4.5. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой серотонинергической системы при переходе в наркозный сон

На данном этапе работы задачей было выявление изменений показателей ВСР при вхождении в наркозный сон на фоне антагонистических воздействий на центральную СРС.

У крыс контрольной серии под наркозом ЧСС изменилась мало, но сильно и стойко снизилась общая вариабельность ритма сердца из-за падения почти до нуля мощности волн LF и VLF ($p < 0,001$), значительного ослабления HF-волн ($p < 0,001$) (табл. 13, рис. 9). Одиночные пики мощности в диапазоне HF на частоте 1,3-1,5 Гц (животные дышали ритмично с частотой около 90 уд./мин) указывали на усиление синхронизации ритма сердца с ритмом дыхания на тех же частотах, что и в состоянии бодрствования.

Таблица 13

Особенности параметров ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой серотонинергической системы при переходе в наркозный сон, $M \pm m$

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	Наркозный сон
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	326,9±7,0	325,0±11,2
	Стимуляция СРС (n=6)	407,6±7,0 ####	318,0±6,0 +++
	Блокада СРС (n=6)	284,9±10,3 ##	227,0±6,9 ++, ###
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	33,7±4,1	223,5±26,5 +++
	Стимуляция СРС (n=6)	293,7±35,2 ####	408,2±72,7
	Блокада СРС (n=6)	31,0±3,6	49,7±14,0 ###
ИС, отн. ед.	Контроль (n=6)	1,1±0,1	0,2±0,06 +++
	Стимуляция СРС (n=6)	1,2±0,3	0,5±0,3 ++
	Блокада СРС (n=6)	2,0±0,5	1,3±0,5 ###

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ - +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

У крыс со стимуляцией СРС под наркозом ЧСС снизилась до 320 уд./мин или на 22% ($p < 0,001$) (табл. 13). ИН превысил 400 отн.ед. Основной вклад в снижение вариабельности внесло падение практически до нуля мощности VLF-волн ($p < 0,001$), снижение LF-волн на 88% ($< 0,1 \text{ мс}^2$, $p < 0,01$), HF-волн – на 67% (до $0,3 \text{ мс}^2$). Доля HF-волн достигала 75%, а IC снизился до 0,5 отн.ед. ($p < 0,05$) (рис. 11). По сравнению с контролем абсолютные мощности HF- и VLF-волн были ниже в 2 раза и в 5 раз соответственно ($p < 0,01$), и только мощность LF-волн соответствовала контрольным величинам. Спектр ВСР представлен одиночными пиками мощности в нижней части диапазона HF (на частоте 0,9-0,95 Гц), то есть синхронизация ритма сердца с ритмом дыхания происходила на более низкой частоте, чем в контроле. Это связано с урежением дыхания, частота дыхания под наркозом у крыс с ССРС составляла 60-65 уд. в мин, что соответствует 0,9-1 Гц.

На фоне блокады СРС при введении в наркозный сон ЧСС снизилась на 20% ($p < 0,01$) и достигла значений (220-230 уд./мин), которые были меньше контрольных почти на 100 уд./мин ($p < 0,001$). ИН повысился только до 50 отн.ед. и был ниже контрольного в 4 раза ($p < 0,001$). Мощность волн на фоне БСРС, как и в других сериях, снизилась: в VLF- и LF-диапазонах на 87% - 84% ($p < 0,01$), в HF-диапазоне – на 69% ($p < 0,05$). Но, несмотря на это, абсолютные мощности оказались выше в несколько раз, чем в контроле и других группах (рис. 9). Также, низкочастотные волны составляли до 45-50% от общей мощности спектра, что в 2 раза больше, чем в контроле. Поэтому IC под наркозом, несмотря на снижение ($p < 0,05$), был равен 1,3 отн.ед., что выше контрольного почти в 6,5 раз ($p < 0,05$). Наиболее высокая мощность колебаний (около 2 мс^2) в виде нескольких пиков фиксировалась в HF-диапазоне ($p < 0,01$), в LF-диапазоне мощность волн оказалась выше контрольной в 10 раз ($p < 0,05$), в VLF-диапазоне – в 17 раз ($p < 0,001$). То есть, под наркозом на фоне блокады СРС развивается брадикардия, ритм сердца остается более вариабельным, проявляется не только дыхательная, но барорефлекторная и надсегментарная модуляции длительности кардиоинтервалов.

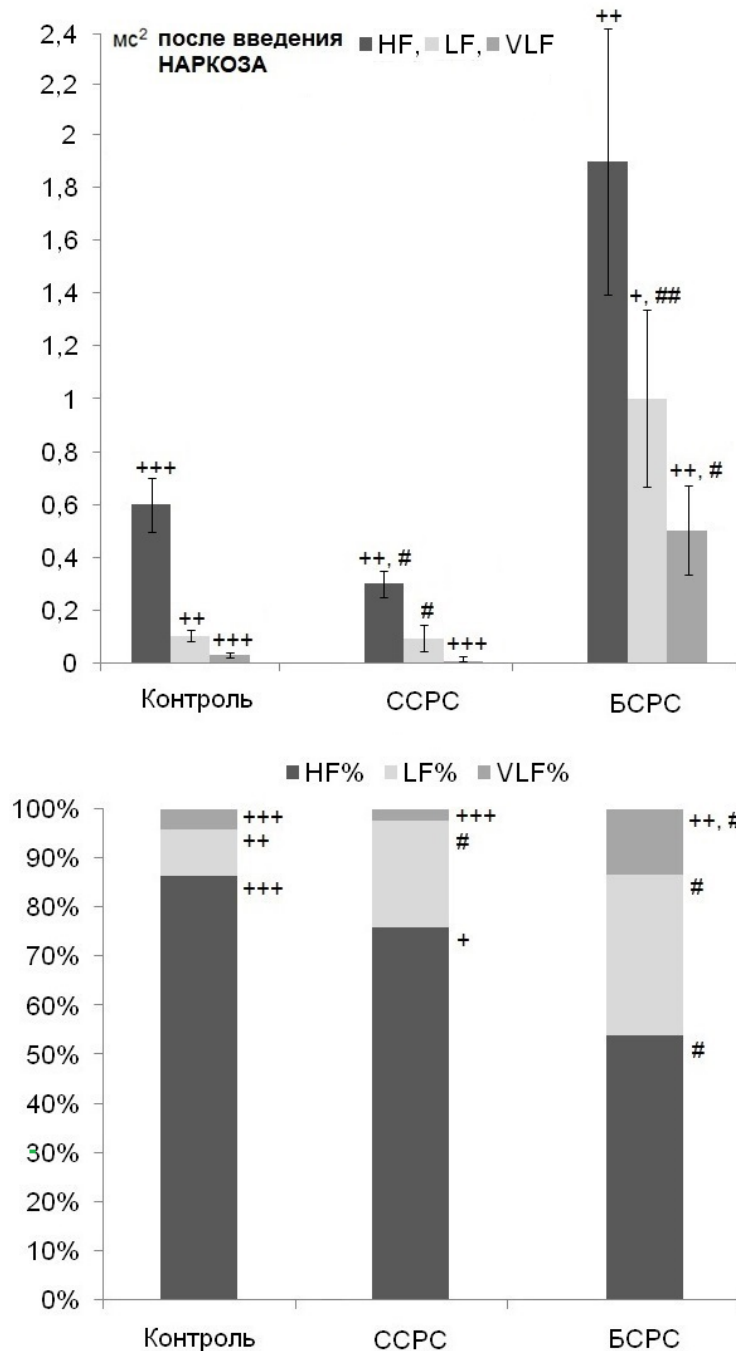


Рис. 9. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСП у крыс с ССРС и БСРС после введения наркоза. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению со состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

Итак, под наркозом ЧСС незначительно урежается, но мощности всех волн, особенно низкочастотных, значительно снижаются, что является результатом ослабления всех регуляторных влияний. Ритм сердца сопряжен с дыханием на тех же частотах, что и при бодрствовании. На фоне стимуляции СРС под наркозом ЧСС и частота дыхания быстро снижаются, мощности всех волн ВСП слабеют почти до нуля, сопряжение ритма сердца и дыхания

происходит на более низких частотах, чем при бодрствовании. Это свидетельствует о существенном угнетении жизненно важных центров, что необходимо учитывать в экспериментальной и клинической практике. На фоне блокады СРС наркоз вызывает сильную брадикардию, но ритм сердца остается более вариабельным во всех диапазонах спектра ВСР. Проявление дыхательной, барорефлекторной и надсегментарной модуляций кардиоритма свидетельствует, что блокада СРС потенцирует реализацию рефлексов с участием парасимпатических центров. Характер изменений ВСР в этой серии согласуется с результатами предыдущих и свидетельствует, что стимуляция СРС угнетает центральные парасимпатические механизмы, блокада СРС – потенцирует парасимпатические регуляторные влияния.

4.6. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой серотонинергической системы в условиях острого стресса

Стресс развивается благодаря активации стресс-реализующей системы организма. Полагают, что серотонинергические механизмы могут выступать как стресс-лимитирующие факторы. Поэтому задачей данного этапа стало выявления изменений показателей ВСР на фоне стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы в условиях острого стресса.

Как описано ранее, в условиях острого стресса у самцов крыс ЧСС повышается до 420-440 уд./мин, нарастают мощности LF и VLF-волн к 30-60-й минуте воздействия, что говорит об усилении адренергических влияний на ЧСС, повышении симпатических влияний и активации надсегментарного уровня регуляции.

На фоне стимуляции СРС в ходе стрессирования ЧСС снизилась (!) на 13-20% или до 320-330 уд./мин ($p < 0,01$) (табл. 14). ИН снизился до 80-150 отн.ед. ($p < 0,01$), но его абсолютные величины оставались достаточно высокими по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Снижение ИН было связано с повышением вариабельности ритма во всех диапазонах спектра: в HF – до $1,2-1,4 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$), VLF – $0,9-1,4 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) (рис. 10).

Таблица 14

**Изменения параметров ВСП крыс со стимуляцией и блокадой
серотонинергической системы в динамике острого стресса, М±m**

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	15 мин ЭБС	30 мин ЭБС	60 мин ЭБС
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=12)	326,9±7,0	443,8±10,2 +	426,1±15,0 +	416,2±10,4 +
	ССРС(n=6)	407,6±7,0 ###	353,3±12,1 ++, ###	344,2±9,6 ++, ##	324,2±11,1 ++, ###
	БСПС (n=6)	284,9±10,3 ##	347,3±26,7 +, ###	339,3±25,7 ##	360,5±16,9 ++, ##
ИН, отн. ед.	Контроль (n=12)	33,7±4,1	46,8±3,8 +	46,1±4,9 +	46,1±7,3
	ССРС(n=6)	293,7±35,2 ###	82,7±7,6 ++, ###	138,2±28,6 +, ##	107,7±32,9 +, #
	БСПС (n=6)	31,0±3,6	58,5±13,2 ##	53,5±13,5	21,3±4,9 #
ИС, отн. ед.	Контроль (n=12)	1,3±0,2	2,0±1,0	1,5±0,5	1,8±0,6
	ССРС(n=6)	1,2±0,3	2,9±0,5 ++	3,3±0,7 +	3,0±0,4 ++
	БСПС (n=6)	2,0±0,5	2,9±0,8 ##	2,9±0,6	4,3±1,2

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования (до начала стрессирования), #, ##, ### – по сравнению с контролем.

В наибольшей мере усилилась мощность LF-волн, которая достигла 2,5-2,9 мс², превысила мощность HF и VLF-волн, составила до 45-55% от суммарной мощности спектра (рис. 10). В этой связи ИС вырос до 3 отн.ед. ($p < 0,05$) Таким образом, при стрессе у крыс со стимуляцией СРС тахикардия нивелировалась, произошло повышение variability ритма сердца за счет усиления всех волн, особенно LF. Однако, несмотря на рост, HF- и VLF-волны оставались в 3,2 и 4,2 раза ($p < 0,01$) ниже, а ИН – в 2-4 раза выше ($p < 0,01$) контрольных значений в тех же условиях стресса. Вероятно, при стрессе активировались механизмы, повысившие активность стволовых парасимпатических центров или ослабившие тормозное влияние на них центральных серотонинергических нейронов, что проявилось в повышении мощности волн variability. Однако полного нивелирования эффекта стимуляции СРС и в этой серии экспериментов не произошло.

На фоне блокады СРС стресс вызвал подъем ЧСС только до 340-360 уд./мин ($p < 0,01$), что также заметно ниже контрольных величин ($p < 0,01$). ИН поначалу увеличился до 50-60 отн.ед., но на 60-й мин снизился до 20 отн.ед. ($p < 0,1$), став вдвое меньше контрольного ($p < 0,05$). В условиях стресса прослеживалась характерная динамика мощности волн:

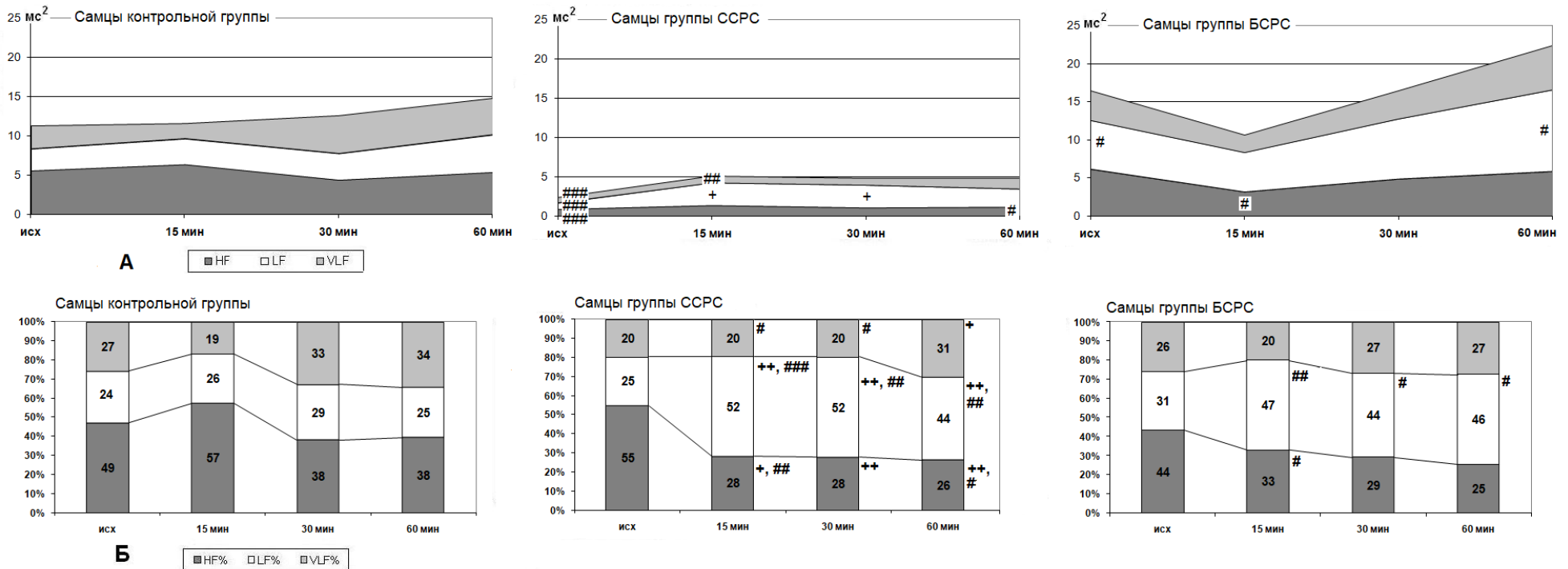


Рис. 10. Абсолютная (А) и относительная (Б) мощность волн спектра ВСР у крыс контрольной и экспериментальных групп в ходе острого стресса. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

к 15-й мин все волны стали слабее, особенно HF и VLF (на 40-48%). В дальнейшем мощность колебаний HF восстановилась, LF – выросла и на 60-й мин превысила 10 мс^2 , что в 2 раза выше контрольного уровня ($p < 0,05$), VLF – увеличилась почти на 50% ($p < 0,05$) (рис. 10). То есть, на фоне блокады СРС стресс потенцирует умеренный рост ЧСС, нарастание вариабельности в низкочастотной области спектра, особенно LF. Существенное усиление мощности низкочастотных волн ВСР свидетельствует о значительном влиянии барорефлекторного механизма на длительность кардиоинтервалов во время стресса у крыс с блокадой СРС.

Таким образом, на фоне как стимуляции, так и блокады центральной СРС моделирование острого стресса не вызывает резкого повышения ЧСС, ИН снижается, а мощность волн спектра преимущественно повышается, особенно LF. Доля LF-волн в спектре достигает 40-50%, что заметно выше контрольных значений и указывает на ведущую роль барорефлекторного механизма в формировании вариабельности ритма сердца при стрессе. В ходе стресса на фоне стимуляции СРС ритм сердца остается напряженным, а мощности волн – низкими (в пределах $1-3 \text{ мс}^2$). При стрессе на фоне блокады СРС ритм сердца достаточно вариабельный, мощности волн находятся в пределах средних и даже высоких величин (в пределах $5-10 \text{ мс}^2$).

Подводя итоги главы 4 и сопоставляя эффекты ССРС и БСРС в отношении ВСР (особенно мощности низкочастотных волн) можно полагать, что стимуляция СРС тормозит (ограничивает) реакцию парасимпатических центров ствола мозга на сигналы с рефлексогенных зон и от выше лежащих отделов ЦНС, тем самым сильно ограничивает вариабельность во всех диапазонах спектра. Соответственно, блокада СРС облегчает проявление рефлексов и нисходящих команд, реализуемых с участием парасимпатических центров ствола мозга. Отсюда следует вывод, что в норме центральные серотонинергические механизмы «просеивают» сигналы, способные привести к усилению вариабельности кардиоритма, поэтому эффекты могут оказать только те сигналы, которые благодаря своей интенсивности способны преодолеть тормозные серотонинергические влияния. Поэтому изменения ВСР, вызванные воздействиями на

центральный уровень СРС, не могут в полной мере компенсироваться влияниями на периферические 5-НТ-рецепторы, введение БСР лишь в некоторой мере потенцирует повышение variability на фоне ССРС, а серотонин способствует снижению variability на фоне БСРС. Во всех сериях при стимуляции СРС в регуляцию ритма сердца влияния парасимпатического типа вносят меньший вклад, а на фоне блокады СРС – больший вклад.

ГЛАВА 5.

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ, БЛОКАДЕ И СТИМУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

5.1. Влияние стимуляции и блокады центральной дофаминергической системы на ВСП крыс

Известно, что в ЦНС существуют скопления дофаминергических нейронов (Белова Е.И., 2006; Левин Я.И., 2008 и др.), влияния которых распространяются на двигательные центры, нейроны коры и структуры ствола мозга, отвечающие за дыхание, гемодинамику и другие функции (Kubo T. et al., 1992; Ведясова О.А., 2003; Sriranjini S.J. et al., 2011). Поэтому основной задачей пятой главы диссертации стало изучение эффектов стимуляции и блокады центральной дофаминергической системы (ДФС) на ВСП крыс.

Как следует из табл. 15, стимуляция центральной ДФС (СДФС) привела к росту ЧСС до 340-350 уд./мин (на 12%, $p < 0,001$) в связи со снижением M_o ($r = -0,98$, $p < 0,05$). Показатели общей вариабельности (ΔX , RMSSD, SD) выросли в среднем на 25% ($p < 0,1$). Повышение вариабельности определялось ростом мощности LF-волн на 114% ($p < 0,01$), VLF-волн – на 83% ($p < 0,1$, $r = 0,75$, $p < 0,05$), которые оказались больше контрольных в 2,6-2,3 раза ($p < 0,01$) соответственно (рис. 11). Из-за усиления низкочастотных волн IC увеличился на 123% ($p < 0,01$, $r = 0,45$, $p < 0,1$) и превысил 4 отн.ед., доля LF в спектре выросла до 40%, низкочастотные волны стали преобладать в спектре, HF% снизилась до 25-26% ($p < 0,01$). То есть, стимуляция ДФС привела к умеренному росту ЧСС и значительному усилению вариабельности ритма сердца за счет барорефлекторной и надсегментарной модуляции длительности кардиоинтервалов, к повышению централизации управления хронотропной функции сердца.

Таблица 15

Изменения статистических параметров ВСР у бодрствующих крыс со стимуляцией и блокадой центральных дофаминергической системы, $M \pm m$

Показатели	Группы	Исходное состояние	На фоне стимуляции и блокады ДФС
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=18)	319,3±8,1	326,9±7,0
	СДФС (n=24)	308,8±4,3	345,3±7,7 +++
	БДФС (n=18)	305,7±3,6	398,5±10,3 +++, ###
Мо, мс	Контроль (n=18)	189,8±4,7	185,4±3,8
	СДФС (n=24)	196,2±2,8	175,4±4,2 +++
	БДФС (n=18)	197,9±4,4	151,5±4,2 +++, ###
ΔX , мс	Контроль (n=18)	28,9±1,5	29,5±1,9
	СДФС (n=24)	25,2±1,6	31,0±2,5
	БДФС (n=18)	25,6±1,8	21,8±2,3 #
RMSSD, мс	Контроль (n=18)	4,4±0,3	4,4±0,4
	СДФС (n=24)	4,5±0,4	4,3±0,4
	БДФС (n=18)	3,8±0,3	3,3±0,3 #
SDNN, мс	Контроль (n=18)	5,7±0,3	5,8±0,4
	СДФС (n=24)	5,2±0,4	6,5±0,6
	БДФС (n=18)	5,2±0,4	4,6±0,4 #
АМо, %	Контроль (n=18)	46,5±2,1	50,3±2,7
	СДФС (n=24)	51,2±2,5	49,0±2,8
	БДФС (n=18)	54,0±3,2	59,1±3,3
ИН, отн. ед.	Контроль (n=18)	29,7±3,0	33,7±4,1
	СДФС (n=24)	41,3±5,8	37,4±5,5
	БДФС (n=18)	40,9±5,4	81,0±17,0 +, #

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### - по сравнению с контролем.

Блокада центральной ДФС вызвала резкую тахикардию до 400 уд./мин ($p < 0,001$) из-за снижения Мо ($r = -0,98$, $p < 0,05$). При этом величины ΔX , RMSSD, SD снизились на 12-17%, и оказались ниже контрольных ($p < 0,05$), а ИН вырос вдвое ($p < 0,05$) (табл. 15). Мощность VLF-волн снизилась (на 54%, $p < 0,01$) и перешла в область низких величин (ниже 3,5 мс²). В структуре спектра доля HF была несколько ниже, чем в контроле (около 40%), что влияло на общую вариабельность ритма ($r = 0,30$, $p < 0,1$), а доля LF, напротив, увеличена до 37%, вклад VLF-волн был снижен до 23% ($p < 0,01$) (рис. 11). IC оставался на уровне 2 отн.ед., был сопряжен с ИН ($r = 0,51$, $p < 0,05$). То есть, блокада центральной ДФС привела к сильной тахикардии и ослаблению надсегментарной, а также дыхательной модуляции ритма сердца.

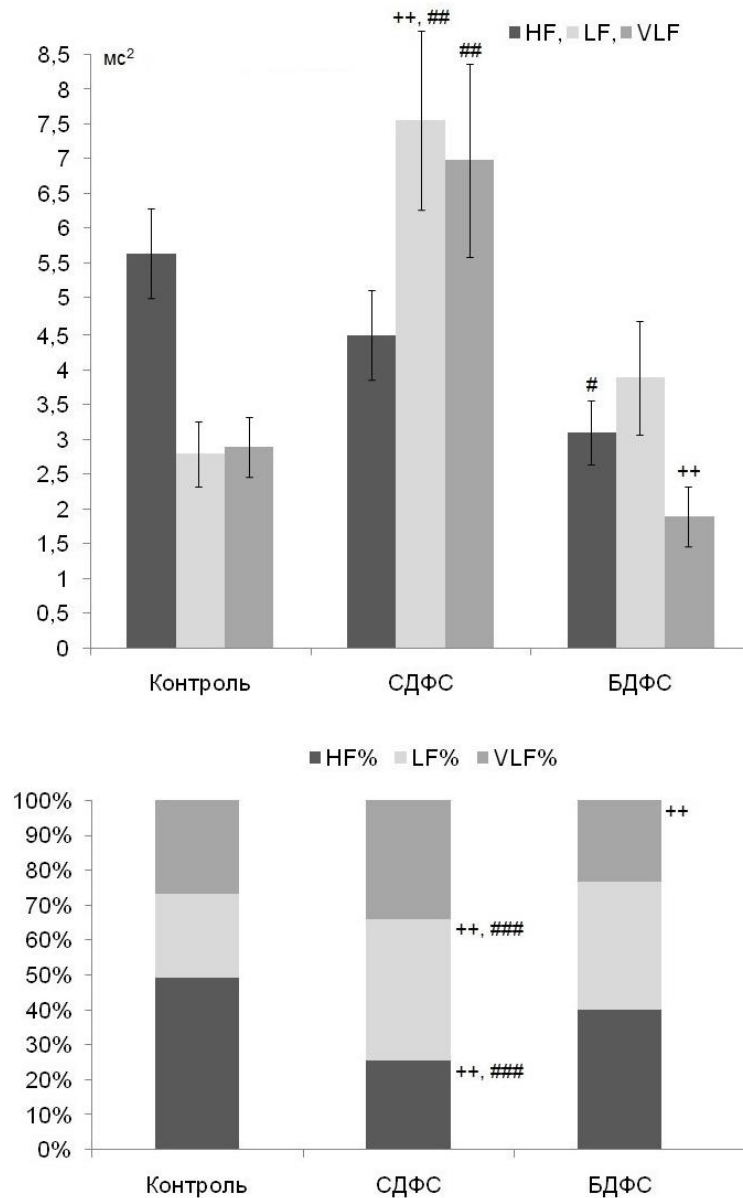


Рис. 11. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс со стимуляцией (СДФС) и блокадой (БДФС) дофаминергической системы. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

Таким образом, стимуляция ДФС может умеренно повышать ЧСС, способствует усилению LF и VLF-волн и увеличению их доли в спектре ВСР, что расценивается как повышение централизации управления ритмом сердца (по Р.М. Баевскому и соавт., 2002). Блокада ДФС, напротив, приводит к сильной тахикардии и снижению мощности VLF-волн. При этом общая вариабельность ритма вдвое ниже, чем на фоне стимуляции ДФС за счет сниженной мощности не только VLF, но и HF-волн. Несмотря на разнонаправленные изменения ВСР, при стимуляции ДФС основными

трендами является рост мощности LF- и VLF-волн и умеренное повышение ЧСС, при блокаде ДФС – значительный рост ЧСС и умеренное снижение мощности VLF-волн. В целом, воздействия на центральную ДФС приводят к росту ЧСС, но стабильная тахикардия формируется только при блокаде ДФС. В отличие от серий с воздействиями на серотонинергическую систему, стимуляция ДФС повышает, блокада ДФС – умеренно снижает мощность волн ВСР, кроме того, изменения затрагивают колебания VLF-диапазона, которые расцениваются как проявления активности надсегментарного уровня регуляции. В этой связи можно полагать, что дофаминергические проекции к стволовым центрам способствуют облегчению (или потенцированию) их активности, транслируют на них ритмы сигналов от вышележащих отделов ЦНС, блокада некоторых подтипов дофаминовых рецепторов, напротив, вносит в процесс регуляции бóльшую ригидность, ограничивает надсегментарные влияния на стволовые центры. В этой связи при стимуляции ДФС ритм сердца характеризуется высокой, а при блокаде ДФС – сниженной вариабельностью.

5.2. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой центральной дофаминергической системы в пробах с введением гексаметония и атропина

В настоящей части главы были проанализированы изменения показателей ВСР при блокаде Н- и М-холинорецепторов на фоне стимуляции и блокады центральной ДФС.

В отличие от контрольной серии, у крыс со стимуляцией ДФС введение ГМ не привело к росту ЧСС (табл. 16). Но показатели общей вариабельности ритма снизились на 51-56% ($p < 0,01$) и стали ниже контрольных. ИН превысил 100 отн.ед. ($p < 0,01$). Столь существенный рост ИН был вызван резким снижением мощности всех волн спектра (рис. 12): HF – на 84%, LF – на 90% и VLF – на 95% ($p < 0,001$). Во всех диапазонах мощность колебаний стала ниже 1 мс^2 , HF-волны оказались ниже, чем в контроле, почти в 3 раза ($p < 0,1$). Из-за сильного снижения низкочастотных волн доля HF-колебаний

увеличилась до 50%. Высокий ИС, характерный для стимуляции ДФС, после введения ГМ снизился до 1,2 отн.ед. ($p<0,05$).

Последующее введение АТР у крыс со стимуляцией ДФС также не изменило ЧСС, которая оказалась почти на 100 уд./мин ниже, чем в контрольной серии ($p<0,01$) (табл. 16). Но основные индексы вариабельности стали еще ниже (на 65-71%, $p<0,001$), ИН увеличился до 200 отн.ед. ($p<0,001$). Эти изменения определялись дальнейшим ослаблением HF- и LF-волн, мощности которых стали ниже исходных на 93% ($p<0,001$), при этом HF-волны достигли минимальных величин – 0,1-0,3 мс² (рис. 12). То есть, особенностью эффектов блокады Н- и М-ХР на фоне стимуляции ДФС явилось отсутствие значительной тахикардии, сильное снижение не только VLF и LF, но и HF-волн.

Таблица 16

Изменения параметров ВСР у бодрствующих крыс со стимуляцией и блокадой центральной ДФС после введения гексаметония и атропина, М±m

Показатели	Группы	На фоне стимуляции и блокады ДФС	После введения гексаметония	После введения атропина
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	326,9±7,0	370,8±7,2 +++	433,2±11,0 +++
	СДФС (n=6)	345,1±14,7	322,0±15,8 ##	337,8±19,9 ##
	БДФС (n=6)	409,6±10,7 ###	388,3±19,2	405,0±15,5
Мо, мс	Контроль (n=6)	185,4±3,8	160,7±3,2 +++	138,5±2,4 +++
	СДФС (n=6)	175,0±7,9	188,0±9,2	180,2±10,1 ##
	БДФС (n=6)	146,3±4,2	156,2±8,0	148,4±6,5
ΔХ, мс	Контроль (n=6)	29,5±1,9	16,5±2,9 ++	9,9±0,9 +++
	СДФС (n=6)	28,8±3,3	13,0±1,6 ++	9,3±1,4 +++
	БДФС (n=6)	22,7±4,2	12,1±2,1 +	11,0±1,0 +
RMSSD, мс	Контроль (n=6)	4,4±0,4	2,7±0,6	1,5±0,2 +
	СДФС (n=6)	4,1±0,4	1,8±0,1 +++	1,2±0,2 +++
	БДФС (n=6)	3,0±0,3	1,8±0,4 +	1,7±0,2 +
SDNN, мс	Контроль (n=6)	5,8±0,4	3,5±0,6	1,3±0,2 +
	СДФС (n=6)	5,7±0,8	2,8±0,4 ++	2,0±0,3 +++
	БДФС (n=6)	4,9±0,6	2,5±0,3 ++	2,7±0,4 +
АМо, %	Контроль (n=6)	50,3±2,7	67,7±5,5	86,8±7,4 +
	СДФС (n=6)	48,0±4,6	71,5±5,6 ++	89,7±5,4 +++
	БДФС (n=6)	56,3±3,1	80,2±6,4 ++	66,2±8,4
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	33,7±4,1	94,9±16,7 ++	219,3±32,4 +++
	СДФС (n=6)	33,6±5,7	107,3±18,0 ++	197,4±34,1 +++
	БДФС (n=6)	69,4±15,7	159,5±29,5 +	194,7±47,8 +

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования; #, ##, ### - по сравнению с контролем.

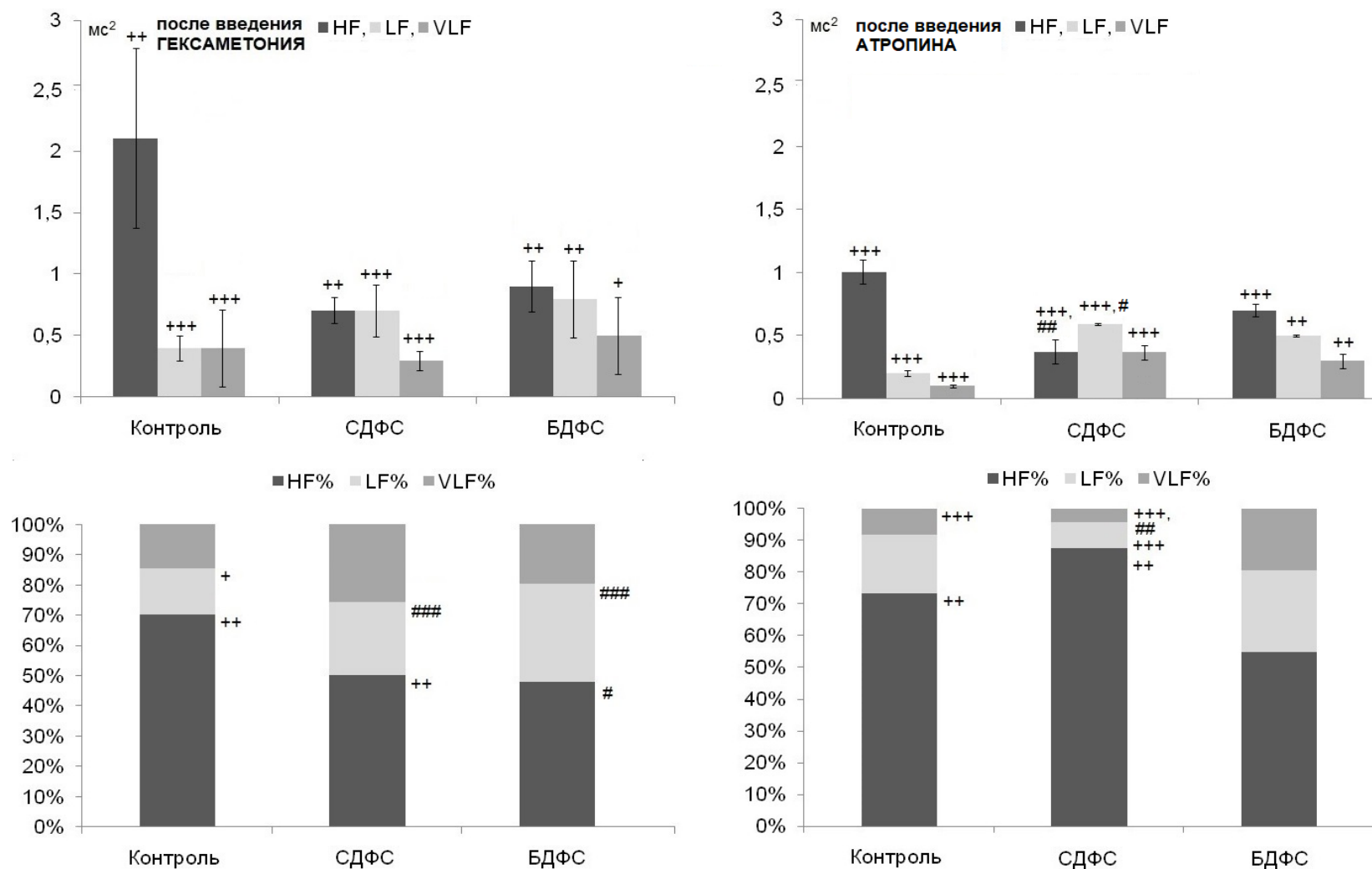


Рис. 12. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс контрольной и экспериментальных групп после введения гексаметония и атропина. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с исходным состоянием в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем. Экспериментальные группы: СДФС, БДФС.

То есть, эффекты блокады Н- и М-ХР на фоне стимуляции ДФС проявились сильнее в отношении HF, но слабее – в отношении LF- и VLF-волн и ЧСС.

У крыс с блокадой ДФС введение ГМ не изменило ЧСС, которая оставалась высокой (около 400 уд./мин) (табл. 16). Показатели общей вариабельности снизились на 40-49% ($p<0,01$), ИН увеличился на 130% и достиг 160 отн.ед. ($p<0,05$). Мощности всех волн спектра сократились на 71-83% ($p<0,01$) и стали ниже 1 мс^2 , и меньше, чем в контрольной серии (рис. 12). После введения ГМ абсолютная и относительная мощности HF-волны оказались ниже, чем в контроле ($p<0,05$), соответственно, вклад низкочастотных волн, напротив, оставался довольно высоким – более 50%, а IC, несмотря на снижение, был равен 1,3 отн.ед.

После введения АТР у животных с БДФС ЧСС осталась высокой – около 400 уд./мин (табл. 16). Основные показатели вариабельности стали ниже исходных на 43-52% ($p<0,05$), но это снижение было заметно слабее, чем в контроле, где сокращение индексов вариабельности достигало 65-78% ($p<0,001$). ИН увеличился до 195 отн.ед. ($p<0,05$). Снижение вариабельности было связано с ослаблением волн HF на 77%, LF- и VLF – на 87-92% ($p<0,01$) (рис. 12). Абсолютные и относительные мощности HF-волн были ниже, а LF- и VLF-волн – выше, чем в контрольной серии ($p<0,1$), IC (1,3 отн.ед.) был почти в 3 раза выше ($p<0,05$) контрольного. Следовательно, на фоне блокады ДФС введение блокаторов Н- и М-ХР не снимает тахикардию и в меньшей мере снижает абсолютные и относительные мощности медленных волн, в отличие от контроля и серии со стимуляцией ДФС.

В целом, блокада Н-ХР и М-ХР на фоне стимуляции ДФС приводит к формированию ритма сердца с нормальной ЧСС, но высокой напряженностью из-за весьма значительного снижения не только надсегментарных и барорефлекторных влияний, но и дыхательной модуляции длительности кардиоинтервалов. При блокаде Н-ХР и М-ХР на фоне блокады ДФС ЧСС остается стабильно высокой, но снижение мощности LF и VLF выражено слабее, доля этих волн составляет более половины мощности спектра. Важно отметить, что при торможении

холинергических влияний на фоне и стимуляции, и блокады ДФС мощности LF- и VLF-волн, централизация управления, несмотря на снижение, остаются выше контрольных. Усиление эффектов блокаторов ХР в отношении мощности HF-волн на фоне СДФС, и вместе с тем их ослабление в отношении мощности LF и VLF-волн и ЧСС на фоне и СДФС, и БДФС позволяет предполагать, что центральная ДФС влияет на вариабельность ритма сердца через модуляцию активности других нейромедиаторных систем ствола мозга, которые опосредуют ее проекции на центры, реализующие адренергические влияния.

5.3. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией центральной дофаминергической системы при блокаде β -адренорецепторов

Задачей следующего этапа, как и в предыдущих сериях, стало выявление изменений показателей ВСР при блокаде β -адренорецепторов на фоне стимуляции центральной ДФС, поскольку предполагалось, что повышение ЧСС и мощности низкочастотных волн спектра ВСР связано с возможным усилением адренергических влияний.

Как отмечалось ранее (в главах 3 и 4), в контрольной серии блокада β -АР вызывает снижение ЧСС ($p < 0,01$), рост ИН ($p < 0,05$) и снижение мощности VLF-волн ($p < 0,05$) (табл. 17, рис. 13). Введение АНП на фоне стимуляции ДФС также привело к урежению ЧСС, но в меньшей мере – на 14% ($p < 0,05$) или до 290-300 уд./мин. Показатели вариабельности ритма снизились на 33-38% ($p < 0,01$), а ИН вырос на 85% ($p < 0,05$), его абсолютные величины почти в 1,7 раза превысили контрольные ($p < 0,05$). Снижение мощности волн спектра оказалось более значительным, чем в контрольной серии, и определялось особенно резким снижением мощности волн LF (на 75%, $p < 0,001$) и VLF (на 77%, $p < 0,05$) (рис. 13). В наибольшей мере от контрольных величин отклонялась в меньшую сторону мощность LF-колебаний (в 2,5 раза, $p < 0,1$). IC снизился на 71%, до 1,1 отн.ед. ($p < 0,01$) и стал ниже, чем в контроле. Соотношение спектральных компонент изменилось: HF% выросла почти до 50% ($p < 0,001$), а доли LF и VLF снизились до 30% и 20% соответственно ($p < 0,1$).

Таблица 17

Изменения статистических параметров ВСР у бодрствующих крыс со стимуляцией центральной ДФС после введения анаприлина, $M \pm m$

Показатели	Группы	На фоне стимуляции ДФС	После введения анаприлина
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	326,9±7,0	257,0±15,8 ++
	СДФС (n=6)	345,1±14,7	298,2±13,3 +
Мо, мс	Контроль (n=6)	185,4±3,8	239,6±13,4 ++
	СДФС (n=6)	175,0±7,9	203,8±9,0 +
ΔX , мс	Контроль (n=6)	29,5±1,9	23,2±1,9 ++
	СДФС (n=6)	28,8±3,3	17,7±1,2 ++
RMSSD, мс	Контроль (n=6)	4,4±0,4	3,9±0,5
	СДФС (n=6)	4,1±0,4	3,5±0,5
SDNN, мс	Контроль (n=6)	5,8±0,4	4,8±0,5 ++
	СДФС (n=6)	5,7±0,8	3,8±0,3
АМо, %	Контроль (n=6)	50,3±2,7	54,6±3,6 +
	СДФС (n=6)	48,0±4,6	64,8±3,5 +
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	33,7±4,1	35,4±5,7 +
	СДФС (n=6)	33,6±5,7	61,3±8,3 +, #

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием до введения анаприлина; # – по сравнению с контролем.

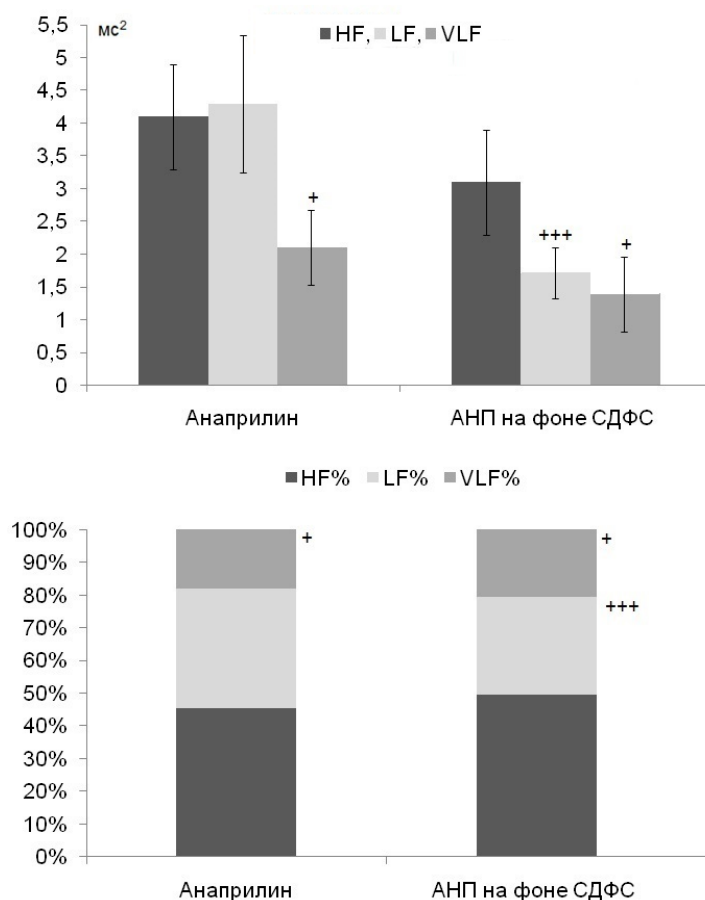


Рис. 13. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс после введения анаприлина (АНП) на фоне СДФС. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием до введения анаприлина в каждой группе.

Таким образом, эффекты блокады β -АР на фоне стимуляции ДФС в целом соответствовали контрольным, но снижение ЧСС проявилось слабее, ЧСС оставалась на 40-50 уд./мин выше, чем в контроле. Вместе с тем, вариабельность ритма снизилась в большей мере, и ритм стал более напряженным из-за ослабления VLF- и LF-волн. Такой результат подтверждает, что повышение вариабельности ритма за счет усиления низкочастотных волн при стимуляции ДФС обусловлен усилением адренергических влияний на гемодинамику (на сердце и тонус сосудов). Следовательно, для реализации эффектов центральной ДФС на ритм сердца и в целом на кровообращение, имеет значение состояние прежде всего адренергического канала регуляции. Нарастание вариабельности, скорее всего, является следствием усиления адренергических влияний на сердце и сосуды.

5.4. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой центральной дофаминергической системы в пробах с введением БДР и дофамина

Для оценки того, как взаимодействуют центральные и периферические дофаминергические структуры в процессе формирования ВСР были проведены исследования, когда на фоне стимуляции ДФС животным однократно вводили блокатор дофаминовых рецепторов, а на фоне блокады ДФС – дофамин (табл. 18).

Как описано ранее (Глава 3), блокада периферических D_2 -рецепторов (БДР) сопровождается повышением ЧСС до 400 и более уд./мин; снижением мощности HF-волн, повышением абсолютной и относительной мощности LF и VLF-волн и IC, что свидетельствует об усилении симпатoadреналовых влияний.

У крыс со стимуляцией ДФС введение БДР индуцировало повышение ЧСС до 400 и более уд./мин (на 20%, $p < 0,01$), ИН – до 140 отн.ед. (на 320%, $p < 0,05$), что почти в 4 раза выше контрольного ($p < 0,05$). Причиной усиления напряженности стало снижение мощности волн спектра во всех диапазонах на 65-80% или до 1,-1,5 ms^2 ($p < 0,05$). В результате мощности волн HF оказались в 1,7 раза, LF- и VLF- в 6-7,7 раза ниже контрольных величин

после введения БДР (табл. 18). При этом соотношение спектральных компонент и ИС почти не изменились. То есть, на фоне стимуляции ДФС БДР вызывает подъем ЧСС и сильное снижение вариабельности, что может указывать на существенное повышение симпатoadреналовых влияний при весьма вероятном торможении парасимпатических влияний на периферическом уровне. Очевидно, в комбинированной пробе эффекты блокады периферические D₂-рецепторов на ВСР проявились сильнее.

Таблица 18

Изменения показателей ВСР крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы после введения БДР и дофамина, М±m

Показатели	Группы	На фоне стимуляции и блокады ДФС (до введения БДР / дофамина)	После введения Дофамина	После введения БДР
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	326,9±7,0	312,8±9,9	397,2±22,8 ++
	СДФС (n=6)	345,1±14,7	-	415,6±16,8 ++
	БДФС (n=6)	409,6±10,7 ###	334,2±11,3 ***	-
ИН, отн.ед.	Контроль (n=6)	33,7±4,1	42,7±6,5	31,9±4,5
	СДФС (n=6)	33,6±5,7	-	140,9±41,3 +, #
	БДФС (n=6)	69,4±15,7	37,1±10,5	-
HF, мс ²	Контроль (n=6)	5,6±0,8	4,0±0,8	2,5±0,4 +
	СДФС (n=6)	4,3±1,3	-	1,5±0,3 +
	БДФС (n=6)	3,1±0,5	3,8±0,7	-
LF, мс ²	Контроль (n=6)	2,8±0,4	3,9±1,3	10,9±2,5 +
	СДФС (n=6)	6,9±1,1 ##	-	1,4±0,3 +++, ##
	БДФС (n=6)	4,7±1,1	5,5±1,0	-
VLF, мс ²	Контроль (n=6)	2,9±0,5	3,5±0,9	9,8±1,6 ++
	СДФС (n=6)	6,1±2,0	-	1,5±0,5 +, ##
	БДФС (n=6)	2,6±0,7	4,2±1,1	-
HF%	Контроль (n=6)	49,3±4,1	43,6±6,6	11,5±2,4 +
	СДФС (n=6)	23,4±4,1 ###	-	32,8±7,5 #
	БДФС (n=6)	36,0±4,5	28,9±4,9	-
LF%	Контроль (n=6)	23,8±2,2	28,3±4,3	45,6±6,1 +
	СДФС (n=6)	42,4±6,2 #	-	32,3±3,8
	БДФС (n=6)	38,6±4,4	41,4±8,9	-
VLF%	Контроль (n=6)	26,9±3,5	26,1±4,6	42,8±7,3 +
	СДФС (n=6)	34,2±6,3	-	34,9±8,7
	БДФС (n=6)	25,3±3,7	30,9±4,5	-
ИС, отн.ед.	Контроль (n=6)	1,3±0,2	2,0±0,5 *	9,1±1,5 +++
	СДФС (n=6)	3,8±0,8	-	3,2±0,9 #
	БДФС (n=6)	2,4±0,3	2,5±0,5	-

Примечание. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: p<0.05, p<0.01, p<0.001 – *, **, *** – по сравнению с состоянием до введения дофамина; +, ++, +++ – по сравнению с состоянием до введения БДР; #, ##, ### – по сравнению с соответствующим контролем, в котором две подгруппы: с введением дофамина (n=6), с введением БДР (n=6).

Как показано выше (Глава 3), введение дофамина вызывает слабый сдвиг к урежению ЧСС и снижению мощности HF-волн, что сопровождается увеличением в спектре доли LF и VLF-волн и ростом IC.

У крыс с блокадой центральной ДФС введение дофамина привело к снижению ЧСС до 330 уд./мин (на 18%, $p < 0,001$), то есть до нормы в покое. ИН также нормализовался, снизившись до 35-40 отн.ед. ($p < 0,1$). Снижение напряженности ритма определялось усилением колебаний кардиоинтервалов во всех частотных диапазонах: HF и LF – всего на 17-22%, а VLF – на 55% ($p < 0,1$). В результате мощности низкочастотных волн нормализовались, но HF оставались сниженными, поэтому доминирование низкочастотных волн в спектре сохранилось и даже усилилось, а IC остался в пределах 2,5 отн.ед. То есть, на фоне блокады центральной ДФС эффекты дофамина проявились сильнее в виде урежения ЧСС, снижения напряженности ритма и повышения мощности всех волн спектра, особенно VLF-волн. Поскольку соотношение спектральных компонент почти не изменилось, можно говорить о реализации именно периферических эффектов дофамина.

В целом, анализируя результаты, полученные при воздействии на центральные и периферические дофаминергические структуры следует отметить: а) блокада D_2 -рецепторов на фоне стимуляции центральной ДФС приводит к резкому повышению ЧСС и снижению всех волн спектра; б) дофамин на фоне блокады центральной ДФС способствует снижению ЧСС и умеренному повышению волн ВСР до нормальных значений. В итоге, более переменный ритм (при СДФС) становится ригидным, а менее переменный (при БДФС) становится более переменным при антагонистических воздействиях на периферические дофаминовые рецепторы. Следовательно, в случае с дофаминергическими механизмами воздействия на периферии могут в значительной мере компенсировать изменения не только ЧСС, но и переменность ритма сердца, вызванные стимуляцией или блокадой центральной ДФС. В случае с серотонинергическими механизмами, воздействия на центральном уровне

оказывались более определяющими для формирования ВСР, нежели воздействия на периферии.

Полученные результаты позволяют развить предположение о преимущественном влиянии дофаминергических структур на ВСР через модуляции адренергических влияний в ЦНС и на периферии. Полагаем, в норме дофамин сдерживает избыточность адренергических влияний, а это сопряженно способствует проявлению активности парасимпатических механизмов, что определяет более высокую вариабельность ритма. Блокада D₂-рецепторов приводит к значительному выделению норадреналина, избыточному усилению адренергических влияний, это одновременно сдерживает холинергические (парасимпатические) влияния, что заметно ограничивает вариабельность кардиоинтервалов. Полагаем, влияния на вариабельность ритма сердца возможно по пути: дофаминергические структуры → модуляция активности адренергического канала регуляции и в ЦНС, и на периферии.

5.5. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы при переходе в наркозный сон

На данном этапе работы проанализированы изменения показателей ВСР при вхождении в наркозный сон на фоне антагонистических воздействий на центральную дофаминергическую систему и периферические дофаминовые рецепторы.

Как следует из табл. 19, у крыс со стимуляцией ДФС погружение в наркозный сон привело к небольшому урежению ЧСС до 320-325 уд./мин (на 9-10%), повышению ИН до 200 отн.ед. Мощности всех волн спектра снизились на 88-99% ($p < 0,01$) (рис. 14). Пики мощности HF-волн фиксировались на частотах 1,0-1,1 Гц, то есть на фоне СДФС максимальная синхронизация ритма сердца и дыхания приходилась на более низкие частоты в пределах диапазона HF, что может говорить о более редком дыхании у крыс с СДФС под наркозом, однако этот эффект выражен слабее, чем при стимуляции СРС (глава 4). Как в контрольной серии, под наркозом наиболее резко ослабели LF- и VLF-волны. Однако абсолютная мощность

VLF-волн была близка к $0,2 \text{ мс}^2$, что почти в 6,5 раз выше, чем в контрольной серии ($p < 0,05$), доля этих волн в спектре также оказалась выше контрольной – около 20% ($p < 0,1$) (рис. 14). Следовательно, даже в состоянии наркозного сна у животных с активацией ДФС наблюдалась более высокая активность надсегментарного уровня регуляции ритма сердца.

Таблица 19

Особенности параметров ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы при переходе в наркозный сон, $M \pm m$

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	Наркозный сон
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=6)	$326,9 \pm 7,0$	$325,0 \pm 11,2$
	Стимуляция ДФС (n=6)	$345,1 \pm 14,7$	$312,8 \pm 16,3$
	Блокада ДФС (n=6)	$409,6 \pm 10,7$ ###	$297,3 \pm 11,5$ +++
ИН, отн. ед.	Контроль (n=6)	$33,7 \pm 4,1$	$223,5 \pm 26,5$ +++
	Стимуляция ДФС (n=6)	$33,6 \pm 5,7$	$197,1 \pm 54,1$ +
	Блокада ДФС (n=6)	$69,4 \pm 15,7$	$128,7 \pm 12,5$ +, ##
ИС, отн. ед.	Контроль (n=6)	$1,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,06$ +++
	Стимуляция ДФС (n=6)	$3,8 \pm 0,8$ #	$0,8 \pm 0,5$ ++
	Блокада ДФС (n=6)	$2,4 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$ +

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

У крыс с блокадой ДФС при засыпании под наркозом ЧСС снизилась до 290-300 уд./мин (на 27%, $p < 0,01$). ИН повысился только до 130 отн.ед., что почти вдвое ниже, чем в контрольной серии ($p < 0,05$) (табл. 19). Но мощность волн на фоне БДФС, как и в других сериях, снизилась: на 81% в HF и на 95-96% в LF и VLF-диапазонах ($p < 0,01$). При этом в диапазоне LF мощность волн оказалась выше контрольной в 2 раза ($p < 0,1$), в VLF – в 4,7 раза ($p < 0,01$). Поэтому доля HF-волн в спектре достигла только 58% ($p < 0,05$), а вклад LF- и VLF-волн в сумме остался достаточно весомым – до 42% ($p < 0,05$) (рис. 14). ИС под наркозом снизился до 1 отн.ед. ($p < 0,05$), но оставался выше контрольного в 5 раз ($p < 0,1$). В спектре были четко видны многочисленные низкоамплитудные пики мощности в диапазонах HF и VLF. Следовательно, в формировании ВСР под наркозом на фоне БДФС участвует не только дыхательная модуляция, но барорефлекторные и надсегментарные влияния, хотя ослабление их по сравнению с состоянием бодрствования очевидно.

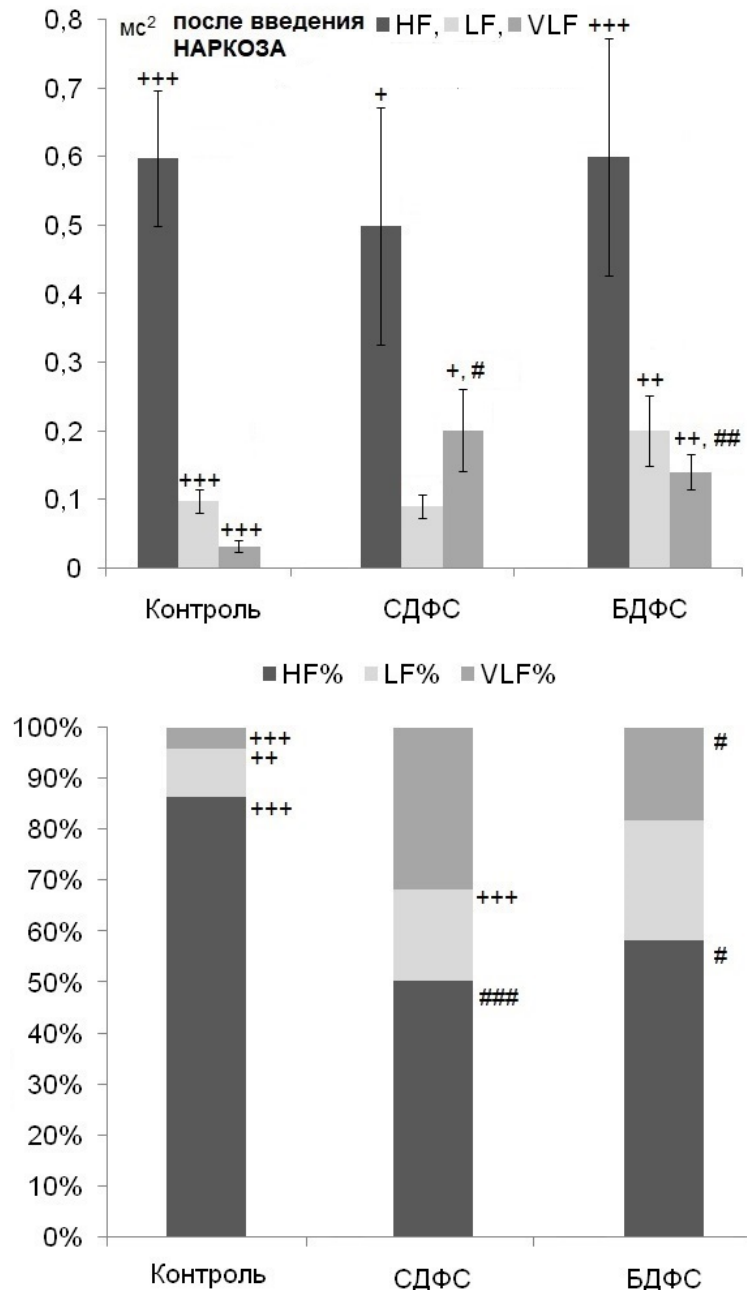


Рис. 14. Абсолютная (вверху) и относительная (внизу) мощность волн спектра ВСР у крыс с СДФС и БДФС после введения наркотика. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

Итак, под наркозом на фоне стимуляции центральной ДФС ЧСС урежается незначительно, сопряжение ритма сердца и дыхания происходит на более низких частотах, чем при бодрствовании (около 1,1 Гц). На фоне блокады ДФС наркоз вызывает снижение ЧСС до нормальных значений. В обеих сериях, несмотря на снижение общей вариабельности, абсолютные и относительные мощности LF- и VLF-волн остаются выше контрольных, доля

их в спектре достигает 50% (при СДФС) или 40% (при БДФС), причем на фоне СДФС это преимущественно VLF-волны, а при БДФС – это LF-волны. Характер изменений ВСР под наркозом согласуется с результатами предыдущих серий и свидетельствует о высоком вкладе адренергических механизмов в формирование ВСР при воздействии на центральные дофаминергические структуры. Стимуляция и блокада ДФС могут вызывать сходные изменения ВСР по той причине, что введение препаратов, стимулирующих обмен дофамина, дополнительно активирует обмен норадреналина, а блокада дофаминовых рецепторов способна облегчать выделение норадреналина из центральных адренергических синапсов. Особенности ВСР и ЧСС в состоянии наркозного сна указывают на высокий вклад адренергических механизмов в формирование ВСР при воздействиях на центральные дофаминергические структуры.

5.6. Особенности ВСР у крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы в условиях острого стресса

Учитывая данные литературы и результаты предыдущих серий экспериментов, предполагаем, что дофаминергические механизмы способны оказать влияние на развитие стресс-реакции, т.к. известна роль дофамина в ЦНС как фактора положительного подкрепления, снижающего чувствительность и реактивность к стресс-факторам (Белова Е.И., 2006; Циркин В.И. и соавт., 2010). Поэтому задачей настоящего этапа работы стало изучение изменений ЧСС и ВСР у животных со стимуляцией и блокадой центральной ДФС в условиях острого стресса.

У крыс со стимуляцией ДФС стрессирование вызвало подъем ЧСС до 400 уд./мин, но повышение оказалось существенным лишь к 60-й мин ($p < 0,05$). Повышение ИН было нестабильным, его величины колебались в пределах 40-70 отн.ед. (табл. 20) Невысокие величины ИН определялись повышением вариабельности ритма при стрессе (рис. 15). Самый значительный прирост на 151-186% ($p < 0,1$) зафиксирован в HF-диапазоне, мощности волн достигли высоких значений (10-13 мс² и выше). Меньший подъем мощности – в LF-диапазоне – на 20-52% ($p < 0,1$) до 5-10 мс².

Изменения в VLF-диапазоне были незначительными, мощность волн соответствовала средним значениям ($4-7 \text{ мс}^2$) (рис. 15). Соответственно, к 60-й мин стресса в спектре преобладали HF- и LF-волны (до 75%), доля VLF сократилась до 25%, а IC, будучи высоким на фоне стимуляции ДФС, при стрессе снизился, но все же оставался выше 1 отн.ед. Таким образом, при стрессе на фоне стимуляции ДФС развивалась умеренная тахикардия. Ритм сердца характеризовался усилением дыхательной и барорефлекторной модуляцией длительности кардиоинтервалов, вклад надсегментарных влияний не повышался. Отсутствие роста мощности VLF-волн, характерного для стресса, могло свидетельствовать, что на фоне стимуляции ДФС у животных не происходит сильного возбуждения центрального уровня стресс-реализующей системы.

Таблица 20

Изменения параметров ВСР крыс со стимуляцией и блокадой дофаминергической системы в динамике острого стресса, $M \pm m$

Показатели	Группы	Спокойное бодрствование	15 мин стресса	30 мин стресса	60 мин стресса
ЧСС, уд./мин	Контроль (n=12)	326,9 $\pm$ 7,0	443,8 $\pm$ 10,2 +++	426,1 $\pm$ 15,0 +++	416,2 $\pm$ 10,4 +++
	СДФС (n=6)	345,1 $\pm$ 14,7	400,2 $\pm$ 22,5	397,5 $\pm$ 22,7	406,8 $\pm$ 16,2 +
	БДФС (n=6)	409,6 $\pm$ 10,7 ###	429,5 $\pm$ 21,1	419,3 $\pm$ 14,4	405,2 $\pm$ 13,6
ИН, отн. ед.	Контроль (n=12)	33,7 $\pm$ 4,1	46,8 $\pm$ 3,8 +	46,1 $\pm$ 4,9 +	46,1 $\pm$ 7,3
	СДФС (n=6)	33,6 $\pm$ 5,7	51,3 $\pm$ 10,3	43,5 $\pm$ 9,5	69,3 $\pm$ 30,0
	БДФС (n=6)	69,4 $\pm$ 15,7	120,8 $\pm$ 29,4 ##	119,3 $\pm$ 39,4 #	65,0 $\pm$ 17,9
IC, отн. ед.	Контроль (n=12)	1,1 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,6
	СДФС (n=6)	3,8 $\pm$ 0,8 #	2,0 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,2 ++	2,3 $\pm$ 0,8
	БДФС (n=6)	2,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2 +++, #	1,4 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,3

Примечание: Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

На фоне блокады ДФС в покое ЧСС была высокой (около 400 уд./мин) и при стрессе почти не изменилась. ИН увеличился на 75% или до 120 отн.ед. ($p < 0,01$), но к 60-й мин снизился до исходных значений (табл. 20). Важно отметить, что на фоне БДФС мощность HF-волн в ходе стресса неуклонно повышалась (на 19-50%) и к 60-й мин достигла средних значений (около $5,5 \text{ мс}^2$) (рис. 15). Повышение ИН в начале стресса определялось падением мощности LF- (на 80%, $p < 0,05$) и VLF-волн (на 90%, $p < 0,01$). В дальнейшем мощность LF оставалась ниже исходной на 25-45% ($p < 0,1$),

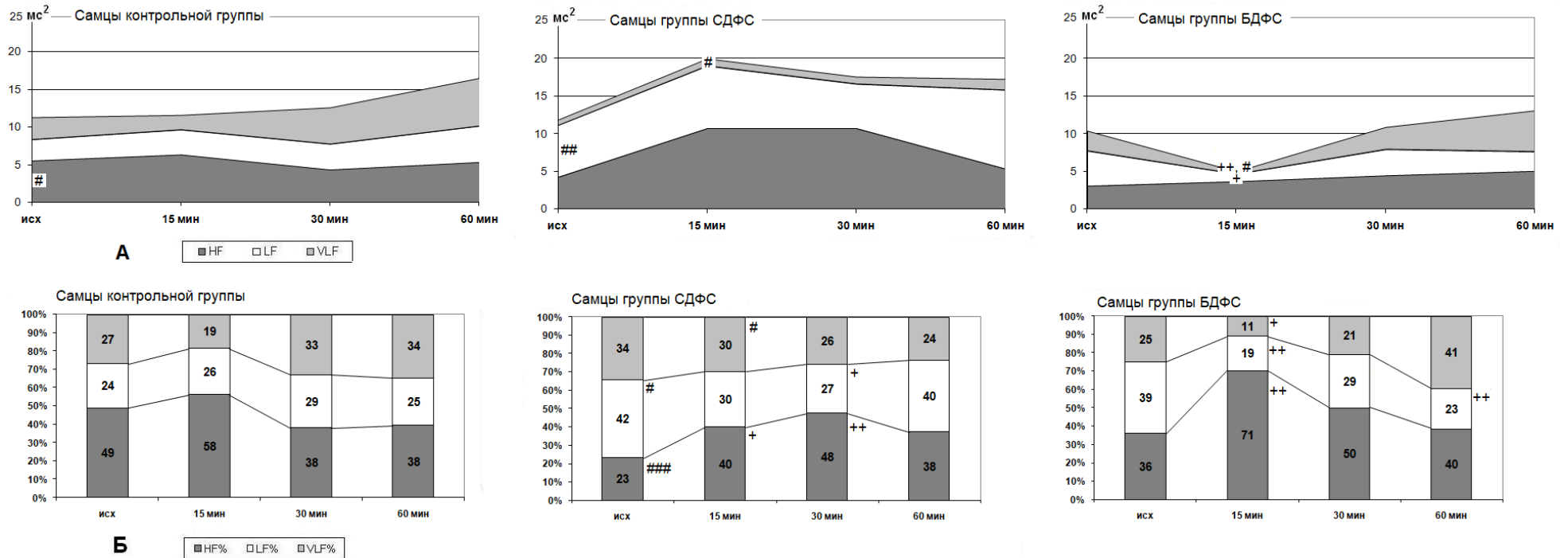


Рис. 15. Абсолютная (А) и относительная (Б) мощность волн спектра ВСП у крыс контрольной и экспериментальных групп в ходе острого стресса. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ – +, ++, +++ – по сравнению с состоянием спокойного бодрствования в каждой группе; #, ##, ### – по сравнению с контролем.

а мощность VLF усилилась и достигла уровня средних значений ($5-5,5 \text{ мс}^2$, $p < 0,1$). Доля VLF-волн в спектре возросла до 41%. IC, резко снизившийся в начале стрессирования, к 60-й мин достиг 1,6 отн.ед. ($p < 0,05$). То есть, на фоне БДФС стресс не привел к дальнейшему повышению ЧСС, но вызвал нарастание variability в VLF- и HF-диапазонах. Повышение мощности и доли VLF-волн подтверждает предположение, что ДФС сдерживает активность центрального звена стресс-реализующей системы, поэтому блокада ДФС создает условия для проявления надсегментарных влияний средней мощности.

Таким образом, в ходе стресса на фоне стимуляции и блокады центральной ДФС всегда поддерживается высокая ЧСС (более 400 уд./мин). Следовательно, несмотря на антагонистические воздействия на дофаминергические механизмы, адренергические влияния на сердце через гуморальный канал регуляции весьма значительные. При стрессе на фоне стимуляции центральной ДФС формируется более variability ритм сердца с высокой мощностью HF- и LF-волн, на фоне блокады центральной ДФС ритм сердца более напряженный с высоким ИН и средней мощностью волн спектра. Сдвиг в сторону роста мощности VLF-волн в условиях блокады ДФС и отсутствие такого сдвига в условиях стимуляции ДФС косвенно указывают на способность ДФС сдерживать активность центрального звена стресс-системы. Блокада ДФС создает условия для большего проявления его активности в условиях стресса, что делает ритм сердца более напряженным, но поддерживает централизацию управления. В целом, на фоне стимуляции ДФС стресс-реакция протекает с меньшим напряжением адренергического канала регуляции, а при блокаде ДФС – при весьма значительном возбуждении адренергических механизмов регуляции.

Подводя итоги главы 5, отмечаем, изменения ВСР при воздействии на ДФС заметно отличаются от наблюдавшихся в сериях с воздействиями на СРС. Сердечный ритм является менее variability на фоне блокады центральной ДФС и более variability при стимуляции центральной ДФС, но рост ЧСС наблюдается в обоих случаях. Эти различия фиксируются при спокойном бодрствовании и остром стрессе, Но при блокаде Н- и М-ХР, β -АР, при блокаде и стимуляции периферических D-рецепторов специфические

эффекты, связанные со стимуляцией и блокадой центральной ДФС проявляются слабее, почти во всех случаях формируется весьма напряженный ритм сердца. В большинстве серий с воздействиями на ДФС ВСР определяется изменениями мощности VLF и LF-волн, ритм характеризуется высокой централизацией управления, что указывает на включенность ДФС в структуру центрального контура регуляции. Характер изменений ЧСС и ВСР позволяет считать, что во всех сериях с воздействиями на ДФС изменения ВСР и ЧСС обусловлены модуляцией активности преимущественно адренергических центров и каналов регуляции, а особенности ритма сердца определяются степенью их активации в различных функциональных состояниях организма.

ГЛАВА 6.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая диссертационная работа посвящена изучению роли серотонинергической и дофаминергической систем в формировании ВСР при различных состояниях организма. Важность такого исследования определяется широким использованием методов анализа ВСР в экспериментальной и клинической практике, что предъявляет высокие требования к физиологической интерпретации получаемых данных.

На текущий момент накоплен большой пласт данных об участии серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции не только высших, но и висцеральных функций, в том числе деятельности сердечно-сосудистой системы. В обзоре литературы приведены сведения о наличии рецепторов к серотонину и дофамину на клетках миокарда и стенки сосудов (Birkeland J.A. et al., 2007; Надеев А.Д. и соавт., 2014; Свешников Д.С. и соавт., 2016 и др.), на терминалях холинергических, норадренергических нервных волокон (Kaya D. et al., 2003; Sanchez-Lopez A. et al., 2003; Лычкова А.Э., 2012; Alcantara-Vazquez O. et al., 2013; Garcia-Pedraza J.A. et al., 2018 и др.), в нервных центрах, регулирующих работу сердца и других органов (Jordan D., 2004; Михайлова С.Д. и соавт., 2009; Kirilly E. et al., 2015). Тем не менее, работ посвященных детальному анализу изменения показателей ВСР при воздействии на серотонин- и дофаминергические механизмы все еще недостаточно.

На первом этапе работы изучали изменения ВСР при воздействии на периферические серотониновые и дофаминовые рецепторы. Обнаружено, что после однократного введения серотонина чаще наблюдается небольшой прирост ЧСС, а после введения дофамина – незначительное снижение ЧСС. При этом и серотонин, и дофамин могут индуцировать как повышение, так и снижение вариабельности кардиоинтервалов.

Полагаем, наиболее характерное для эффектов серотонина повышение вариабельности ритма в диапазонах LF и VLF, обусловлено его влиянием на тонус сосудов. Вызванное серотонином колебание артериального давления, опосредованное целым спектром 5-HT рецепторов в миокарде и сосудистой

стенке (Brattelid T. et al., 2004; Birkeland J.A. et al., 2007; Свешникову Д.С. и соавт., 2016), привело, по нашему мнению, к усилению сопряженности ритма сердца с активностью сосудодвигательного центра. Небольшой прирост ЧСС в этом случае мог стать рефлекторным следствием снижения артериального давления, однако, не исключено прямое действие серотонина на миокард через 5-HT₄ рецепторы кардиомиоцитов предсердий (Brattelid T. et al., 2004; Birkeland J.A. et al., 2007). Выявленное у части животных значительное снижение общей вариабельности стало, по-видимому, результатом 1) прямого действия серотонина на миокард через 5-HT₄ рецепторы, 2) снижения адренергических и холинергических влияний на миокард в результате торможения серотином выделения АХ из холинергических терминалей через 5-HT₇, 5-HT_{2В}, 5-HT₄-рецепторы (Asuncion M.C. et al., 1994; Лычкова А.Э., 2012), выделения НА из симпатических терминалей через 5-HT_{1F}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄-рецепторы (Sanchez-Lopez A. et al., 2003; Garcia-Pedraza J.A. et al., 2018).

Дофамин также может влиять на тонус сосудов через D₁-рецепторы на гладких миоцитах сосудистой стенки и индуцировать снижение артериального давления (Cavero I. et al., 1982; Metra M. et al., 1995). Однако для эффектов дофамина более характерным стало снижение мощности HF-волн. Полагаем, это связано со способностью дофамина влиять на глубину и частоту дыхания, участвовать в афферентации с хеморецепторов сосудов к дыхательному центру. Стимуляция D₁- и D₄-рецепторов снижает частоту дыхания, но повышает чувствительность к углекислому газу (Hsiao C. et al., 1989; Ведясова О.А., 2003; Lalley P.M. et al., 2008). Также, возможной причиной изменения ЧСС и ВСР после введения дофамина могло стать снижение общей активности вегетативной нервной системы из-за способности дофамина через D₁- и D₂-рецепторы тормозить передачу информации в вегетативных узлах (Sabouni M.H. et al., 1986; Mukai M et al., 1996; Vernejoul F. et al., 2002).

Помимо моноаминов, в работе использованы антагонисты – прометазин – блокатор 5-HT_{1,2} и 5-HT₇ рецепторов (БСР), сульпирид в низкой дозе – блокатор D₂-рецепторов (БДР). Установлено, в отличие от серотонина, БСР вызывает некоторое снижение ЧСС и ослабление LF- и VLF-волн,

повышение доли HF-волн в спектре. Очевидно, БСР ограничивает серотонинергическую регуляцию тонуса сосудов, сглаживает колебания артериального давления, что приводит к ослаблению сопряженности ритма сердца с активностью сосудодвигательного центра. Помимо того, полагаем (с учетом данных М.С. Asuncion et al., 1994; А.Э. Лычковой, 2012), что БСР снимает 5-HT-блок, тормозящий выделение АХ из холинергических терминалей в сердце, в результате выделение АХ повышается, вызывая некоторое урежение ЧСС и повышение доли HF-волн в спектре.

В свою очередь, БДР, в отличие от дофамина, индуцирует резкий рост ЧСС, значительное падение мощности HF и существенное усиление LF- и VLF-волн. Эти изменения дают основание говорить о резком повышении симпатoadреналовых влияний при блокаде D₂-рецепторов. Наши результаты соответствуют фактам, описанным М. Mannelli et al. (1996), D. Kaya et al. (2003), согласно которым дофамин через пресинаптические D₂-рецепторы тормозит выделение НА из симпатических терминалей. Соответственно, блокада рецепторов снимает это ограничение и потенцирует усиление симпатoadреналовых влияний на сердце, что проявляется в росте доли низкочастотных волн в спектре ВСР (Mannelli M. et al., 1996).

Важно отметить, изменения ВСР после однократного введения серотонина и дофамина «сглажены», что говорит об отсутствии резких сдвигов в симпато-парасимпатических отношениях, которые считаются ведущими в регуляции работы сердца (Баевский Р.М. и соавт., 2002). «Сглаженность» эффектов, по-видимому, обусловлена одновременным влиянием экзогенных моноаминов на разные подтипы рецепторов, взаимной компенсацией некоторых изменений, а также быстрым метаболизмом введенных моноаминов. В свою очередь после введения БСР и БДР изменения ВСР ярко выражены и характеризуются весьма отчетливым антагонизмом, что можно объяснить специфичностью связывания только с определенными подтипами рецепторов, а также более продолжительным периодом действия синтетических антагонистов в организме. Выраженная противоположность эффектов БСР и БДР заключается в изменениях ЧСС, мощности LF- и VLF-волн и IC, волновой структуры спектра: при БСР в

спектре резко доминируют HF-волны (до 85% от общей мощности), при БДР – LF- и VLF-волны (более 85% от общей мощности).

Блокада вегетативных узлов и последующая блокада М-ХР сопровождаются ростом ЧСС и ИН, снижением мощности всех волн спектра ВСР и IC, что согласуется с результатами других авторов (Vernejoul F. et al., 2002; Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Сергеева О.В., 2008). При блокаде вегетативных узлов преимущественно снижается мощность LF- и VLF-волн, при блокаде М-ХР – не только LF- и VLF-волны, но и мощность HF-волн. Очевидно, блокада М-ХР кардиомиоцитов резко ограничивая эффекты АХ на водитель ритма сердца, а блокада М-ХР на симпатических терминалях снимает тормозный холинергический контроль за выделением НА (Matko I. et al., 1994), что в совокупности приводит к резкому преобладанию адренергических влияний на ритм сердца.

На фоне серотонина и дофамина эффекты блокады Н-ХР ослаблены в отношении мощности LF-, VLF-волн и ЧСС, которые остаются близкими к нормальным величинам. Есть данные, что серотонин потенцирует передачу сигналов через вегетативные узлы (Cavero I. et al., 1982; Лычкова А.Э., 2012). По данным Vernejoul F. et al. (2002), при комбинации агониста D₁-рецепторов и блокады Н-ХР показатели гемодинамики остаются в пределах нормы.

На фоне серотонина отмечается усиление действия блокатора М-ХР, т.к. HF-волн слабеют очень сильно, формируется крайне ригидный ритм с мощностью волн всего 6% от исходной. На фоне дофамина эффекты блокатора М-ХР ослаблены, ЧСС близка к нормальной, мощность HF-волн, несмотря на снижение, остается в пределах 20% от исходной. Возможно, вызванное введением серотонина торможение выделения АХ из холинергических терминалей (Asuncion M.C. et al., 1994; Лычкова А.Э., 2012) потенцировало развитие гиперсимпатизации после введения атропина (Matko I. et al., 1994; Кириллина Т.Н. и соавт., 2006; Сергеева О.В., 2008). Более высокая вариабельность ритма при блокаде М-ХР на фоне дофамина могла поддерживаться за счет торможения дофамином выделения НА из симпатических терминалей через D₂-рецепторы (Roquebert J. et al., 1992; Mannelli M. et al., 1997; Kaya D. et al., 2003).

На фоне ВСР блокада Н- и М-ХР оказывает меньшее влияние на ЧСС и ВСР, чем обычно, мощность HF-волн не достигает минимума (как в серии с серотином) и остается около 15% от исходной. БДР, напротив, способствует поддержанию высокой ЧСС и высокой мощности волн LF и VLF при блокаде вегетативных узлов, но при блокаде М-ХР потенцирует резкое снижение мощности всех волн, в том числе и HF до 8% от исходной. По-видимому, выявленные особенности могут определяться участием 5-НТ в регуляции выделения АХ (Asuncion M.C. et al., 1994; Лычкова А.Э., 2012), D₂-рецепторов – в регуляции выделения НА из вегетативных нервных окончаний (Roquebert J. et al., 1992; Mannelli M. et al., 1997; Kaya D. et al., 2003). Результаты согласуются с изменениями ВСР при блокаде ХР на фоне агонистов (серотонина и дофамина соответственно).

С учетом данных литературы и результатов экспериментов с блокаторами ХР считаем, серотонин способствует снижению холинергических влияний через 5-НТ рецепторы, чувствительные к прометазину, а блокада этих рецепторов облегчает холинергические влияния; дофамин сдерживает симпатические влияния через D₂-рецепторы, а блокада этих рецепторов способствует усилению адренергических влияний, что определяет особенности изменений ВСР и ЧСС при блокаде М-ХР.

Блокада β -АР снижает ЧСС и мощность LF- и VLF-волн спектра, которые некоторые авторы связывают с активностью симпатического сосудодвигательного центра (Баевский Р.М. и соавт., 2002; Коркушко О.В. и соавт., 2002; Elghozi J.L., Julien C., 2007). Предварительное введение и серотонина, и дофамина 1) ослабляет эффекты блокады β -АР в отношении урежения ЧСС, (брадикардия слабее на 2-3% на фоне серотонина и на 8% – на фоне дофамина), 2) усиливает эффекты блокады β -АР – в отношении LF и VLF волн, мощность которых снижается сильнее, чем в контроле, особенно на фоне серотонина. Эти особенности обусловлены способностью обоих моноаминов непосредственно влиять на миокард и запускать метаболитные сигнальные каскады, стимулирующие рост возбудимости кардиомиоцитов: серотонин через 5-НТ₄ рецепторы (Brattelid T. et al., 2004; Birkeland J.A. et al., 2007; Якупова А.Ф., 2011; Нигматуллина Р.Р. и соавт., 2014), дофамин – через β_1 -АР (Сутягин П.В., 2010; Белозерцев Ю.А., 2012). Снижение мощности

волн связано со способностью изучаемых моноаминов влиять на выделение основных вегетативных медиаторов – АХ и НА, о чем говорилось выше. Однонаправленность изменений ВСР позволяет предполагать, что на фоне серотонина и дофамина, которые способны снижать артериальное давление через специфические рецепторы в стенках сосудов, введение анаприлина могло спровоцировать еще большее снижение давления и рефлекторное повышение симпатических влияний. Тот факт, что на фоне серотонина формируется более напряженный ритм сердца, на фоне дофамина – более переменный, может определяться серотонинергическим контролем за холинергическими влияниями, дофаминергическим контролем – за симпатoadреналовыми влияниями на уровне пресинаптических окончаний (Asuncion M.C. et al., 1994; Mannelli M. et al., 1997; Kaya D. et al., 2003; Лычкова А.Э., 2012).

Под наркозом переменность ритма резко ослаблена из-за падения мощности всех волн спектра, особенно LF и VLF. Из всех волн спектра наиболее выраженными остаются HF волны, которые четко синхронизированы с дыханием. Это еще раз подтверждает преимущественно нейрогенную природу изменчивости кардиоинтервалов (Баевский Р.М. и соавт., 2002; Коркушко О.В. и соавт., 2002; Курьянова Е.В., 2012). ЧСС под наркозом зачастую находится в пределах нормы.

Предварительное введение серотонина потенцирует рост ЧСС и особенно сильное снижение мощности HF-волн под наркозом, то есть способствует ослаблению дыхательной модуляции сердечного ритма и проявлению адренергических эффектов. На фоне дофамина ритм сердца под наркозом остается более переменным за счет мощности HF- и LF-волн, т.е. барорефлекторная и дыхательная модуляции ритма сердца остаются более активными, чем в контроле. БСР способствует поддержанию переменности ритма сердца (в диапазоне HF) под наркозом, то есть оказывает эффект, противоположный эффекту серотонина. БДР потенцирует резкое снижение всех волн спектра, особенно VLF и LF-волн (до $0,02 \text{ мс}^2$), то есть угнетает барорефлекторную и дыхательную модуляции ритма сердца под наркозом, что противоположно эффекту дофамина.

Следовательно, в условиях общего ослабления нервных влияний более четко проявляются различия в эффектах агонистов и блокаторов периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов в отношении ВСР. Поскольку основным фактором, вызывающим изменчивость кардиоинтервалов под наркозом, является ритм дыхания, можно полагать, что серотонин способствует урежению дыхания, в то время как дофамин способствует поддержанию частоты дыхания во время сна в пределах, соответствующих бодрствованию. Вероятными механизмами выявленных изменений ВСР может служить стимуляция и блокада подтипов 5-HT и D₂-рецепторов на парасимпатических и симпатических нервных окончаниях и на клетках миокарда (Лычкова А.Э., 2012; Kaya D. et al., 2003; Sanchez-Lopez A. et al., 2003; Garcia-Pedraza J.A. et al., 2018).

Характерными изменениями ритма сердца в условиях стресса является резкая тахикардия (ЧСС выше 400 уд./мин), тренд к снижению HF-волн при нарастании мощности LF и особенно VLF-волн из-за усиления барорефлекторной модуляции и влияний надсегментарного уровня регуляции (Баевский Р.М. и соавт., 2002; Коркушко О.В. и соавт., 2002; Elghozi J.L., Julien C., 2007; Stauss H.M. et al., 2007). Введение серотонина и дофамина в той или иной мере 1) ослабляют стрессорную тахикардию; 2) препятствуют росту централизации управления; 3) при стрессе на фоне серотонина формируется более вариабельный ритм сердца за счет большей мощности HF- и LF-волн, в отличие от серии с дофамином. На фоне серотонина и дофамина изменения ВСР в значительной мере сходны и свидетельствуют о стресс-лимитирующих эффектах обоих моноаминов. Однако на начальном этапе стресса дофамин может оказывать стресс-потенцирующее действие, т.к. на его фоне происходит очень резкий рост ЧСС и снижение мощности волн спектра, но эти изменения кратковременны и сменяются быстрым восстановлением вариабельности ритма.

Иными словами, оба моноамина ограничивают стресс-индуцированные изменения ЧСС и ВСР. Полагаем, что неизбежный при стрессе выброс Адр в кровь мог оказать влияние на чувствительность специфических рецепторов к серотонину и дофамину. Судя по характеру изменений ВСР, при стрессе проявилась способность серотонина стимулировать выделение АХ из

холинергических терминалей. Известно, посредством одних рецепторов (5-HT₇, 5-HT_{2B}, 5-HT₄) серотонин снижает, а через 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃-рецепторы, - стимулирует выделение АХ из холинергических окончаний (Asuncion M.C. et al., 1994; Лычкова А.Э., 2012). Возможно, в условиях покоя серотонин преимущественно тормозит выделение АХ, ограничивая избыточную вариабельность ритма, а в стрессовых состояниях при пермиссивном действии Адр серотонин способствует дополнительному выделению АХ, что необходимо для реализации барорефлекса, рефлекса с хеморецепторов сосудов и др. Известно, что серотонин влияет на выделение Адр из надпочечников при стрессе. Обратный захват серотонина хромаффиинными клетками поддерживает его концентрацию на уровне, необходимом для контроля за выделением Адр (Brindley R.L. et al., 2019). Эта функция серотонина может рассматриваться как стресс-лимитирующая.

Дофамин, как не раз отмечалось, тормозит выделение НА из симпатических терминалей, снижает симпатический тонус (Sabouni M.H. et al., 1986; Yoon J.H. et al., 1999; Amenta F. et al., 2002; Kaya D. et al., 2003; Garcia-Pedraza J.A. et al., 2018). Вероятно, это основной механизм его стресс-лимитирующего действия на периферии. Также через D₂-рецепторы дофамин может снижать возбудимость и проводимость миокарда, что способствует снижению ЧСС или ограничивает ее рост при стрессе (Yoon J.H. et al., 1999).

Серотониновые и дофаминовые рецепторы присутствуют в сосудах, участвуют в модуляции афферентной сигнализации, в частности, с хемо- и барорецепторов сосудов (Cavero I. et al., 1982; Metra M. et al., 1995; Amenta F. et al., 2003; Левин Я.И., 2008; Лычкова А.Э., 2012). Полагаем, что экзогенные моноамины могут способствовать реализации барорефлекторного механизма, что ограничивает доминирующую роль симпатoadреналовых влияний в состоянии стресса. Именно потенцирование моноаминами вегетативных рефлексов с участием парасимпатического канала регуляции, по-видимому, обеспечивает усиление сопряженности ритма сердца с дыханием и колебаниями сосудистого тонуса, что проявляется в повышении вариабельности ритма и ограничении стрессорной тахикардии.

Несмотря на то, что оба моноамина проявляют стресс-лимитирующее действие, на фоне БСР и БДР стресс-индуцированные изменения ВСР

существенно различаются. БСР способствует ослаблению стрессорной тахикардии, снижению ИН, росту мощности всех волн спектра ВСР, особенно LF и VLF. То есть, блокада 5-НТ-рецепторов, чувствительных к прометазину, создает условия для усиления всех видов модуляции длительности кардиоинтервалов, вероятно, за счет облегчения выделения АХ из парасимпатических окончаний. При стрессе это могло обеспечить большие по мощности тормозные влияния АХ на миокард и на выделение НА из симпатических терминалей в сердце (Manabe N. et al., 1991).

БДР, напротив, создает условия для формирования в ходе стресса резко выраженной тахикардии, максимального роста ИН при падении мощности всех волн спектра почти до нуля. То есть, на фоне БДР проявляются все признаки чрезмерной активации и резкого преобладания адренергических регуляторных влияний над холинергическими. Вероятно, блокада D₂-рецепторов потенцировала выброса НА из терминалей (Mannelli M. et al., 1999; Kaya D. et al., 2003; Garcia-Pedraza J.A. et al., 2018). Суммирование этого эффекта с повышением уровня эндогенного Адр приводит к формированию очень ригидного ритма сердца.

В целом, характер изменений ВСР позволяет полагать, серотонин через влияние на тонус сосудов способствует повышению роли сосудодвигательного центра в формирование ВСР, но при этом контролирует уровень парасимпатических влияний, соответственно, БСР ослабляет сопряженность ритма сердца с регуляцией тонуса сосудов и надсегментарными влияниями, но делает ритм сердца более зависимым от ритма дыхания и парасимпатических влияний в диапазоне HF. В свою очередь дофамин способствует поддержанию более высокой вариабельности ритма, вероятно, за счет сдерживания симпатических влияний, но БДР повышает ЧСС и усиливает сопряженность ритма сердца с регуляцией тонуса сосудов и симпатическими влияниями. Полагаем, эффекты периферических серотонинергических механизмов на ритм сердца реализуются через 5-НТ-рецепторы на эффекторных клетках и пресинаптических холинергических терминалях в сердце, эффекты дофаминергических механизмов – через подтипы D₁ и D₂-рецепторов на эффекторных клетках и пресинаптических адренергических терминалях.

Следующим этапом работы стало изучение влияния центральных серотонинергических и дофаминергических механизмов на формирование ВСР. Материал этих исследований был получен в двух сериях экспериментов, в которых моделировали активацию и блокаду центральных серотонин- и дофаминергических систем с помощью препаратов, влияющих на обмен нейромедиаторов и их обратный захват, блокирующих некоторые подтипы 5-НТ и D-рецепторов (Spasojevic N. et al., 2009; Tronci E. et al., 2013 и др.). Анализ строили на сопоставлении изменений ВСР при воздействии на СРС и ДФС для более четкого понимания роли каждой из этих систем в регуляции сердечного ритма.

Исследования показали, *стимуляция центральной СРС* вызывает сильную тахикардию, рост ИН, сильное снижение мощности всех волн, сокращение мощности и доли в спектре низкочастотных волн (40% и ниже), что может трактоваться как ослабление всего спектра регуляторных влияний, реализуемых на сердце через парасимпатические центры ствола мозга, что приводит к резкому преобладанию адреналовых влияний на ритм сердца. *Блокада СРС* в целом мало изменяет ЧСС и ВСР, ритм сердца остается достаточно вариабельным с преобладанием в спектре низкочастотных волн (до 60%), особенно LF- волн, что указывает на сохранение и даже потенцирование парасимпатических влияний в диапазоне барорефлекторных модуляций ритма сердца. Названные изменения существенно отличаются от эффектов серотонина и БСР, описанных выше.

Комплекс изменений ВСР при стимуляции СРС в соответствии с концепцией Р.М. Баевского и соавт. (2002) может рассматриваться как результат резкого усиления адренергических влияний на сердце. Однако М. Henze et al. (2013), считают резкое снижение всех волн ВСР и тахикардию после введения флуоксетина результатом ослабления вегетативной регуляции сердечной деятельности. Учитывая стойкость и четкую воспроизводимость эффектов стимуляции СРС, полагаем участие нескольких механизмов в этих изменениях: 1) через 5-НТ_{1А} рецепторы серотонин стимулирует центральное звено гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате происходит выброс катехоламинов в кровь и рост ЧСС (Szabo A. et al., 1998; Kirilly E. et al., 2015); 2) через 5-НТ₃ рецепторы на

преганглионарных нейронах вагуса серотонин тормозит их активность и снижает парасимпатические влияния на сердце, реализуемые с различных рефлексогенных зон (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017), что является весьма вероятной причиной изменения всего спектра волн ВСР; 3) в результате стойкого снижения артериального давления, вызванного нарастанием свободного серотонина в крови (Свешников Д.С. и соавт., 2016), активируются прессорные механизмы, стимулирующие рост ЧСС и обеспечивающие усиление адренергического контроля за тонусом сосудов. Каждый из этих механизмов и их комбинация могли обеспечить весьма стойкую ригидность ритма и тахикардию при стимуляции СРС.

Изменения ВСР при блокаде СРС (5-НТ₂ и 5-НТ₃-рецепторов), в наибольшей мере согласуются с данными об участии 5-НТ₃ рецепторов в торможении серотонином активности нейронов вагуса (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Sévoz-Couche C. et al., 2017). Соответственно, блокада этих рецепторов облегчает холинергические влияния на сердце, в том числе связанные с дыхательной и барорефлекторной модуляцией, что потенцирует прирост мощности HF- и LF-волн. С учетом выше сказанного полагаем, в норме на уровне ствола мозга реализуется умеренная модулирующая функция центральной СРС, которая состоит в «мягком» сдерживании избыточной активности вагуса при реализации вегетативных рефлексов в ответ на поступление сигналов с основных рефлексогенных зон, что снижает риск внезапного урежения ЧСС и аритмий.

Стимуляция центральной ДФС сопровождается ростом ЧСС до 340-350 уд./мин, усилением variability ритма в связи с повышением мощности LF и VLF-волн, повышением централизации управления. *Блокада центральной ДФС*, напротив, приводит к сильной тахикардии (до 390-400 уд./мин) и снижению мощности VLF-волн, при этом общая variability ритма вдвое ниже, чем на фоне стимуляции ДФС за счет сниженной мощности не только VLF, но и HF-волн. Эти изменения заметно отличаются от наблюдавшихся после введения дофамина и БДР, о которых говорилось выше. В отличие от серий с воздействиями на серотонинергическую систему, стимуляция ДФС повышает мощность волн ВСР, блокада – умеренно

снижает, четкий антагонизм стимуляции и блокады ДФС отмечается только в отношении VLF-волн, которые отражают активность надсегментарного уровня регуляции (Баевский Р.М. и соавт., 2002; Соловьева А.Д. и соавт., 2003).

Характер изменений ВСР в результате стимуляции ДФС свидетельствует об усилении адренергических влияний через гуморальный канал регуляции, повышении сопряженности ритма сердца с активностью барорефлекторного механизма и надсегментарных структур. Это согласуется с данными о способности дофамина влиять на активность нейронов гемодинамического центра, потенцировать реализацию барорефлекса (Kubo T. et al., 1992; Sriranjini S.J. et al., 2011), а также с данными о повышении кровяного давления и ЧСС при стимуляции черной субстанции (Lin M.T. et al., 1994). Вместе с тем, рост ЧСС указывает на вероятное повышение концентрации дофамина в крови и его прямое влияние на миокард через β_1 -АР (Сутягин П.В., 2010), а также на тонус сосудов через D-рецепторы (Cavero I. et al., 1982; Metra M. et al., 1995; Amenta F. et al., 2002). Центральные структуры ДФС вовлечены в управление движениями, эмоциями и другими проявлениями высшей нервной деятельности (Белова Е.И., 2006; Левин Я.И., 2008; Баришполец В.В. и соавт., 2009; Циркин В.И. и соавт., 2010; Федотова Ю.О., 2017). Полагаем, центральная ДФС опосредует эффекты высших отделов ЦНС на вегетативные нейроны для изменения их активности в соответствии с потребностями в вегетативном обеспечении различных форм поведения, эмоций и др., что проявляется в виде более высокой мощности VLF-волн спектра ВСР.

С этих позиций снижение мощности VLF-колебаний при блокаде ДФС согласуется с представлениями о надсегментарном происхождении этих волн ВСР (Баевский Р.М. и соавт., 2002), свидетельствует в пользу участия центральной ДФС в их формировании при реализации различных форм поведения и высших функций. Косвенным подтверждением этому служат данные об ослаблении симпатического контроля за гемодинамикой и частых приступах ортостатической гипотонии при дефиците дофамина в ЦНС (Shibato M. et al., 2009; Suzuki M. et al., 2017). Что касается роста ЧСС, то он мог быть вызван периферическим действием блокатора D₂-рецепторов,

который потенцирует выделение НА из симпатических терминалей, снимая тормозное действие дофамина на этот процесс (Amenta F. et al., 2002; Feuerstein T.J., 2008). Комплекс изменений ЧСС и ВСР при блокаде ДФС, по-видимому, стал результатом комбинации центральных и периферических эффектов блокаторов D₁- и D₂-рецепторов (с учетом данных R.J. Barrett et al., 1983; D. Kaya et al., 2003; Tronci E. et al., 2013).

В целом можно предположить, при спокойном бодрствовании центральная ДФС способствует поддержанию ЧСС на достаточно (но не чрезмерно!) высоком уровне. Через нисходящие пути она проецирует надсегментарные влияния преимущественно на симпатическое звено регуляции для обеспечения быстрой перестройки гемодинамики в соответствии с текущей деятельностью организма. Блокада некоторых подтипов дофаминовых рецепторов в ЦНС вносит в процесс регуляции большую ригидность, снижает сопряженность ритма сердца с другими процессами, что может сопровождаться избыточным выбросом медиаторов на периферии и истощением механизмов регуляции.

На фоне стимуляции СРС при блокаде как Н-ХР, так и М-ХР ЧСС остается стабильно высокой (400-420 уд./мин), мощности всех волн спектра снижаются до минимума, особенно в LF- и VLF-диапазонах (до 0,03-0,05 мс²), формируется очень ригидный ритм с крайне низкой централизацией управления и слабой дыхательной модуляцией. Блокада СРС ослабляет эффекты блокады Н-ХР и М-ХР, поскольку на ее фоне рост ЧСС (до 310-370 уд./мин) и ИН проявляются слабее, а вариабельность во всех диапазонах спектра, особенно LF и VLF, остается на более высоком уровне (0,3-0,5 мс²), централизация управления остается более высокой, чем в контрольной серии и в серии со стимуляцией СРС.

Формирование столь ригидного ритма сердца с минимальной мощностью низкочастотных волн при блокаде ХР на фоне стимуляции СРС согласуется с тем, что серотонин посредством 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторов на преганглионарных нейронах вагуса ослабляет его рефлекторную активность и вагусную брадикардию (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Henze M. et al., 2013; Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017). И хотя есть данные, что повышение уровня серотонина в ЦНС способствует

выделения НА и усилению адренергических влияний (Laporte A.M. et al., 1995; Page M.E., Abercrombie E.D., 1997; Szabo A. et al., 1998; Kirilly E. et al., 2015), все же первостепенную роль в усилении эффектов блокады периферических ХР скорее всего играет торможение центров вагуса в результате стимуляции СРС. В пользу этого говорят результаты серии с блокадой СРС, на фоне которой после блокады периферических ХР регистрируется наибольшая остаточная мощность волн спектра (Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017).

В условиях стимуляции ДФС блокада Н-ХР и М-ХР приводит к формированию ритма сердца с нормальной ЧСС (320-340 уд./мин), но высокой напряженностью из-за значительного снижения не только LF- и VLF-волн, но и HF-волн. При блокаде Н-ХР и М-ХР на фоне блокады ДФС ЧСС остается стабильно высокой (около 400 уд./мин), но характерное снижение мощности LF и VLF выражено слабее, и эти волны составляют более половины мощности спектра. На фоне и стимуляции, и блокады ДФС мощности LF- и VLF-волн, централизация управления, несмотря на снижение, остаются выше контрольных, т.е. эффекты блокаторов ХР ослаблены в отношении мощности LF и VLF-волн и ЧСС на фоне и стимуляции и блокады ДФС.

При оценке проявления эффектов блокаторов ХР следует отметить отсутствие роста ЧСС даже после введения атропина при стимуляции ДФС. Возможно, это вызвано способностью L-допа через D₂- и D₃-рецепторы повышать тонус блуждающего нерва на сердце (Sriranjini S.J. et al., 2011). Сильное снижение всех волн спектра при блокаде периферических ХР указывает на то, что в основе высокой вариабельности ритма на фоне стимуляции ДФС лежит усиление адренергических влияний, индуцируемое активацией надсегментарного уровня регуляции. Повышение вариабельности было рефлекторным следствием сдвига вегетативного баланса к преобладанию адренергических влияний, и блокада ХР выявила это отклонение (Мамалыга М.Л., 2013). Дефицит дофамина в ЦНС нарушает парасимпатическую регуляцию сердца, что приводит к снижению вариабельности ритма (Haensch C.A. et al., 2009; Shibato M. et al., 2009; Suzuki M et al., 2017). Блокада ХР на фоне блокады ДФС сопровождается

значительным снижением мощности волн, однако централизация управления остается выше обычного, что косвенно указывает на сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатoadреналовых механизмов и при блокаде ДФС. Высокая централизация управления при блокаде периферических ХР на фоне воздействий на ДФС, говорит о том, что ДФС, в отличие от СРС, влияет на ритм сердца через модуляцию активности центров, реализующих симпатoadреналовые влияния. Скорее всего, ДФС влияет не столько на конкретные эфферентные выходы к сердцу, сколько модулирует межцентральные связи, поэтому изменение ее состояния отражается на активности центрального контура регуляции и адренергических влияниях, с учетом данных (Feuerstein T.J., 2008; Мамалыга М.Т., 2013; Shibato M. et al., 2009; Suzuki M. et al., 2017).

Введение блокатора β -АР при стимуляции СРС и ДФС вызывает разнонаправленные изменения ВСР. Блокада β -АР на фоне стимуляции центральной СРС снижает ЧСС (до 250-270 уд./мин) небольшое повышение мощности в HF- и LF-диапазонах (до 1-1,8 мс²), но ригидность ритма остается весьма существенной. То есть, блокада β -АР полностью устраняет тахикардию, и незначительно ослабляет напряженность ритма. Следовательно, тахикардия при стимуляции СРС действительно определяется резким преобладанием адренергических влияний, согласно (Page M.E., Abercrombie E.D., 1997; Szabo A. et al., 1998; Kirilly E. et al., 2015). Но низкая мощность волн ВСР все же мало зависит от адренергических влияний через β_1 -АР. Этот результат свидетельствует в пользу того, что основной вклад в формирование низкой мощности волн спектра при стимуляции СРС вносит ингибирующее действие серотонина на нейроны вагуса в стволе мозга (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017).

Блокада β -АР на фоне стимуляции ДФС также вызывает урежение ЧСС, но оно проявляется слабее, ЧСС остается в пределах 290-300 уд./мин, что выше контрольного, возможно, за счет способности дофамина оказывать прямое влияние на клетки миокарда через β_1 -АР (Сутягин П.В., 2010; Белозерцев Ю.А., 2012). Вместе с тем, вариабельность ритма снижается из-за ослабления VLF- и LF-волн. Такой результат подтверждает, что повышение

мощности низкочастотных волн ВСП при стимуляции ДФС является рефлекторной реакцией на усиление адренергических влияний на сердце и сосуды через активацию центрального контура регуляции. Блокада β -АР нарушает реализацию центральных влияний и сопряженность ритма сердца с артериальным давлением, что проявляется в снижении вариабельности кардиоинтервалов в низкочастотной области спектра.

В комбинированных пробах на фоне стимуляции центральной СРС введение БСП устраняет тахикардию и нормализует ЧСС (290-310 уд./мин). Однако вариабельность ритма остается весьма низкой (0,5-1,5 мс²). Следовательно, 5-НТ-рецепторы, чувствительные к прометазину, играют существенную роль в формировании, прежде всего, высокой ЧСС за счет: 1) прямого влияния серотонина на кардиоциты через 5-НТ-рецепторы (Brattelid T. et al., 2004; Birkeland J.A. et al., 2007; Надеев А.Д. и соавт., 2014; Нигматуллина Р.Р. и соавт., 2014), 2) торможения выделения АХ их холинергических окончаний (Asuncion M.C. et al., 1994; Лычкова А.Э., 2012). Отсутствие восстановления вариабельности ритма после введения БСП говорит в пользу того, что причиной низкой мощности волн ВСП на фоне стимуляции СРС является торможение активности парасимпатических центров в стволе мозга (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017).

Введение серотонина на фоне блокады центральной СРС приводит к росту ЧСС до 350-380 уд./мин, усилению барорефлекторной и надсегментарной модуляции длительности кардиоинтервалов. Учитывая результаты экспериментов с БСП, считаем, что рост ЧСС обусловлен прямым влиянием серотонина на миокард через 5-НТ₄-рецепторы, запускающие те же сигнальные каскады, что и катехоламины (Brattelid T. et al., 2004; Birkeland J.A. et al., 2007; Нигматуллина Р.Р. и соавт., 2014). Колебания артериального давления, вызванные действием серотонина на сосудистые 5-НТ-рецепторы (Feldman P.D., Galiano F.J., 1995; Надеев А.Д. и соавт., 2014; Свешников Д.С. и соавт., 2016), приводят к усилению волн низкочастотной области спектра ВСП. Бóльшая выраженность изменений после введения серотонина на фоне блокады центральных 5-НТ₂ и 5-НТ₃ рецепторов согласуется с данными о том, что медиатор серотонин осуществляет ингибирующий контроль за

реализацией рефлексов с участием центров вагуса (Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017), блокада некоторых подтипов 5-НТ рецепторов на нейронах гемодинамического центра облегчает реализацию этих рефлексов. В целом, комбинированные пробы подтверждают, что центральные серотонинергические структуры влияют на активность парасимпатических центров, через которые сигналы с периферических рецепторов и вышележащих отделов ЦНС достигают водителя ритма сердца. Воздействия на периферические 5-НТ-рецепторы незначительно компенсируют изменения вариабельности ритма, вызванные воздействиями на центральную СРС.

В условиях стимуляции ДФС введение БДР вызывает рост ЧСС свыше 400 уд./мин и резкое снижение мощности всех волн при сохранении высокой централизации управления. Изменения сердечного ритма указывают на существенное усиление симпатoadреналовых влияний и потенцирование барорефлекторных и надсегментарных модуляций ритма сердца с участием центрального контура регуляции. Блокада D₂-рецепторов вызывает увеличение выброса НА, что проявляется в значительном снижении вариабельности кардиоинтервалов при сохранении высокой централизации управления. Подобные изменения после введения сульпирида описаны в работе D. Kaya et al. (2003).

На фоне блокады центральной ДФС дофамин индуцирует существенное урежение ЧСС и умеренное повышение мощности HF- и VLF-волн до нормальных значений. Результаты подтверждают способность дофамина снижать ЧСС и напряженность ритма сердца в случае, когда они достаточно высоки в результате блокады ДФС. Усиление вариабельности во всех диапазонах без изменения в соотношении спектральных компонент указывает на реализацию именно периферических эффектов дофамина. Эти эффекты могут реализовываться через способность дофамина тормозить выброс НА из симпатических терминалей (Cavero I. et al., 1982; Lieveise A.G. et al., 1995; Kaya D. et al., 2003), что приводит к снижению адренергических влияний на водитель ритма сердца. Повышение мощности HF-волн может быть связано с положительными эффектами дофамина на возбудимость нейронов дыхательного центра (Lalley P.M., 2005). В целом,

комбинированные пробы показали, при снижении активности центральной ДФС реализация симпатических рефлексов тормозится, усиление ее активности - потенцирует их проявление. На периферическом уровне дофамин через D_1 и D_2 -рецепторы на кардиомиоцитах и пресинаптических вегетативных нервных окончаниях ослабляет адренергические влияния, блокада D_2 -рецепторов повышает роль симпатического канала в регуляции, поэтому на фоне стимуляции ДФС частота и ригидность ритма сердца резко повышаются. По-видимому, тормозный контроль дофамина за симпатическими окончаниями служит механизмом обратной связи для своевременного сдерживания избыточных адренергических влияний на органы. Кроме того, воздействия на периферии могут в значительной мере компенсировать изменения ВСП, вызванные стимуляцией или блокадой центральной ДФС.

Под наркозом на фоне стимуляции СРС ЧСС урежается до нормы (300-320 уд./мин), но мощности волн снижаются до минимума не только в LF и VLF ($0,06$ и $0,006$ mc^2), но и HF-диапазоне ($0,3$ mc^2). Сопряжение ритма сердца и дыхания происходит на более низких частотах ($0,95$ - $0,85$ Гц), чем при бодрствовании ($1,3$ - $1,5$ Гц), что свидетельствует о существенном угнетении жизненно важных центров и требует особого внимания при введении в наркоз на фоне приема препаратов, активирующих СРС. Это согласуется с данными о том, что стимуляция серотониновых рецепторов 5-HT в области ядра одиночного пути способствует гипоксическому угнетению дыхания, снижает активность дыхательного центра за счет ослабления афферентной передачи сигналов к нейронам, отвечающим за генерацию ритма дыхания (Richter D.W. et al., 1999; Ostrowski T.D et al., 2014), угнетает нейроны вагуса, реализующие гемодинамические рефлексы (Matott M.D., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017). В противоположность этому, на фоне блокады СРС под наркозом ритм сердца остается более вариабельным за счет большей мощности волн (от $0,5$ до $1,9$ mc^2) всех диапазонов спектра, хотя ЧСС заметно урежается (до 250-270 уд./мин). Многочисленные пики мощностей фиксируются во всех диапазонах спектра, особенно в HF- и LF, что говорит об отсутствии четкой синхронизации ритма сердца и дыхания, что больше свойственно бодрствующему состоянию. Эти

результаты соответствуют изменениям ВСП при блокаде СРС в других сериях экспериментов и с данными литературы (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Sévoz-Couche C. et al., 2017). Характер изменений ВСП в серии с ослаблением регуляторных влияний (наркозный сон) свидетельствует, что стимуляция СРС угнетает центральные парасимпатические механизмы, блокада СРС – потенцирует парасимпатические регуляторные влияния.

У крыс со стимуляцией ДФС наркоз сон мало влияет на ЧСС, которая остается около 300 уд./мин, мощность всех волн спектра ВСП снижается, но в диапазонах LF и особенно VLF отмечается много мелких пиков, мощность VLF-волн остается в 2 раза выше контрольной. Следовательно, даже в состоянии наркозного сна у животных с активацией ДФС сохраняется более высокая активность надсегментарного уровня регуляции. Результаты согласуются с данными о влиянии дофаминергических проекций на реализацию барорефлекса (Kubo T. et al., 1992), о корреляции эффектов дофамина на уровне подкорковых структур с мощностью низкочастотного компонента спектра ВСП (Yeh T.L. et al., 2006). Полученные результаты могут определяться способностью дофамина повышать чувствительность нейронов дыхательного центра к гиперкапнии и снижать тормозное действие опиоидов на дыхание (Lalley P.M., 2005). Судя по результатам, стимуляция ДФС может ограничивать тормозящее действие наркоза на надсегментарные структуры и жизненно важные центры ствола мозга, и тем самым замедлять вхождение в наркозный сон и снижать его глубину.

На фоне блокады ДФС под наркозом ЧСС снижается до 290-300 уд./мин, как и в серии со стимуляцией ДФС, на фоне ее блокады ритм сердца остается более вариабельным, чем в контроле, за счет LF и VLF-волн (0,14-0,2 мс²), доля их в спектре достигает 50% (при СДФС) или 40% (при БДФС), причем на фоне стимуляции это преимущественно VLF-волны, а при блокаде ДФС – это LF-волны. Такое сходство, проявляющееся в условиях общего ослабления регуляторных влияний, подтверждает, что ДФС реализует влияния на ритм сердца через модуляцию активности прессорных механизмов регуляции (Feuerstein T.J., 2008; Shibato M. et al., 2009; Suzuki M. et al., 2017). Стимуляция и блокада ДФС могут вызывать сходные изменения ВСП по той причине, что введение препаратов, стимулирующих обмен

дофамина, дополнительно активирует обмен НА, а блокада дофаминовых рецепторов способна облегчать выделение НА из центральных адренергических синапсов (Машковский М.Д., 2005; Katzung B.G. et al., 2012). Колебания активности компонентов надсегментарного уровня регуляции могут отражаться на функционировании стволовых и спинальных центров, что проявляется в несколько большей мощности низкочастотных волн. Характер изменений ВСР согласуется с результатами предыдущих серий и свидетельствует о дофаминергической модуляции адренергических механизмов регуляции.

Моделирование острого стресса, нацеленное на активацию механизмов регуляции, в условиях стимуляции СРС индуцирует урежение (!) ЧСС (с 400 до 350-360 уд./мин) и небольшой подъем вариабельности ритма сердца за счет усиления всех волн, особенно LF (до 2-3 мс^2). То есть, реакция на стресс сильно изменена, имеются признаки усиления парасимпатических влияний, но ритм сердца остается достаточно напряженным, а мощности волн – низкими. При стрессе на фоне блокады СРС ритм сердца является достаточно вариабельным, мощности волн находятся в пределах средних и даже высоких величин (5-10 мс^2). В целом, на фоне как стимуляции, так и блокады центральной СРС стресс не вызывает резкого повышения ЧСС, ИН снижается, а мощности волн спектра преимущественно повышаются, особенно в LF-диапазоне, их доля в спектре достигает 40-50%, что указывает на ведущую роль барорефлекторного механизма в формировании вариабельности ритма сердца при стрессе. Известно, что активация СРС снижает болевую чувствительность (Белова Е.И., 2006), а серотонин в мозге может выступать как стресс-лимитирующий медиатор (Asakura M. et al., 2000; Пшенникова М.Г., 2001; Зилов В.Г. и соавт., 2014) и тормозить активности прессорной зоны гемодинамического центра (Ramage A.G., 1999; Jordan D., 2004). Но по другим данным, через 5-НТ_{1А} рецепторы в области гипоталамуса серотонин активирует гипоталамо-гипофизарно-кортикальную ось и тем индуцирует повышение концентрации КА в крови (Kirilly E. et al., 2015). В свою очередь, КА потенцируют активность парасимпатических центров (Inagaki H. et al., 2004; Fazan R.J. et al., 2005), что в некоторой мере позволяет преодолеть блокирующее действие активированной СРС на эти

центры, поэтому ЧСС при стрессе снижается, а вариабельность - немного повышается. Эти предположения подтверждаются результатами эксперимента на фоне блокады СРС, когда при стрессе вариабельность заметно нарастает, что говорит о значительном усилении парасимпатических влияний, дыхательной и барорефлекторной модуляций длительности кардиоинтервалов. Весьма сильный рост LF-волн в этой серии мог стать результатом кумулирования эффектов блокады СРС и гормонов стресса. Это хорошо согласуется с данными литературы (Weissheimer K.V., Machado B.H., 2007; Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017) и результатами предыдущих серий, и подтверждает, что блокада центральных 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторов облегчает реализацию барорефлекса и других вегетативных рефлексов с участием блуждающего нерва.

В целом, антагонистические воздействия на СРС на центральном уровне существенно модифицируют изменения ВСР при стрессе. Для обеих серий характерна низкая ЧСС (ниже 380-390 уд./мин) и заметное увеличение доли LF-волн в спектре. На фоне стимулирующих воздействий на серотонинергические механизмы ритм сердца является менее вариабельным, на фоне блокирующих воздействий – более вариабельным. Комплекс изменений ВСР свидетельствуют в пользу представлений о стресс-лимитирующей роли СРС (Пшенникова М.Г., 2001).

В ходе стресса на фоне стимуляции и блокады центральной ДФС всегда поддерживается высокая ЧСС (более 400 уд./мин). Следовательно, несмотря на антагонистические воздействия на ДФС, адренергические влияния на сердце через гуморальный канал регуляции усиливаются. При стрессе на фоне стимуляции центральной ДФС формируется более вариабельный ритм сердца с высокой мощностью HF- и LF-волн (10-12 мс²), на фоне блокады центральной ДФС ритм сердца более напряженный с высоким ИН и средней мощностью волн спектра (3-5 мс²). Сдвиг в сторону роста мощности VLF-волн при блокаде и отсутствие такого сдвига в условиях стимуляции косвенно указывают на способность ДФС сдерживать активность центрального звена стресс-системы. Повышение активности центральной ДФС сдерживает резкую активацию стресс-реализующей системы при воздействии стресс-фактора, снижая интенсивность

симпатоадреналовых влияний (согласно данным Caverio I. et al., 1982; Yoon J.H. et al., 1994; Amenta F. et al., 2002), и облегчает реализацию кардиореспираторных рефлексов и барорефлекса (как показано T. Kubo et al., 1992). Это позволяет организму более гибко и с меньшим напряжением реагировать на стресс-факторы, что весьма важно, если реакция требует реализации двигательной активности под контролем надсегментарных структур. Повышение мощности и доли VLF-волн и значительная общая ригидность ритма во время стресса на фоне блокады ДФС подтверждает предположение, что центральная ДФС служит для сдерживания активности центрального звена стресс-реализующей системы, ограничивает масштабное нарастание адренергических влияний.

В целом, при стрессе во всех сериях с антагонистическими воздействиями на ДФС отмечается высокая ЧСС и невысокая вариабельность ритма, за исключением стимуляции ДФС. Повышение мощности VLF при стрессе происходит только на фоне блокады ДФС, а на фоне стимуляции усиливаются HF и LF-волны, что подтверждает предположение о сдерживающем влиянии ДФС на центральное звено стресс-реализующей системы. На фоне стимуляции ДФС стресс-реакция протекает с меньшим напряжением адренергического канала регуляции, а при блокаде ДФС – при значительном возбуждении адренергических механизмов регуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ЧСС и ВСР в условиях экспериментальных воздействий показал, что на фоне серотонина формируется менее вариабельный ритм, на фоне дофамина – более вариабельный ритм сердца. Антагонизм эффектов серотонина и дофамина на ВСР выражен слабо, а в сериях с воздействиями на адренергические механизмы регуляции оба моноамина способствуют однонаправленным изменениям: сдерживают урежение ЧСС и потенцируют снижение мощности LF- и VLF- волн при блокаде β -АР, ограничивают рост ЧСС и централизации управления, потенцируют повышение мощности HF- волн при остром стрессе. В действии блокаторов на ВСР антагонизм прослеживается отчетливо: блокада периферических 5-НТ- рецепторов во всех сериях способствует повышению вариабельности ритма, блокада периферических D₂- рецепторов, напротив, сопровождается формированием высокой ЧСС и очень ригидного ритма сердца.

С учетом данных литературы (Amenta F. et al., 2002; Vernejoul F. et al., 2002; Kaya D. et al. 2003; Birkeland J.A. et al., 2007; Сутягин П.В., 2010; Лычкова А.Э., 2012; Свешников Д.С. и соавт., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017) полагаем, что влияния на ритм сердца реализуются через 1) прямое действие серотонина и дофамина на миокард посредством подтипов 5-НТ- и D- рецепторов, 2) модулирующее влияние моноаминов на передачу сигналов в вегетативных узлах; 3) преимущественно тормозное влияние серотонина на выделение ацетилхолина через 5-НТ- рецепторы на парасимпатических окончаниях, блокада этих рецепторов облегчает холинергические влияния на сердце; 4) преимущественно тормозное влияние дофамина на выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний через D₂-рецепторы, блокада этих рецепторов способствует большему выбросу норадреналина и усилению адренергических влияний (рис. 16).

Стимуляция центральной СРС вызывает рост ЧСС и резкое снижение вариабельности ритма во всех диапазонах спектра, блокада центральной СРС способствует поддержанию невысокой ЧСС и формированию средней мощности волн спектра с преобладанием в спектре низкочастотных волн.

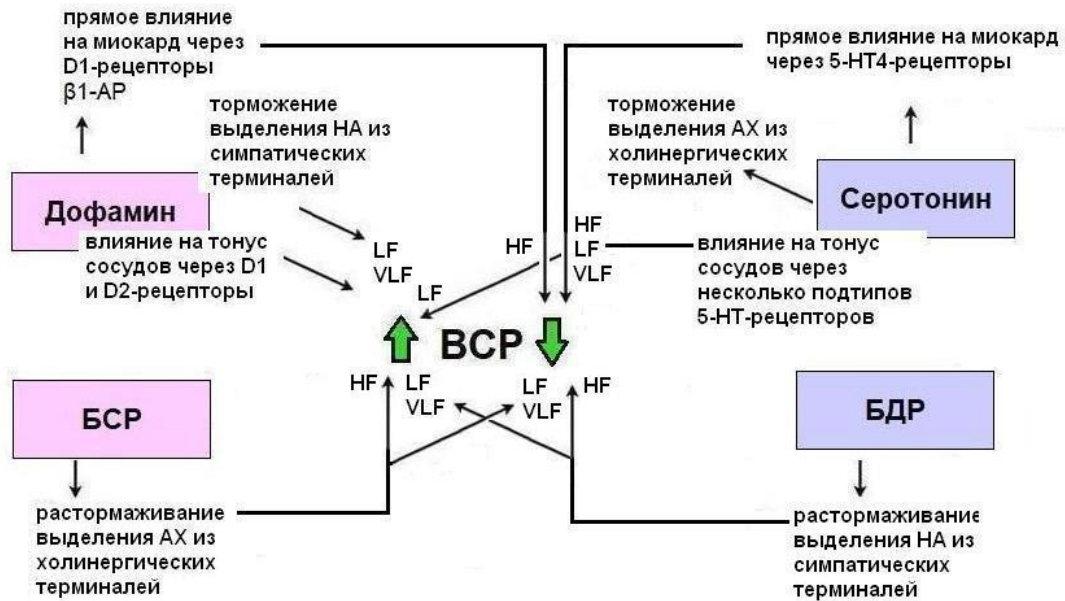


Рис. 16. Обобщенная схема влияний на ВСП стимуляции и блокады периферических рецепторов к серотонину и дофамину (пояснения в тексте).

Стимуляция центральной ДФС приводит к умеренному росту ЧСС и усилению variability ритма в LF- и VLF- диапазонах, блокада центральной ДФС, вызывает сильную тахикардию и умеренное снижение variability кардиоинтервалов, особенно в VLF- диапазоне (рис. 17).

Наиболее напряженный ритм сердца формируется в условиях стимуляции СРС и блокады ДФС, более variability ритм – при стимуляции ДФС и блокаде СРС. Эти эффекты в некоторой мере совпадают с направленностью эффектов стимуляции и блокады периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов. В комбинированных пробах прослеживается некоторый компенсационный характер взаимодействия центральных и периферических серотонинергических и дофаминергических механизмов в отношении ВСП:

Стимуляция СРС+БСП

↓ ЧСС и ~ variability СР

Блокада СРС+Серотонин

↑ ЧСС и слабое ↑ variability СР (LF)

Стимуляция ДФС+БДР

↑ ЧСС и резкое ↓ variability СР

Блокада ДФС+Дофамин

↓ ЧСС и слабое ↑ variability СР (VLF)

Во взаимодействии центрального и периферического уровней СРС прослеживается неполная компенсация: высокая ЧСС снижается, но variability остается очень низкой после введения БСП на фоне

стимуляции СРС, низкая ЧСС повышается, но высокая вариабельность еще немного прирастает в LF-диапазоне после введения серотонина на фоне блокады СРС. Во взаимодействии центрального и периферического уровней ДФС в отношении ВСР наблюдается более отчетливая компенсация: ЧСС повышается, высокая вариабельность резко снижается после введения БДР на фоне стимуляции ДФС, а высокая ЧСС снижается, низкая вариабельность проявляет тренд к повышению в VLF-диапазоне после введения дофамина на фоне блокады ДФС.

В условиях наркозного сна, острого стресса при всей специфике этих состояний выявлено, что на фоне стимулирующих воздействий на серотонинергические механизмы ритм сердца является менее вариабельным, на фоне блокирующих воздействий – более вариабельным, напротив, при стимулирующих воздействиях на дофаминергические механизмы ритм сердца является более вариабельным, при блокирующих воздействиях – менее вариабельным.

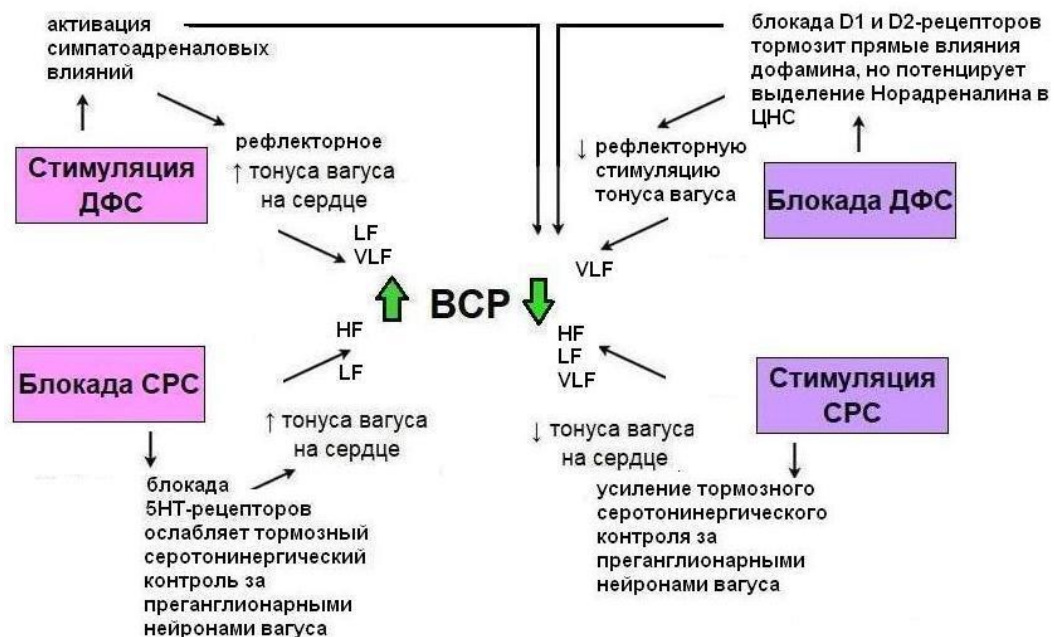


Рис. 17. Обобщенная схема влияний на ВСР стимуляции и блокады центральных серотонин- и дофаминергической систем (пояснения в тексте).

Полученные результаты и данные литературы позволяют сделать предположения о механизмах влияния на ВСР. 1) Серотонинергические регуляторные влияния центрального уровня, образующие проекции к ядру

одионого пути и преганглионарным нейронам вагуса, оказывают на них тормозное действие (Matott M.P., Kline D.D., 2016; Sévoz-Couche C. et al., 2017), и тем ограничивают выраженность рефлекторных реакций с рецепторов кардиореспираторной системы. Поэтому стимуляция центральной СРС резко ограничивает мощность всех волн спектра. При сниженной активности центральной СРС реализация рефлексов облегчается, что повышает вариабельность кардиоритма, особенно в HF- и LF-диапазонах.

2) Дофаминергические структуры центрального уровня, по-видимому, модулируют активность нейронов гемодинамического центра имеющих выход на симпатические центры спинного мозга. (Kubo T. et al., 1992; Shibato M. et al., 2009; Suzuki M. et al., 2017). Усиление активности ДФС потенцирует адренергические влияния, что само по себе, а также через запуск рефлекторных реакций повышает мощность LF- и VLF- волн. При блокаде активности ДФС возникает дефицит специфической дофаминергической модуляции ряда функций, ослабевают надсегментарные влияния, снижается мощность VLF- волн. Кроме того, возможен избыток выброса норадреналина из центральных адренергических терминалей из-за снятия дофаминергического контроля за этим процессом (Katzung B.G. et al., 2012), что способно создать эффект гиперсимпатизации и общей ригидности в регуляторных процессах. Полагаем, модулирующая роль ДФС необходима для эффективного надсегментарного контроля за состоянием вегетативного обеспечения функций в условиях разной степени физической и других видов активности. Эффекты дофамина через D-рецепторы на симпатических нейронах и терминалях (Mannelli M. et al. 1996, Kaya D. et al. 2003) служат механизмами обратной связи для своевременного сдерживания избыточных адренергических влияний на исполнительные органы (рис. 17).

Таким образом, влияния периферических и центральных серотонинергических и дофаминергических структур на ВСР реализуются через 1) прямое действие серотонина и дофамина на миокард через специфические рецепторы с развитием преимущественно адреномиметических эффектов, 2) стимулирующее и тормозное влияние серотонина и дофамина на передачу сигналов в вегетативных узлах; 3)

преимущественно тормозный контроль центральных и периферических серотонинергических механизмов за активностью парасимпатического звена регуляции и реализацией вегетативных рефлексов с участием блуждающего нерва; 4) модулирующее влияние дофаминергических механизмов на центральном и периферическом уровнях на активность адренергических структур и прессорные рефлексy. В эффектах серотонинергических и дофаминергических механизмов на ВСР чаще проявляется антагонизм, но в ряде случаев – изменения могут быть однонаправленными. Влияния центральных серотонинергических механизмов в основном реализуются на уровне автономного контура регуляции, центральных дофаминергических механизмов – на уровне центрального контура регуляции ритма сердца.

ВЫВОДЫ

1. Введение серотонина сопровождается повышением мощности LF-волн, блокада 5-НТ-рецепторов – снижением ЧСС, мощности LF-, VLF-волн спектра ВСР. Дофамин способствует снижению мощности HF-волн, блокада D₂-рецепторов – резкому росту ЧСС, усилению LF- и VLF-волн и падению мощности HF-волн.

2. Воздействия на периферические серотониновые и дофаминовые рецепторы ослабляют эффекты блокады Н-ХР вегетативных узлов по снижению общей мощности регуляторных влияний на ритм сердца, потенцируют (серотонин и блокада D₂-рецепторов) или ограничивают (дофамин и блокада 5-НТ-рецепторов) эффекты блокады М-ХР в виде снижения мощности HF-волн, ослабляют (дофамин и особенно серотонин) эффекты блокады β -АР в отношении урежения ЧСС и мощности низкочастотных волн ВСР.

3. В состоянии наркозного сна на фоне серотонина и блокады D₂-рецепторов формируется ритм сердца с более высокой ЧСС и крайне низкой мощностью HF-волн, на фоне дофамина и блокады 5-НТ-рецепторов – ритм с меньшей ЧСС и более высокой мощностью HF-волн. В состоянии острого стресса дофамин, но особенно серотонин, ограничивают рост ЧСС и мощности VLF-волн, блокада 5-НТ-рецепторов потенцирует усиление парасимпатических влияний, а блокада D₂-рецепторов – усиление симпатoadреналовых влияний на ритм сердца.

4. При стимуляции центральной СРС повышается ЧСС и ИН, резко снижается мощность всех волн спектра ВСР, при блокаде центральной СРС ритм сердца характеризуется низкой частотой и средней вариабельностью с преобладанием LF-волн. Во всех функциональных состояниях на фоне стимуляции СРС фиксируются признаки низкого уровня парасимпатических влияний в виде очень слабой мощности волн ВСР, на фоне блокады СРС – признаки более высокого уровня парасимпатических влияний в виде средней и даже высокой вариабельности ритма в LF и HF-диапазонах.

5. На фоне стимуляции центральной СРС блокада ХР снижает вариабельность ритма до минимума; блокада β -АР, а также блокада 5-НТ-

рецепторов нивелируют тахикардию, но не снимают низкой variability ритма. В условиях блокады центральной СРС мощность волн спектра (особенно LF и HF) остается более высокой даже при блокаде ХР, а введение серотонина усиливает variability на частоте активности сосудодвигательного центра.

6. При стимуляции центральной ДФС умеренно повышается ЧСС и мощность LF- и VLF-волн, при блокаде ДФС значительно нарастает ЧСС и снижается variability ритма, особенно в VLF-диапазоне. Воздействия на центральную ДФС способствуют поддержанию высокой ЧСС во всех функциональных состояниях, проявлению активности надсегментарного уровня регуляции под наркозом, но в условиях острого стресса мощность VLF-волн повышается только на фоне блокады ДФС, на фоне стимуляции ДФС variability нарастает за счет HF- и LF-волн.

7. На фоне стимуляции центральной ДФС блокада ХР сильнее снижает парасимпатические влияния на variability ритма, но не вызывает тахикардию, блокада β -АР в меньшей мере снижает адренергические влияния на ЧСС. На фоне блокады ДФС падение мощности волн при блокаде ХР выражено слабее, доли LF- и VLF-волн в спектре и ЧСС остаются высокими. Воздействия на периферические D_2 -рецепторы нивелируют эффекты центрального уровня: блокатор D_2 -рецепторов вызывает резкую симпатизацию ритма на фоне стимуляции ДФС, дофамин ослабляет тахикардию и напряженность ритма, сформировавшиеся при блокаде ДФС.

8. Наименее variability ритм формируется на фоне серотонина и блокады D_2 -рецепторов, стимуляции серотонинергической и блокады дофаминергической системы, более variability ритм сердца – на фоне дофамина и блокады 5-НТ-рецепторов, при блокаде серотонинергической и стимуляции дофаминергической системы. Изменения ВСР свидетельствуют о модулирующем влиянии серотонинергических механизмов центрального и периферического уровней на парасимпатический канал регуляции, дофаминергических механизмов – преимущественно на симпатoadреналовый канал и активность центрального контура регуляции ритма сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейникова, Т.В. Вариабельность сердечного ритма / Т.В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – Т.31, №1. – С. 17-23.
2. Алипов, Н.Н. Роль симпатической и парасимпатической нервных систем в управлении ритмом сердца у кошек / Н.Н. Алипов, О.В. Сергеева, Т.Е. Кузнецова, и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2005. – Т.140, №11. – С.484-489.
3. Алипов, Н.Н. Изучение механизмов дифференцированных нервных влияний и координации различных показателей деятельности сердца при воздействиях, меняющих естественную нервную эфферентацию: Автореферат ... дисс. док. мед. наук / Алипов Николай Николаевич. – Москва. – 2009. – 32 с.
4. Ахметзянов, В.Ф. Положительное инотропное действие серотонина на сердце в постнатальном онтогенезе / В.Ф. Ахметзянов, Р.Р. Нигматуллина, А.Ф. Ахметзянова, И.А. Латфуллин // Арх. клин. и экспер. мед. – 2004. – №1-2. – С.22-25.
5. Ахметзянов, В.Ф. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии / В.Ф. Ахметзянов, И.А. Латфуллин, Р.Р. Нигматуллина // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т.87, №2. – С.110-121.
6. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине / Р.М. Баевский // Физиология человека. – 2002. – Т.28, №2. – С.70-82.
7. 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. // Вест. аритмологии. – 2001. – №24. – С.65-87.
8. Баевский, Р.М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья / Р.М. Баевский // Росс. физиол. журнал. – 2003. – №4. – С.473-487.
9. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М.: Наука. – 1984. – 236 с.
10. Баришполец, В.В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В.В. Баришполец, О.Ю. Федотова, Н.С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – №3. – С.44-49.
11. Белова, Е.И. Основы нейрофармакологии / Е.И. Белова. – М.: Аспект Пресс. – 2006. – 176 с.
12. Белозерцев, Ю.А. Основы доказательной фармакологии // Ю.А. Белозерцев. – Курс лекций. – Чита.: [б. и.] . – 2012. – 120 с.
13. Берсенева, А.П. Индивидуальный динамический донозологический контроль на основе анализа вариабельности сердечного ритма с использованием прибора «Heart Wizard» / А.П. Берсенева, В.А. Пугачев, Р.М. Баевский, и др. // Вестник Удмуртского университета. – №1. – 2012. – С.45-50.

14. Билалова, Г.А. Влияние дофамина на сократимость миокарда при неселективной блокаде α -адренорецепторов / Г.А. Билалова, Ф.Г. Ситдилов, Н.Б. Дикопольская, М.В. Шайхелисламова // Нейронаука для медицины и психологии: 13-й Международный междисциплинарный конгресс. – Судак, Крым, Россия; 30 мая-10 июня 2017 г. – М.: МАКС Пресс. – 2017. – 488 с.
15. Билалова, Г.А. Дозозависимое действие галоперидола на силу сокращения миокарда 100-дневных крыс / Г.А. Билалова, Н.Б. Дикопольская, М.В. Шайхелисламова // Сборник тезисов IV-й Международной конференции, посвященной А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии». – Казань. – 2020. – С.28.
16. Билалова, Г.А. Инотропное действие дофамина на сердце крыс в постнатальном онтогенезе / Г.А. Билалова, Л.М. Казанчикова, Т.Л. Зефилов, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2013. – №8. – С.136-139.
17. Билалова, Г.А. Инотропное действие дофамина на сердце крыс в постнатальном онтогенезе / Г.А. Билалова, Л.М. Казанчикова, Т.Л. Зефилов, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2013. – №8. – С.136-139.
18. Биришполец, В.В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В.В. Биришполец, О.Ю. Федотова, Н.С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – №3. – С.44-49.
19. Благова, О.В. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Н.С. Морозова и др. // Кардиология. – 2012. – Т.52, №4. – С.85-94.
20. Ведясова, О.А. Респираторные эффекты при микроинъекциях дофамина и апоморфина в ядро солитарного тракта / О.А. Ведясова // Вестник Самарского государственного университета. – 2003. – Т.2. – С.174-181.
21. Ведясова, О.А. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. Монография / О.А. Ведясова, В.М. Еськов, О.Е. Филатова. – Изд-во: Офот. – Самара. – 2005. – 215 с.
22. Гайдукова, П.А. Влияние изменения активности холинергической и катехоламинергической систем на двигательную, дыхательную и сердечную деятельности у плодов крыс / П.А. Гайдукова, Н.Д. Вдовиченко // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2020. – Т.56, №7. – С.558.
23. Горбунов, В.В. Острый коронарный синдром Влияние. β -адреноблокатора III поколения – небиволола на вариабельность ритма сердца у больных нестабильной стенокардией / В.В. Горбунов, С.А. Алексеев, Д.Н. Зайцев // Российский кардиологический журнал. – 2001. – №6. – С.55-56.

24. Горст, В.Р. Вегетативная нервная система и пространственно-временная организация ритмогенеза сердца / В.Р. Горст, И.Н. Полуни, Н.А. Горст, и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С.1387.
25. Григорьева, М.В. Роль β -адренореактивных структур в регуляции сердечного ритма у крыс при кратковременном стрессе и дезадаптации: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук / Григорьева Мария Валерьевна. – Ярославль. – 2008. – 22 с.
26. Гряднев, В.И. Применение спектрального анализа вариабельности сердечного ритма для повышения диагностической значимости нагрузочных проб / В.И. Гряднев, А.Р. Киселев, О.М. Посненкова, и др. // Вестник Санкт-Петербурга. – 2008. – Т.11, №2. – С.18-20.
27. Дворников, А.В. Вариабельность сердечного ритма при различных функциональных состояниях вегетативной регуляции у крыс: Автореферат дис. ... канд. биол. наук / Дворников Алексей Викторович. – Нижний Новгород. – 2002. – 25 с.
28. Демидова, М.М. Циркадная ритмика показателей ВСР у здоровых людей / М.М. Демидова, В.Н. Тихоненко // Вестник аритмологии. – 2001. – №23. – С.61-66.
29. Егорова, А.А. Влияние серотонина на лимфатические сосуды белой крысы / А.А. Егорова, С.Г. Петунов, Е.А. Авраменко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т.10, №1. – С.79-82.
30. Жемайтите, Д.И. Ритмичность импульсов сино-аурикулярного узла в норме и при ишемической болезни сердца: Автореферат ... дисс. канд. мед. наук / Дангуоле-Мария Иона Жемайтите. – Каунас. – 1965. – 31 с.
31. Загидуллин, Н.Ш. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №5. – С.61-65.
32. Захарова, Н.Ю. Физиологические особенности ВСР в разных возрастных группах / Н.Ю. Захарова // Вестник аритмологии. – 2003. – №31. – С.37-45.
33. Зефилов, Т.Л. Влияние селективной блокады различных подтипов М-холинорецепторов на сердечную деятельность и артериальное давление крыс / Т.Л. Зефилов, Н.И. Зиятдинова, Л.Р. Сайфутдинова, А.Л. Зефилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2006. – Т.141, №6. – С.609-612.
34. Зефилов, Т.Л. Влияние блокады α -адренорецепторов на сократимость миокарда гипокинезированных крыс / Р.И. Зарипова, Н.И. Зиятдинова, Т.Л. Зефилов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – №4. – С.29-31.
35. Зефилов, Т.Л. Возрастные особенности инотропной реакции миокарда крыс на селективную блокаду М-холинорецепторов / Т.Л. Зефилов, Н.И. Зиятдинова, А.Л. Зефилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2013. – Т.58, №6. – С.667-669.

36. Зефиров, Т.Л. Нервная регуляция сердечного ритма крыс в постнатальном онтогенезе: Автореферат ... дисс. док. мед. наук / Зефиров Тимур Львович. – Казань. – 1999. – 39 с.
37. Зилов, В.Г. Влияние разнодозового введения медиаторов на механизмы адаптации / В.Г. Зилов, А.А. Хадарцев, В.Н. Морозов, К.А. Хадарцева // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2014. – Т.158, №12. – С.665-668.
38. Зипа, О.М. Донозологический подход во врачебно-лётной экспертизе лётчиков гражданской авиации на основе анализа variability сердечного ритма / О.М. Зипа, А.Г. Черникова, Р.М. Баевский // Вестник удмурдского университета. – 2012. – №1. – С.64-66.
39. Зиятдинова, Н.И. Рецепторно-эффекторные механизмы вразвивающемся сердце крыс: Автореферат ... дисс. док. биол. наук / Зиятдинова Нафиса Ильгизовна. – Казань. – 2014. – 40 с.
40. Зиятдинова, Н.И. Возрастные особенности влияния блокады α -адренорецепторов на сердечную деятельность крыс / Н.И. Зиятдинова, А.Л. Зефиров // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2002. – Т.133, №6. – С.616-618.
41. Зиятдинова, Н.И. Селективная блокада α_1 -адренорецепторов вызывает противоположные изменения хронотропии сердца крыс разного возраста / Н.И. Зиятдинова, А.Л. Зефиров, Т.Л. Зефиров // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2011. – Т.152, №7. – С.22-24.
42. Ибатов, А.Д. Variability сердечного ритма и показатели центральной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью / А.Д. Ибатов // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т.47, №3. – С.26-31.
43. Иванов, А.П. Влияние нефрэктомии на показатели variability сердечного ритма у крыс / А.П. Иванов, Д.М. Фатеев // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т.330, №10. – С.64-66.
44. Казанчикова, Л.М. Влияние дофамина на сократимость миокарда предсердий и желудочков 100-суточных крыс / Л.М. Казанчикова, Г.А. Билалова // Вестник ТГГПУ. – 2011. – №3. – С.4.
45. Калиниченко, А.Н. Контроль глубины наркоза по спектральным параметрам ритма сердца / А.Н. Калиниченко, А.П. Немирко // Медицинские компьютерные технологии. – 2009. – №4. – С.8-10.
46. Карабань, И.Н. Применение амантадина при болезни Паркинсона, паркинсонизме и осложнениях терапии леводопой / И.Н. Карабань // Международный неврологический журнал. – 2018. – Т.95, №1. – С.56-61.
47. Кириллина, Т.Н. Особенности нейровегетативной регуляции у крыс с разной устойчивостью к стрессу, оцениваемые по variability параметров гемодинамики /

- Т.Н. Кириллина, М.А. Усачева, Л.М. Белкина // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2006. – Т.142, №10. – С.376-381.
48. Кириллина, Т.Н. Особенности нейровегетативной регуляции у крыс с разной устойчивостью к стрессу, оцениваемые по вариабельности параметров гемодинамики / Т.Н. Кириллина, М.А. Усачева, Л.М. Белкина // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2006. – Т.142, №10. – С.376-381.
49. Кириллова, В.В. Серотонин и катехоламины в регуляции инотропной функции миокарда при диастолической и систолической сердечной недостаточности: Автореферат ... дис. канд. мед. наук / Кириллова Венера Вячеславовна. – Казань. – 2009. – 20 с.
50. Клецкин, С.З. Проблема контроля и оценки операционного стресса (на основе анализа ритма сердца с помощью ЭВМ): Автореферат дисс. док. мед. наук / Клецкин Семен Зиновьевич. – Москва. – 1981. – 32 с.
51. Козак, М.Ф. Биометрические методы в научных исследованиях. Монография / М.Ф. Козак, М.В. Козак. – Астрахань: Изд-во: Астраханский университет. – 2019. – 167 с.
52. Колотилова, О.И. Дофаминергическая система мозга / О.И. Колотилова, И.И. Кореньюк, Д.Р. Хусаинов, И.В. Черетаев // Вестник брянского государственного университета. – 2014. – №4. – С.97-106.
53. Коркушко, О.В. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: 25-летний опыт изучения / О.В. Коркушко, В.Б. Шатало, А.В. Писарук, и др. // Электр. ресурс. Материалы международной конференции. – 2002. – С.5-20. / Доступ: <http://www.hrvcongress.org/second/pdf/>
54. Королев, А.О. Сравнительное изучение дифференцировочных стимульных свойств антидепрессантов / А.О. Королев, Т.С. Калинина, А.В. Волкова, и др. // Эксперимент. и клинич. фармакология. – 2014. – №7. – С.3-7.
55. Котельников, С.А. Методические проблемы, возникающие при проведении спектрального анализа ритма сердца / С.А. Котельников, Е.Б. Шустов, М.М. Одинок и др. // Тез. докл. межд. симпоз. «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий». – М. – 1999. – С.159-162.
56. Кузнецов, С.В. Сердечная, дыхательная и моторная деятельность в норме и после активации катехоламинергических систем у новорожденных крысят / С.В. Кузнецов, Л.Е. Дмитриева, В.А. Сизонов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2012. – Т.48, №4. – С.367-379.
57. Кузнецова, О.В. Вариабельность ритмов сердца, артериального давления и дыхания у младших школьников в покое и при умственной нагрузке по данным спектрального анализа / О.В. Кузнецова // Биологические аспекты экологии человека: Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием. – Архангельск. – 2004. – С.274-276.

58. Курьянова, Е.В. Влияние гексаметония, атропина, анаприлина и их комбинации на вариабельность сердечного ритма крыс / Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев, В.О. Ступин, и др. // Биомедицина. – 2019. – Т.15, № 3. – С.59-70.
59. Курьянова, Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований. Монография / Е.В. Курьянова. – Астрахань: Изд-во.: Астраханский университет. – 2011. – 139 с.
60. Курьянова, Е.В. Влияние скополамина, галантамина и их сочетаний с гексаметонием и атропином на спектральные характеристики сердечного ритма нелинейных крыс / Е.В. Курьянова, Ю.Д. Жукова, А.В. Трясучев, Н.А. Горст // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – Т.36, №3. – С.5-12.
61. Курьянова, Е.В. Возрастные, половые и типологические особенности механизмов регуляции сердечного ритма и свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс: Диссертация ... док. биол. наук / Курьянова Евгения Владимировна. – Астрахань. – 2012. – 320 с.
62. 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 // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т.16, №5. – С.5-12.
63. Курьянова, Е.В. Особенности свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс с различным типом вегетативной регуляции сердечного ритма: онтогенетический аспект / Е.В. Курьянова, Е.С. Савельева, Г.Е. Абуталиева, Б.С. Саскаева // Известия Самарского НЦ РАН. – 2008. – Спецвыпуск. – Т.2. – С.84-90.
64. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – Изд. 4-е, перераб. и доп. – М: Изд-во.: Высшая Школа. – 1990. – 352 с.
65. Левин, Я.И. Нейрохимическая медицина. Часть 1. Церебральные дофаминергические системы / Я.И. Левин // Психофармакотерапия. – 2008. – №1. – С.4-10.
66. Левин, Я.И. Церебральные дофаминергические системы / Я.И. Левин / Современная терапия психических расстройств. – 2008. – №1. – С.4-8.
67. Литвинова, С.В. Влияние флуоксетина на взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем при коррекции когнитивных функций и формировании толерантности к действию морфина / С.В. Литвинова, А.Н. Иноземцев, В.В. Аристова, и др. // Наркология. – 2008. – Т.7, №4. – С.15-21.
68. Лычкова, А.Э. К вопросу о влиянии фосфолипидного состава тканей на реализацию синергизма между отделами вегетативной нервной системы / А.Э. Лычкова, В.М. Смирнов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2002. – Т.133, №4. – С.364-366.
69. Лычкова, А.Э. Серотонинергическая регуляция сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем / А.Э. Лычкова. – М.: Изд-во.: РАМН. – 2012. – 488 с.

70. Мамалыга, Л.М. Влияние лечения мадопаром досимптомной и симптомной стадий болезни Паркинсона на изменения вариабельности сердечного ритма / Л.М. Мамалыга // В сб.: Тезисы Актуальные проблемы неврологии: Материалы VI научно-практической конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием. – Сыктывкар. – 2013. – С.75-76.
71. Мамий, В.И. Спектральный анализ и интерпретация спектральных составляющих колебаний ритма / В.И. Мамий // Физиология человека. – 2006. – Т.32, №2. – С.52-60.
72. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна. – 2005. – 1206 с.
73. Миннахметов, Р.Р. Влияние ваготомии на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе / Р.Р. Миннахметов, А.Р. Гиззатуллин, Ф.Г. Ситдииков и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2002. – Т.133, № 1. – С.14-16.
74. Миннибаев, Э.Ш. Роль α - и β -адренорецепторов в регуляции сердечного выброса растущего организма: Автореферат дисс. ... канд. биол. наук. / Миннибаев Эмиль Шарифович. – Казань. – 1996. – 19с.
75. Миронова, Г.П. Поведенческие реакции и автономные функции у крыс при изменении функционального состояния дофаминергической системы / Г.П. Миронова, О.Г. Тихонович, С.Г. Пашкевич // Национальная академия наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2014. – №4. – С.51-57.
76. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново: Изд.-во: Ивановской госуд. мед. академии. – 2000. – 200 с.
77. Михайлова, С.Д. Участие серотонина в формировании деятельности бульбарного сердечно-сосудистого центра / С.Д. Михайлова, Г.И. Сторожаков, Т.М. Семушкина // Вестник РГМУ. – 2009. – №1. – С.68-70.
78. Надеев, А.Д. Серотонин и рецепторы серотонина в клетках сердечно-сосудистой системы / А.Д. Надеев, И.Л. Жарких, П.В. Авдонин, Н.В. Гончаров // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2014. – Т.77, №5. – С.32-37.
79. Нароган, М.В. Спектральный и спектрально-временной анализ сердечного ритма у новорожденных детей / М.В. Нароган, Г.В. Яцык, Е.В. Сюткина // Физиология человека. – 2007. – Т.33, №4. – С.58-66.
80. Наumenко, В.С. Серотониновые рецепторы и функциональные межрецепторные взаимодействия в пластичности серотониновой системы мозга, терморегуляции и регуляции поведения: Автореферат ... дисс. док. биол. наук / Наumenко Владимир Сергеевич. – Новосибирск. – 2012. – 29 с.
81. Негуляев, В.О. Сравнение результатов оценки вариабельности сердечного ритма по данным регистрации ЭКГ и артериального давления физиология человека / В.О. Негуляев, А.С. Боровик, Е.В. Лукошкова // Физиология человека. – 2018. – Т.44, № 3. – С.82-89.

82. Нигматуллина, Р.Р. Показатели сердечного выброса крыс разного возраста при блокаде альфа и бета – адренорецепторов / Р.Р. Нигматуллина // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1999. – №6. – 75 с.
83. Ноздрачев, А.Д. Аксон-рефлекс – новые взгляды в старой области / А.Д. Ноздрачев // Физиол. журн. СССР. – 1995. – Т.81, №11. – С.135-142.
84. Ноздрачев, А.Д. Большой практикум по физиологии человека и животных: учеб. пособие для студ. вузов в 2 т. / А.Д. Ноздрачев. – М.: Академия. – 2007. – 608 с.
85. Оганесян, Г.А. Дофаминергическая нигростриатная система в условиях деиривации сил у крыс / Г.А. Оганесян, Е.А. Аристакесян, И.В. Романова, и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93, №12. – С.1344-1354.
86. Ордян, Н.Э. Влияние флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение молодых и взрослых пренатально стрессированных самцов крыс / Н.Э. Ордян, Ю.О. Федотова, С.Г. Пивина, В.К. Акулова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – №4. – С.64-67.
87. Павлова, И.В. Влияние блокады D₁ и D₂ рецепторов в базолатеральной миндалине на поведение крыс с высоким и низким уровнем тревожности и страха / И.В. Павлова, М.П. Рысакова, М.И. Сергеева // Журнал высшей нервной деятельности. – 2015. – Т.65, №4. – С.471-485.
88. Парин, В.В. Космическая кардиология / В.В. Парин, Р.М. Баевский Ю.Н. Волков, О.Г. Газенко. – Ленинград: Медицина. – 1967. – 206 с.
89. Перетягин, С.П. Вариабельность сердечного ритма при моделировании термической травмы и ее коррекции лекарственными композициями с повышенной транскутанной активностью / С.П. Перетягин, А.К. Мартусевич, К.Д. Ларионова, П.В. Перетягин // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №5. – С.38
90. Перцов, С.С. Влияние эмоциональной стрессорной нагрузки на содержание биогенных аминов в сенсомоторной коре головного мозга у крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием / С.С. Перцов, Н.О. Иванникова, В.В. Крылин // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2012. – Т.154, №10. – С.412-416.
91. Питкевич, Ю.Э. Вариабельность сердечного ритма у спортсменов / Ю.Э. Питкевич // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – Т.4, №26. – С.101-106.
92. Подзолков, В.И. Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Т.6, №7. – 2007. – С.116-122.
93. Подзолков, В.И. Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Т.6, №7. – 2007. – С.116-122.

94. Попова, Е.П. Сравнение эффектов антиаритмиков I класса этмозина и этагизина на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у крыс / Е.П. Попова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.6, №17. – С.46-51.
95. Попова, Н.К. Полиморфизм серотониновых 5-нт-рецепторов как основа полифункциональности серотонина / Н.К. Попова, В.С. Науменко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т.96, №8. – С.778-786.
96. Прокопьева, Е.В. Роль большого ядра шва в аритмогенезе сердца при острой ишемии миокарда / Е.В. Прокопьева, Ю.И. Пивоваров // Сибирский медицинский журнал. – 2000. – Т.21, №2. – С.36-38.
97. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии / М.Г. Пшенникова // Под ред. Б.Б. Морозова – М.: Медицина. – 2001. – С.220-353.
98. Роик, Р.О. Центральные механизмы условного подкрепления места у крыс / Р.О. Роик, А.А. Смирнов, П.М. Виноградов и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С.36-40.
99. Савин, В.Ф. Экстра- и интракардиальные механизмы регуляции частоты сердечного ритма в постнатальном онтогенезе: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук / Савин Вячеслав Федорович. – Казань. – 1988. – 19 с.
100. Савустьяненко, А.В. Вегетативная регуляция устойчивости к экстремальным факторам / А.В. Савустьяненко, И.А. Хрипаченко, Л.А. Кеденко, И.И. Зинкович // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – №4. – С.44-46.
101. Садыкова, Д.И. Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей / Д.И. Садыкова, Р.Р. Нигматуллина, Г.Н. Афлятумова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.156, №4. – С.665-669.
102. Салман, М.А.Х. Влияние блокады адренорецепторов на хронотропию сердца крыс в раннем постнатальном онтогенезе: Автореферат ... канд. дисс. биол. наук / Салман Мохаммед Абдулла Хуссейн. – Казань. – 2010. – 32 с.
103. Сальников, Е.В. Бета-адренореактивные структуры в регуляции адаптационных возможностей системы кровообращения: Автореферат ... дисс. док. биол. наук / Сальников Евгений Валентинович. – Ярославль. – 2010. – 44с.
104. Сальников, Е.В. Вариабельность сердечного ритма у бодрствующих и наркотизированных крыс при воздействии β -блокаторов / Е.В. Сальников, М.М. Фатеев, А.В. Сидоров, В.Н. и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2007. – Т.144, №10. – С.372-375.
105. Сальников, Е.В. Вариабельность сердечного ритма у крыс, находящихся в различных состояниях / Е.В. Сальников, А.В. Сидоров, А.Д. Ноздрачев, М.М. Фатеев // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. – 2008. – Т.3, №4. – С.137-142.

106. Саркисова, К.Ю. Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивноподобного поведения у крыс линии wag/tij / К.Ю. Саркисова, А.А. Фоломкина // Журнал высшей нервной деятельности. – 2010. – Т.60, №1. – С.98-108.
107. Саульская, Н.Б. Дофамин-НОергическое взаимодействие в прилежащем ядре при торможении стрессом исследовательского поведения / Н.Б. Саульская П.В. Судоргина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т.99, №7. – С.830-840.
108. Свешников, Д.С. Серотонинергические механизмы регуляции просвета сосудов большого круга кровообращения / Д.С. Свешников, А.В. Кучук, В.М. Смирнов, Г.В. Черепанова // Казанский медицинский журн. – 2016. – Т.97, №1. – С.89-95.
109. Семячкина-Глушковская, О.В. Роль стресса и оксида азота в развитии гипертонии / О.В. Семячкина-Глушковская, Т.Г. Анищенко, В.А. Бердникова и др. // Изв. Самарского научн. центра РАН. Спец. Вып. – 2008. – Т.2. – С.154-158.
110. Сергеев, П.В. Рецепторы. Физиологически активные вещества / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров. – Волгоград: Семь ветров. – 1999. – 640 с.
111. Сергеева, О.В. Влияние адреноблокаторов на медленные (LF) волны ритма сердца у кроликов / О.В. Сергеева, И.А. Акимова, И.С. Антонов, и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2014. – Т.157, №3. – С.268-271.
112. Сергеева, О.В. Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс / О.В. Сергеева, Н.Н. Алипов, В.М. Смирнов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2008. – Т.145, №4. – С.364-367.
113. Сергеева, О.В. Исследование волновой структуры ритма сердца у крыс, кошек и кроликов: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук / Сергеева Ольга Владимировна. – Москва. – 2008. – 26 с.
114. Сибалакова, Л.Р. Возрастные особенности влияния блокады мускариновых холинорецепторов на сердечную деятельность крыс: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук / Сибалакова Лейсан Радифовна. – Казань. – 2005. – 20 с.
115. Сизонов, В.А. Влияние блокады м-холинорецепторов на функциональную активность моторной, сердечной и дыхательной систем новорожденных крысят при активации холинореактивных структур / В.А. Сизонов, Л.Е. Дмитриева, С.В. Кузнецов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т.55, №3. – С.179-187.
116. Сизонов, В.А. Влияние блокады м-холинорецепторов на функциональную активность моторной, сердечной и дыхательной систем новорожденных крысят при активации холинореактивных структур / В.А. Сизонов, Л.Е. Дмитриева, С.В. Кузнецов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т.55, №3. – С.179-187.
117. Ситдилов, Ф.Г. Лекции по возрастной физиологии сердца. // Ф.Г. Ситдилов, Т.Л. Зефирова. – Казань: ТГГПУ. – 2006. – 102 с.

118. Скуратова, Н.А. Эксперимент с плавательной пробой: показатели кардиоинтервалографии крыс в модели ежедневных физических нагрузок / Н.А. Скуратова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – Т.40, №2. – С.76-81.
119. Смирнов, В.М. Симпатическая нервная система не участвует в развитии ваготомической тахикардии / В.М. Смирнов // Бюл. exper. биол. и мед. – 1995. – №8. – С. 125-128.
120. Смирнов, В.М. Исследования в хронических экспериментах роли тонуса симпатического нерва в регуляции сердечной деятельности / В.М. Смирнов // Российский кардиологический журнал. – 2001. – Т.120, №2. – С.54-58.
121. Соловьева, А.Д. Методы исследования вегетативной нервной системы / А.Д. Соловьева, А.Б. Данилов, Н.Б. Хаспекова // Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. – М.: ООО «МИА». – 2003. – С.44-108.
122. Спасов, А.А. Обезболивающая активность антагонистов 5-HT₃-рецепторов / А.А. Спасов, М.В. Черников, С.Т. Киабия // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2005. – Т.139, №4. – С.416-419.
123. Сутягин, П.В. Морфо-функциональные характеристики синусно-предсердного узла сердца крысы: диссертация ... док. биол. наук / Сутягин Павел Валентинович. – Москва. – 2010. – 362 с.
124. Танаева, К.К. Экспериментальное моделирование нарушений материнского поведения и поиск путей их коррекции: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук / Танаева Ксения Кирилловна. – Москва. – 2013. – 26 с.
125. Тимофеева, О.П. Влияние изменения уровня активности катехоламинергических систем на двигательную, дыхательную и сердечную деятельность у плодов крыс / О.П. Тимофеева, Н.Д. Вдовиченко, С.В. Кузнецов // Журнал эволюц. биохимии и физиологии. – 2012. – Т.48, №3. – С.264-273.
126. Толстых, М.П. Теоретическое обоснование применения серотонина в клинической практике / М.П. Толстых, С.В. Будневский, А.И. Гаджиев и др. // Актуальные вопросы экстренной хирургии. – 2006. – Т.11. – С.133-138.
127. Трухин, А.Н. Влияние эндогенных модуляторов Р-адрсно- и М-холинорецепторов на хемореактивность миометрия, миокарда и вариабельность сердечного ритма: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук. / Трухин Андрей Николаевич. – Киров. – 2003. – 20 с.
128. Трясучев, А.В. Адрено- и холинореактивность эритроцитов, их взаимосвязи с сердечным ритмом и свободнорадикальным балансом крови в норме и при воздействии на нейромедиаторные процессы: Автореферат ... дисс. канд. биол. наук / Трясучев Андрей Валерьевич. – Астрахань. – 2017. – 161 с.

129. Фатеев, М.М. Вариабельность сердечного ритма в ходе развития тяжелой инсулиновой гипогликемии у крыс / М.М. Фатеев, П.К. Телушкин, Н.Б. Медведева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008 – Т.104, №2. – С.205-216.
130. Фатеев, М.М. Оценка вегетативного статуса организма по коэффициенту суммарной степени воздействия на сердечный ритм / М.М. Фатеев, Е.В. Сальников // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2011. – №1. – С.106-109.
131. Федотова, Ю.О. Поведенческие эффекты кетансерина у пренатально стрессированных самок крыс / Ю.О. Федотова, С.Г. Пивина, Н.Э. Ордян // Эксп. и клинич. фармакология. – 2012. – Т.75, №1. – С.12-15.
132. Федотова, Ю.О. Влияние агониста и антагониста D₂-типа дофаминовых рецепторов на обучение при разном уровне андрогенов у крыс / Ю.О. Федотова // Орбиталь. – 2017. – №1. – С.38-48.
133. Федотова, Ю.О. Дофаминовые D₂-рецепторы и тревожно-депрессивноподобное поведение самок крыс / Ю.О. Федотова // Эксп. и клинич. фармакология. – 2012. – Т.75, №2. – С.3-6.
134. Фирсов, М.Л. Роль дофамина в регуляции функций фоторецепторов сетчатки позвоночных / М.Л. Фирсов, Л.А. Астахова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т.100, №7. – С.777-790.
135. Флейшман, А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практик / А.Н. Флейшман // Известия высших учебных заведений. прикладная нелинейная динамика. – 2001. – Т.19, №3. – С.179-183.
136. Фролова, Г.А. Индивидуальная чувствительность к блокированию D₂-рецепторов: изменение временной динамики поведения белых крыс в открытом поле. / Г.А. Фролова, И.В. Мельникова, С.А. Богданова // Мир медицины и биологии. – 2016. – Т.5, №4. – С.61-65.
137. Хаспекова, Н.Б. / Оценка симпатических и парасимпатических механизмов регуляции при вегетативных пароксизмах / Н.Б. Хаспекова, Х.К. Алиева, Г.М. Дюкова // Современная медицина. – 1989. – №9. – С.25-28.
138. Хаспекова, Н.Б. Вариабельность сердечного ритма в исследовании панических атак, нейрогенных обмороков и приступов мигрени / Н.Б. Хаспекова, З.А. Мусаева, З.Н. Тумалаева и др. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – Т.9, №1. – С.173-175.
139. Хаспекова, Н.Б. Диагностическая информативность мониторингирования вариабельности ритма сердца / Н.Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С.15-23.

140. Хаютин, В.М. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т.85, №7. – С.893-909.
141. Хлыбова, С.В. Вариабельность сердечного ритма как показатель вегетативной нервной системы у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности / С.В. Хлыбова, В.И. Циркин // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №2-3. – С.105-111.
142. Хмельницкий, И.В. Вариабельность ритма сердца при проведении анестезиологического пособия / И.В. Хмельницкий, В.И. Горбачев // Клиническая электрофизиология. – 2017. – Т.13, №2. – С.96-102.
143. Ходырев, Г.Н. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма / Г.Н. Ходырев, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, С.Л. Дмитриева // Вятский медицинский вестник. – 2011. – №3-4. – С.60-70.
144. Чиглинцев, В.М. Влияние стимуляции блуждающих нервов на показатели сердечной деятельности и содержание оксида азота у растущих гипокинезированных и десимпатизированных крыс. Монография / В.М. Чиглинцев. – Нижневартовск: НГУ. – 2013. – 189 с.
145. Чиж, Н.А. Особенности влияния дыхания и сосудистого тонуса на вариабельность сердечного ритма у крыс / Н.А. Чиж // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. – Т.26, №3. – С.260-270.
146. Чиж, Н.А. Вариабельность сердечного ритма при моделировании некроза миокарда криохирургическим способом / Н.А. Чиж, А.Г. Бабаева, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – Т.51, №2. – С.44-48.
147. Чуян, Е.Н. Физиологические механизмы вариабельности сердечного ритма (обзор литературы) / Е.Н. Чуян, Е.А. Бирюкова, М.В. Раваева // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. – 2008. – Т.21, №3. – С.168-189.
148. Шабанов, П.Д. Моноамины и подкрепление: становление и созревание системы в онтогенезе / П.Д. Шабанов, А.П. Елисеева, В.П. Павленко, В.Ф. Стрельцов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2004. – Т.3, №2. – С.12-51.
149. Шабанов, П.Д. Структура и функции рецепторов дофамина / П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т.1, №1. – С.2-18.
150. Шабанов, П.Д. Участие гамк- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т.97, №8. – С.804-813.

151. Шикина, Т.Г. Вовлечение серотонина полосатого тела в эффекты флуоксетина на аденокортикальную функцию и поведение / Г.Т. Шишкина, В.В. Булыгина, А.М. Юдина, и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93, №7. – С.769-776.
152. Шикина, Т.Г. Вовлечение серотонина полосатого тела в эффекты флуоксетина на аденокортикальную функцию и поведение / Г.Т. Шишкина, В.В. Булыгина, А.М. Юдина, и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93, №7. – С.769-776.
153. Шлык, Н.И. Ритм сердца и тип регуляции при оценке функциональной готовности организма юных и взрослых спортсменов (по данным экспресс-анализа вариабельности сердечного ритма) / Н.И. Шлык // Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI всерос. симп. – Ижевск: Издательский центр «Удмуртский университет». – 2016. – С.20-41.
154. Шпаков, О.А. Структурно-функциональная характеристика нейрональных серотониновых рецепторов и молекулярные механизмы их сопряжения с G-белками / О.А. Шпаков // Нейрохимия. – 2009. – Т.26, №1. – С.5-18.
155. Юдин, М.А. Исследование переносимости блокаторов центральных мускариновых рецепторов / М.А. Юдин, А.С. Никифоров, А.Ф. Курпякова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №11. – С.19-22.
156. Яблучанский, Н.И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. – Харьков. – 2010. – 131 с.
157. Якупова, А.Ф. Влияние агонистов серотониновых рецепторов на сократимость миокарда в постнатальном онтогенезе: Автореферат ... дисс. канд. мед. наук / Якупова Альфия Фаритовна. – Казань. – 2011. – 22 с.
158. Adair, J.R. Serotonin-mediated cardiovascular responses to electrical stimulation of the raphe nuclei in the rat / J.R. Adair, B.L. Hamilton, R.A. Gillis // Published in Brain Research. – 1977. – V.128. – P.141-145.
159. Akselrod, S.D. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S.D. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, et al. // Science. – 1981. – V.213, №4503. – P.220-222.
160. Alcantara-Vazquez O. Pharmacological evidence that dopamine inhibits the cardioaccelerator sympathetic outflow via D₂-like receptors in pitched rats / O. Alcantara-Vazquez, M.T. Villamil-Hernandez, A. Sanchez-Lopez, D. Centurion // J. Pharmacol. Sci. – 2013. – V.123. – P.380-391.
161. Aleksandrin, V.V. Effect of Serotonin on Respiration, Cerebral Circulation, and Blood Pressure in Rats / V.V. Aleksandrin, N.N. Tarasova, I.A. Tarakanov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – V.139, №1. – P.64-67.

162. Amenta, F. The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications / F. Amenta, A. Ricci, S.K. Tayebati, D. Zaccheo et al. // *Ital. J. Anat. Embryol.* – 2002. – V.107, №3. – P.145-167.
163. Angyán, L. Role of the substantia nigra in the behavioural-cardiovascular integration in the cat / L. Angyán // *Acta. Physiol. Hung.* – 1989. – V.74, №2. – P.175-87.
164. Asakura, M. Role of serotonin in the regulation of β -adrenoceptors by antidepressants / M. Asakura, T. Tsukamoto, H. Kubota, et al. // *Europ. J. of Pharm.* – 1987. – V.141, №1. – P.95-100.
165. Bach, T. 5-HT_{4(a)} and 5-HT_{4(b)} receptors have nearly identical pharmacology and are both expressed in human atrium and ventricle / T. Bach, T. Syversveen, A. Kvingedal et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 2001. – V.363. – P.146-160.
166. Bagdy, G. Different serotonin receptors mediate blood pressure, heart rate, plasma catecholamine and prolactin responses to m-chlorophenylpiperazine in conscious rats / G. Bagdy, K. Szemerédi, B. Kanyicska, D.L. Murphy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1989. – V.250, №1. – P.72-78.
167. Baumann, M.H. Serotonin (5-HT) Precursor Loading with 5-Hydroxy-Ltryptophan (5-HTP) Reduces Locomotor Activation Produced by (+)-Amphetamine in the Rat / M.H. Baumann, Z. Williams, D. Zolkowska, R.B. Rothman // *Drug. Alcohol Depend.* – 2011. – V.114, №2-3. – P.147-152.
168. Beckers, F. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population / B. Verheyden, A.E. Aubert // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V.290, №6. – P.2560-2570.
169. Bernardi, L. Arterial baroreceptors as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra / C. Passino, G. Spadacini, et al. // *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis.* – IOS Press. – 1997. – P.241-252.
170. Berridge, M.J. Inositol phosphates and cell signaling / M.J. Berridge, R.F. Irvine // *Nature.* – 1989. – V.341. – P.197-205.
171. Best, J. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model / J. Best, H.F. Nijhout, M. Reed // *Theor. Biol. Med. Model.* – 2010. – V.19. – P.27-34.
172. Birkeland, J.A. Serotonin increases L-type Ca²⁺ current and SR Ca²⁺ content through 5-HT₄ receptors in failing rat ventricular cardiomyocytes / J. Birkeland, F. Swift, N. Tovsrud, et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – V.293, №4. – P.2367-2376.
173. Brattelid, T. Cloning, pharmacological characterisation and tissue distribution of a novel 5-HT₄ receptor splice variant, 5-HT_{4(i)} / T. Brattelid, A.M. Kvingedal, K.A. Krobert, et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* – 2004. – V.369. – P.616-628.
174. Brindley, R.L. Adrenal serotonin derives from accumulation by the antidepressant-sensitive serotonin transporter / R.L. Brindley, M.B. Bauer, L.A. Walker, et al. // *Pharmacol Res.* – 2019. – V.140. – P.56-66.

175. Buuse, M. Inhibition of cardiac baroreflex sensitivity after central dopaminergic stimulation / M. Buuse, D. Wilks J. Cornish // *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. – V.25, №7. – P.7-23.
176. Carnevali, L. Resting Heart Rate Variability Predicts Vulnerability to Pharmacologically-Induced Ventricular Arrhythmias in Male Rats / L. Carnevali, R. Statello, A. Sgoifo, et al. // *J. Clin. Med.* – 2019. – V.8, №5. – P.655.
177. Cavallotti, C. Dopamine receptor subtypes in the native human heart / C. Cavallotti, M. Mancone, P. Bruzzzone M. Sabbatini, F. Mignini // *Heart Vessels*. – 2010. – V.25. – P.432-437.
178. Caverio, I. Peripheral dopamine receptors, potential targets for a new class of antihypertensive agents. Part II: Sites and mechanisms of action of dopamine receptor agonists / I. Caverio, R. Massingham, F. Lefèvere-Borg // *Life Sci.* – 1982. – V.31, №11. – P.1059-1069.
179. Cevese, A. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog / A. Cevese, R. Grasso, R. Poltronieri, F. Schena // *Am. J. Physiol.* – 1995. – V.268, №1. – P.7-16.
180. Chattopadhyaya, I. Neuroprotective effect of Spirulina fusiform and amantadine in the 6-OHDA induced Parkinsonism in rats / I. Chattopadhyaya, S. Gupta, A. Mohammed, et al. // *BMC Complement Altern Med.* – 2015. – №15. – P.1-11.
181. Chess, G.F. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in cat / G.F. Chess, R.M. Tam, F.R. Carlaresu // *Am. J. Physiol.* – 1975. – V.228, №3. – P.775-780.
182. Chiu, H.W. The influence of mean heart rate on measures of heart rate variability as markers of autonomic function: a model study / H.W. Chiu, T.H. Wang, L.C. Huang // *Med. Eng. Phys.* – 2003. – V.25, №6. – P.475-481.
183. Ciarka, A. The effects of dopamine on the respiratory system: friend or foe? / A. Ciarka, J.Vincent, P. Borne // *Pulm. Pharmacol.* – 2007. – V.20, №6. – P.607-615.
184. Comet, M.A. Activation of nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} but not other 5-HT₂ receptor subtypes inhibits the sympathetic activity in rats / M.A. Comet, J.F. Bernard, M. Hamon // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – V.26, №2. – P.345-54.
185. Cornish, J.L. A functional interaction between the mesolimbic dopamine system and vasopressin release in the regulation of blood pressure in conscious rats / J.L. Cornish, M. den Buuse // *Neuroscience*. – 1997. – V.81, №1. – P.69-78.
186. Cornish, J.L. Inhibition of cardiac baroreflex sensitivity after central dopaminergic stimulation / J.L. Cornish, M. Buuse, D.P. Wilks // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1998. – V.25, №7. – P.624-626.
187. Cornish, J.L. Pressor responses to electrical and chemical stimulation of the rat brain A10 dopaminergic system / J.L. Cornish, M. Buuse // *Neuroscience Letters*. – *Brain Res.* – 1995. – V.701, №1. – P.28-38.

188. Cornish, J.L. Stimulation of the rat mesolimbic dopaminergic system produces a pressor response which is mediated by dopamine D-1 and D-2 receptor activation and the release of vasopressin. / J.L. Cornish, M. Buuse // *Neuroscience*. – 1994. – V.176, №2. – P.142-146.
189. De Boer, R.W. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model / R.W. De Boer, J.K. Karemaker, J. Strackee // *Am. J. Physiol.* – 1987. – V.253, №3. – P.680-689.
190. Dobrek, Ł. Spectral heart rate variability and selected biochemical markers for autonomic activity in rats under pentobarbital anesthesia / L. Dobrek, L. Wydział, P. Katedra // *Polish Annals of Medicine*. – 2017. – V.24, №2. – P.180-187.
191. Elghozi, J.L. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation / J.L. Elghozi, C. Julien // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – V.21, №4. – P.337-347.
192. Fazan, R.J. Frequency-dependent baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variability in conscious mice / R.J. Fazan, M. Oliveira, V.J. D. Silva, et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – V.289. – P.1968-1975.
193. Feldman, P.D. Cardiovascular effects of serotonin in the nucleus of the solitary tract / P.D. Feldman, F.J. Galiano // *Am. J. Physiol.* – 1995. – V.269, №1. – P.48-56.
194. Ferreira, H.S. Effect of the activation of central 5-HT_{2C} receptors by the 5-HT_{2C} agonist mCPP on blood pressure and heart rate in rats / H.S. Ferreira, E. Oliveiraa, T.N. Faustino, et al. // *Brain Research*. – 2005. – V.1040, №1. – P.64-72.
195. Feuerstein, T.J. Presynaptic receptors for dopamine, histamine, and serotonin / T.J. Feuerstein // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2008. – V.184. – P.289-338.
196. Fidalgo, S. Serotonin: from top to bottom / S. Fidalgo, D.K. Ivanov, S.H. Ivanov // *Biogerontology*. – 2013. – V.14, №1. – P.21-45.
197. Garcia-Pedraza, J.Á. Chronic 5-HT₂ receptor blockade unmasks the role of 5-HT_{1F} receptors in the inhibition of rat cardioaccelerator sympathetic outflow / J.Á. García-Pedraza, O. Hernández-Abreu, M. García, et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – V.96, №4. – P.328-336.
198. Göthert, M. Presynaptic 5-HT auto- and heteroreceptors in the human central and peripheral nervous system / M. Göthert, K. Fink, D. Frölich, J. Likungu, et al. // *Behav. Brain Res.* – 1996. – V.73, №1. – P.89-92.
199. Haeusler, G. Studies on the Possible Contribution of a Peripheral Presynaptic Action of Clonidine and Dopamine to Their Vascular Effects under in vivo Conditions / G. Haeusler // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1976. – V.295. – P.191-202.
200. Haller, A. *Elementa physiologiae corporis humani* / A. Haller. – Lausane: S. D'Arnay. – 1760. – T.2, V.6. – P. 330-332.

201. Henze, M. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure / M. Henze, R. Tiniakov, A. Samarel, et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – V.304, №3. – P.444-454.
202. Henze, M. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure / M. Henze, R. Tiniakov, A. Samarel, et al. // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* – 2013. – V.304, №3. – P.444-454.
203. Holzman, J.B. Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review / J.B. Holzman, D.J. Bridgett // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2017. – V.74. – P.233-255.
204. Hong, L.Z. Chronic fluoxetine treatment enhances sympathetic activities associated with abnormality of baroreflex function in conscious normal rats / L.Z. Hong, K.F. Huang, S.W. Hung, et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2017. – V.811. – P.164-170.
205. Houle, M.S. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. / M.S. Houle, G.E. Billman // *Am. J. Physiol.* – 1999. – V.276. – P.215-223.
206. Hsiao, C. Peripheral and central dopamine receptors in respiratory control Author links open overlay panel / C. Hsiao, S. Lahiri, A. Mokashi // *Respiration Physiology.* – 1989. – V.76, №3. – P.327-336.
207. Inagaki, H. Effects of psychological stress on autonomic control of heart in rats / H. Inagaki, M. Kuwahara, H. Tsubone // *Exp. Animals.* – 2004. – V.53, №4. – P.373-378.
208. Japundzic, N. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers / N. Japundzic, M.L. Grichois, P. Zitoun, et al. // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1990. – V.30, №2. – P.91-100.
209. Jordan, D. Vagal control of the heart: central serotonergic (5- HT) mechanisms / D. Jordan // *Exp Physiol.* – 2004. – V.90, №2. – P.175-181.
210. Kammermeier, M. Cardiotoxicity of catecholamines after application of L-DOPA in Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive rats / M. Kammermeier, H.F. Grobecker // *Hypertens. Res.* – 1995. – V.18. – P.165-168.
211. Kaya, D. The effect of dopamine type-2 receptor blockade on autonomic modulation / D. Kaya, E. Ellidokuz, E. Onrat, et al. // *Clinical Autonomic Research.* – 2003. – V.13, №4 – P.275-280.
212. Kirilly, E. Antidepressants, stressors and the serotonin-1A receptor / E. Kirilly, X. Gonda, G. Bagdy // *Association of Psychopharmacology.* – 2015. – V.17, №2. – P.81-89.
213. Kirouac, G.J. Cardiovascular depressor responses to stimulation of substantia nigra and ventral tegmental area / G.J. Kirouac, J. Ciriello // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V.6, №2. – P.2549-2557.

214. Kirouac, G.J. Cardiovascular depressor responses to stimulation of substantia nigra and ventral tegmental area / G.J. Kirouac, J. Ciriello // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V.273, №6. – P.2549-5257.
215. Kubo, T. Evidence for L-dopa systems responsible for cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius of the rat / T. Kubo, J.L. Yue, Y. Goshima, et al. // *Neurosci. Lett.* – 1992. – V.140, №2. – P.153-156.
216. Kubo, T. Cloning, sequencing and expression of complementary DNA encoding the muscarinic acetylcholine receptor / T. Kubo, K. Fujuda, A. Mikami, et al. // *Nature*. – 1986. – V.323, №6087. – P.411-416.
217. Laguzzi, R. Modulation of cardiovascular and electrocortical activity through serotonergic mechanisms in the nucleus tractus solitarius of the rat / R. Laguzzi, D.J. Reis, W.T. Talman // *Brain Res.* – 1984. – V.304, №2. – P.321-328.
218. Lalley, M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration / M. Lalley // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2008. – V.164, №1-2. – P.160-167.
219. Lin, M.T. Stimulation of the nigrostriatal dopamine system produces hypertension and tachycardia in rats / M.T. Lin, J.J. Yang // *Am. J. Physiol.* – 1994. – V.266, №6. – P.2489-96.
220. Lytle, L.D. Effects of long-term corn consumption on brain serotonin and the response to electric shock / L.D. Lytle, R.B. Messing, L. Fisher, et al. // *Science*. – 1975. – V.190, №4215. – P.692-694.
221. Madwed, J.B. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model / J.B. Madwed, P. Albrecht, R.G. Mark, et al. // *Am. J. Physiol.* – 1989. – V.256, №6. – P.1573-1579.
222. Mannelli, M. Dopamine and sympathoadrenal activity in man / M. Mannelli, C. Lazzeri, L. Ianni // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1997. – V.19, №1-2. – P.163-179.
223. Mannelli, M. In vivo evidence that endogenous dopamine modulates sympathetic activity in man / M. Mannelli, L. Ianni, C. Lazzeri, et al. // *Hypertension*. – 1999. – V.34, №3. – P.398-402.
224. Martínez-García, E. 5-HT₇ receptor-mediated meningeal dilatation induced by 5-carboxamidotryptamine in rats is not altered by 5-HT depletion and chronic corticosterone treatment / E. Martínez-García, C. Sánchez-Maldonado, J.A. Terrón // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* – 2011. – V.54. – P.57-61.
225. Masaki, M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation / M. Masaki, K. Atsunori, K. Toru, M. Tadayoshi // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – V.293, №3. – P.1564-1570.
226. Matchett, G. General anesthesia suppresses normal heart rate variability in humans / P. Wood, G. Matchett // *Chaos*. – 2014. – V.24, №2. – P.23-29.

227. Matko, I. Receptor mediated presynaptic modulation of the release of noradrenaline in human papillary muscle / I. Matkó, E. Fehér, E.S.Vizi, et al. // *Cardiovasc Res.* – 1994. – V.28, №5. – P.700-704.
228. McCoy, C.E. Selective antagonism of the hypotensive effects of dopamine agonists in spontaneously hypertensive rats / C.E. McCoy, F.L. Douglas, L.I. Goldberg // *Hypertension.* – 1986. – V.8, №4. – P.298-302.
229. Metra, M. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine / M. Metra, C. Missale, P.F. Spano, L.D. Cas, et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – V.25, №5. – P.732-740.
230. Mohammad-Zadeh, L.F. Serotonin: a review / L.F. Mohammad-Zadeh, L. Moses, S.M. Gwaltney-Brant // *J. Vet. Pharmacol. Ther. J.* – 2008. – V.31, №3. – P.187-199.
231. Morin, D. Serotonergic influences on central respiratory activity: an in vitro study in the newborn rat / D. Morin, S. Hennequin, R. Monteau, G. Hilaire // *Brain Res.* – 1990. – V.535, №2. – P.281-287.
232. Mukai, M. The inhibition of ganglionic transmission via presynaptic dopamine DA₁ and postsynaptic DA₂ receptor activation in the canine cardiac sympathetic ganglia / M. Mukai, K. Kushiku, H. Yamada, et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – V.279, №2. – P.822-829.
233. Najafi, A. The role of neurotransmitters in anesthesia / A. Najafi, F. Etezadi, R. Shariat, et al. // *Archives of Anesthesiology and Critical Care.* – 2017. – V.3, №2. – P.324-333.
234. Ohnuki, K. Capsaicin increases modulation of sympathetic nerve activity in rats: measurement using power spectral analysis of heart rate fluctuations / K. Ohnuki, T. Moritani, K. Ishihara, T. Fushiki // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2001. – V.65, №3. – P.638-643.
235. Ostrowski, T.D. Depressed GABA and glutamate synaptic signaling by 5-HT_{1A} receptors in the nucleus tractus solitarii and their role in cardiorespiratory function / T.D. Ostrowski, D.A. Ostrowski, E.M. Hasser, D.D. Kline // *J. Neurophysiol.* – 2014. – V.111, №12. – P.2493-2504.
236. Ozono, R. Localization of the dopamine D₁-receptor protein in the human heart and kidney / R. Ozono, M.L. Veruki // *Eur. J. Neurosci.* – 1996. – V.8, №11. – P.2286-2297.
237. Petersen, K.K. The effects of propranolol on heart rate variability and quantitative, mechanistic, pain profiling: a randomized placebo-controlled crossover study / K.K. Petersen, H.H. Andersen, M. Tsukamoto // *Scand. J. Pain.* – 2018. – V.18, №3. – P.479-489.
238. Pfeil, U. Intrinsic vascular dopamine – a key modulator of hypoxia-induced vasodilatation in splanchnic vessels / U. Pfeil, J. Kuncova, D. Brüggmann, et al. // *J. Physiol.* – 2014. – V.15, №592. – P.1745-1756.
239. Piper, P.J. Pressor response to electrical and chemical stimulation of nucleus raphe dorsalis in the cat / R.D. Piper, P.J. Goadsby // *Stroke.* – 1985. – V.16, №2. – P.307-312.

240. Ramaekers, D. Cardiovascular autonomic function in conscious rats: a novel approach to facilitate stationary conditions / D. Ramaekers, F. Beckers, H. Demeulemeester, A.E. Aubert // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2002. – V.7, №4. – P.307-318.
241. Ramage, A.G. Influence of 5-HT_{1A} receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity / A.G. Ramage // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990. – V.7. – P.75-85.
242. Richter, D. Serotonin receptors: guardians of stable breathing / D. Richter, T. Manzke, B. Wilken, E. Ponimaskin // *J. molmed.* – 2003. – V.9, №12. – P.542-548.
243. Richter, D.W. Cardiorespiratory control / D.W. Richter, K.M. Spyer // *Central regulation of autonomic functions.* – Oxford Univ. Press. – 1990. – P.189-207.
244. Rimoldi, O. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs / O. Rimoldi, S. Pierini, A. Ferrary et al. // *Am. J. Physiol.* – 1990. – V.258, №4. – P.967-976.
245. Roquebert, J. Effects of quinpirole on autonomic nervous control of heart rate in rats / J. Roquebert, A. Moran, P. Sauvage // *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 1992. – V.6, №2. – P.67-73.
246. Roquebert, J. Pharmacological characterization of dopamine receptors in parasympathetic innervation of rat heart / J. Roquebert, A. Moran, P. Demichel, M.F. Sauvage // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – V.200, №1. – P.59-63.
247. Sabouni, M.H. Pharmacological characterization of dopamine receptors in the stellate ganglia with selective D₁ and D₂ receptor agonists and antagonists / M.H. Sabouni, K.A. Alkadhi, M.F. Lokhandwala // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1986. – V.236, №1. – P.65-70.
248. Sanchez-Lopez, A. Pharmacological profile of the 5-HT-induced inhibition of cardioaccelerator sympathetic outflow in pithed rats: correlation with 5-HT₁ and putative 5-HT_{5A/5B} receptors / A. Sánchez-Lopez, D. Centurión, E. Vázquez, et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – V.140, №4. – P.725-735.
249. Sano, Y. Effects of various types of anesthesia on hemodynamics, cardiac function, and glucose and lipid metabolism in rats / Y. Sano, S. Ito, M. Yoneda, et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* – 2016. – V.311, №6. – P.1360-1366.
250. Schenberg, L.C. Neurones in the medullary raphe nuclei attenuate the cardiovascular responses evoked from the dorsolateral periaqueductal grey matter / L.C. Schenberg, T.A. Lovick // *Brain Research.* – 1994. – V.651, №1. – P.236-240.
251. Schipper, P. Improved stress control in serotonin transporter knockout rats: involvement of the prefrontal cortex and dorsal raphe nucleus / P. Schipper, D. Lopresto, R.J. Reintjes // *ACS Chem. Neurosci.* – 2015. – V.6, №7. – P.1143-1150.
252. Sévoz-Couche, C. Key role of 5-HT₃ receptors in the nucleus tractus solitarii in cardiovagal stress reactivity / C. Sévoz-Couche // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2017. – V.74. – P.423-432.

253. Shebuski, R.J. Suppression of sympathetic ganglionic neurotransmission by the selective dopamine-1 receptor agonist fenoldopam (SKF 82526) in the anesthetized dog / R.J. Shebuski, T. Fujita, J.M. Smith et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1985. – V.235, №3. – P.735-740.
254. Shen, L.L. The central mechanism of the high frequency component in heart rate variability in rat / L.L. Shen, Y.X. Cao, G.Q. Wu, et al. // *Sheng Li Xue Bao.* – 1998. – V.50, №4. – P.392-400.
255. Sonne, J. Dopamine / J. Sonne, A.G. Bansal, W. Lopez-Ojeda // Electronic resource. Treasure Island: StatPearls Publishing. – 2020. / Access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305>.
256. Spasojevic, N. Effects of antidepressants maprotiline and fluxilan on sympatho-adrenomedullary system in stressed rats / N. Spasojevic, L. Gavrilovic, I. Kovacevic, S. Dronjak // *Auton. Neurosci.* – 2009. – V.145, №1-2. – P.104-107.
257. Sriranjini, S.J. Effect of a single dose of standard levodopa on cardiac autonomic function in Parkinson's disease / S.J. Sriranjini, M. Ganesan, K. Datta, et al. // *Neurol. India.* – 2011. – V.59, №5. – P.659-663.
258. Stauss, H.M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis / H.M. Stauss // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – V.34, №4. – P.362-368.
259. Strittmatter, H. Role of dopamine receptors in the modulation of acetylcholine release in the rabbit hippocampus / H. Strittmatter, R. Jackisch, G. Hertting et al. // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1982. – V.321, №3. – P.195-200.
260. Szeitz, A. Analysis and measurement of serotonin / A. Szeitz, S.M. Bandiera // *Analysis and measurement of serotonin.* – Biomed. Chromatogr. – 2018. – V.32, №1. – P.35-41.
261. Tronci, E. 5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model / E. Tronci, C. Lisci, R. Stancampiano, et al. // *Neurobiol. Dis.* – 2013. – V.60. – P.108-114.
262. Underwood, M.D. Dorsal raphe nucleus serotonergic neurons innervate the rostral ventrolateral medulla in rat / M.D. Underwood, V. Arango, M. Bakalian // *J. Brain. Res.* – 1999. – V.824, №1. – P.45-55.
263. Van Laar, J.O. Spectral analysis of fetal heart rate variability for fetal surveillance: review of the literature / J.O. Van Laar, M.M. Porath, C.H. Peters, S.G. Oei // *Acta. Obstetricia. Et. Gynecologica Scandinavica.* – 2008. – V.87, №3. – P.300-306.
264. Vernejoul, F. In vivo effects of fenoldopam on autonomic nervous system after inhibition or activation of ganglionic transmission / F. Vernejoul, C. Damase-Michel, J.L. Montastruc // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – V.444, №3. – P.197-202.
265. Wakai, J. Immunohistochemical localization of dopamine D₂ receptor in the rat carotid body / J. Wakai, A. Takayama, T. Yokoyama // *Acta Histochem.* – 2015. – V.117, №8. – P.784-789.

266. Warmerdam, G.J. Reliability of spectral analysis of fetal heart rate variability / G.J. Warmerdam, R. Vullings, J.W. Bergmans, S.G. Oei // Engineering in medicine and biology society. – 2014. – P.2817-2820.
267. Wiescholleck, V. Antagonism of D₁/D₅ receptors prevents long-term depression (LTD) and learning-facilitated LTD at the perforant path-dentate gyrus synapse in freely behaving rats. / V. Wiescholleck, D. Manahan-Vaughan // Hippocampus. – 2014. – V.24, №12. – P.1615-2162.
268. Wolf-Dieter, H. Brain Receptor Imaging / H. Wolf-Dieter, K. Herholz // J. Nucl. Med. – 2006. – V.47, №2. – P.302-312.
269. Yoon, J.H. Mechanism of decrease in heart rate by peripheral dopaminergic D₂-receptors / J.H. Yoon, C.M. Ko, Y.S. Ahn et al. // Yonsei. Med. J. – 1994. – V.35, №4. – P.411-419.
270. Yoshioka, M. Effect of conditioned fear stress on dopamine release in the rat prefrontal cortex / M. Yoshioka, M. Matsumoto, H. Togashi, H. Saito // Neurosci. Lett. – 1996. – V.209, №3. – P.201-203.
271. Zhang-Jing, S. Effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on heart rate variability in conscious rats / S. Zhang-Jing, C. Ming, L. Ying-Cai // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2020. – V.47, №1. – P.60-66.