

На основании результатов испытаний можно заключить, что образцы фанеры соответствуют требованиям ГОСТа по пределу прочности, составляющему 1,5 МПа. Применение активного наполнителя на основе кремнегеля позволяет вводить его в смолу в значительно большем количестве по сравнению с традиционным наполнителем – каолином. Это будет способствовать снижению себестоимости фанеры и даст определенный экономический эффект. Кроме того, утилизация кремнегеля дает экологический эффект, поскольку предотвращает загрязнение окружаю-

щей среды соединениями фтора и алюминия, имеющимися в качестве примесей в кремнегеле.

Библиографический список

1. Кондратьев В.П., Кондратенко В.И. Синтетические клеи для древесных материалов. – М.: Научный мир, 2004. – 520с.
2. Леонович А.А. Физико-химические основы образования древесных глит. – СПб.: Химиздат, 2003. – 190с.
3. Каратаев С.Г., Чубов А.Б., Ермолаев Б.В. // Деревообрабатывающая промышленность. – 1991. – №7. – С. 7–8.

УДК 591.1 + 615.1

Сидоров Александр Вячеславович

канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии
Ярославской государственной медицинской академии,

Григорьева Мария Валерьевна

канд. биол. наук, ассистент кафедры нормальной физиологии с биофизикой
Ярославской государственной медицинской академии,

Кузьмин Федор Андреевич

ассистент кафедры медико-биологических дисциплин
Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова,

Фатеева Ксения Михайловна

аспирант кафедры фармакологии Ярославской государственной медицинской академии

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАВШИХ ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Исследовано действие ингибиторов АПФ (каптоприла и периндоприла) и блокаторов кальциевых каналов (нифедипина и циннаризина) на вариабельность сердечного ритма при длительном применении у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обнаружено, что в условиях ХСН, воспроизведенной посредством создания олеоторакса и протекавшей с относительным преобладанием тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы и брадикардией, ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов способствовали повышению роли симпатических влияний в регуляции сердечного ритма. Периндоприл и нифедипин, кроме того, несколько увеличивали тонус парасимпатического отдела автономной нервной системы.

Ключевые слова: *Вариабельность сердечного ритма, автономная нервная система, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, кратковременный иммобилизационный стресс, хроническая сердечная недостаточность.*

Среди широко используемых в настоящее время в клинической практике современных неинвазивных методов оценки состояния системы кровообращения является метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1; 18–22]. В его показателях находит отражение не только тонус парасимпатического и симпатического отделов автономной нервной системы (АНС), но и активность высших подкорковых, а также гуморальных механизмов

регуляции [1–3]. Метод анализа ВСР приобрел особое значение для оценки состояния и прогноза пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так как в патогенезе большинства из них (хронической сердечной недостаточности, ХСН, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и пр.) ключевую роль играет нейрогормональный дисбаланс [8; 15]. Для лечения заболеваний системы кровообращения используется широкий арсенал лекарственных

средств, которые напрямую или опосредованно модулируют активность нейрогуморальных систем: α - и β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II и альдостерону, антагонисты кальция и пр. [7; 8; 15; 17].

В предыдущих работах мы исследовали влияние бета-адреноблокаторов на сердечный ритм у крыс, находящихся в различных состояниях: наркоз, иммобилизационный стресс, а также при хронической сердечной недостаточности [12–14].

Целью данной работы явилось изучение особенностей ВСП у крыс с экспериментальной ХСН, длительно получавших ингибиторы АПФ и блокаторы медленных кальциевых каналов различных подклассов.

Материал и методы исследования

Все эксперименты проведены на взрослых беспородных крысах самца массой 180–210 г. ХСН у животных моделировали путем функциональной перегрузки сердца [16]. Для этого под гексеналовым наркозом (100 мг/кг веса внутривенно) по методике Н.Н. Пятницкого и Ю.А. Блинкова в нашей модификации [16] путем двукратного введения силиконового масла в плевральную полость: вначале по 1,5 мл масла на 100 г веса крысы и через 30 дней еще по 1,0 мл/100 г веса в каждую плевральную полость животного. Через 20–40 дней от начала эксперимента у крыс отмечались одышка, цианоз мордочки и лап. При усугублении тяжести ХСН (второе введение масла) выраженность одышки и цианоза увеличивалась, животные становились гиподинамичными, часто принимали ортостатическое положение (ставили передние лапки на край кормушки), наблюдались признаки задержки жидкости в организме (отечность мордочки, особенно верхней губы, лап). При морфологическом исследовании отмечались гипертрофия кардиомиоцитов обоих желудочков, увеличение размеров клеточных ядер, а также гипертрофия и гиперплазия волокнистых структур стромы. В легких на фоне венозного полнокровия выявлялись признаки гипертонии малого круга кровообращения. В печени наблюдалась картина венозного полнокровия и жировой дистрофии гепатоцитов периферической части долек, что свидетельствует о наличии хронической недостаточности правого желудочка [11].

Крыс с ХСН разделили на 5 групп. Животным контрольной группы ($n=30$) с 31 по 100 день экс-

перимента ежедневно внутривенно вводили 1 мл физраствора; крысам опытных групп аналогичным образом вводили препараты в суточных дозах: ингибиторы АПФ – каптоприл 6,3 мг/кг ($n=15$) и периндоприл 0,3 мг/кг ($n=15$), блокаторы кальциевых каналов – нифедипин 6,8 мг/кг ($n=15$) и циннаризин 12,6 мг/кг ($n=15$). При расчете доз препаратов для крыс учитывали коэффициент пересчета 5,9 [6]. Кроме того, имелась группа интактных крыс ($n=15$).

Выбранные для исследования препараты представляют различные классы ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов. Каптоприл является лекарством, а периндоприл – пролекарством, из которого в печени образуется активный метаболит периндоприлат, оказывающий фармакологический эффект. Нифедипин относится к дигидропиридинам и, в основном, блокирует медленные кальциевые каналы гладких мышц сосудов, а циннаризин является производным дифенилпиперазина и избирательно действует на артерии головного мозга [9; 17].

По окончании указанного периода регистрировали ЭКГ у бодрствующих иммобилизованных животных. Возраст всех животных на момент исследования был одинаковым. Для регистрации ЭКГ использовали двухканальную электрофизиологическую установку (г. Санкт-Петербург) связанную через АЦП (L-CARD E-440, г. Москва) с компьютером IBM PC «Pentium II». Частота дискретизации – 4,0 кГц. ЭКГ записывали во II стандартном отведении в течение 4-х минут в программе L-GRAPH, поставляемой вместе с АЦП. Просмотр ЭКГ и первичную обработку ее проводили с помощью программы RRMATCH, а окончательный расчет показателей ВСП и их графическое отображение в программе CRGraph [12].

При изучении ВСП использовались показатели временного анализа: Mn и Mx – минимальная и максимальная длительности всех интервалов R-R (мс), $RRNN$ – средняя длительность всех интервалов R-R (мс), ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин), $SDNN$ – стандартное отклонение нормальных RR интервалов (мс), CV – коэффициент вариации (%), $RMSSD$ – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR (мс); геометрического анализа: $MxDMn$ – вариационный размах (мс), Mo – мода (мс), AMo – амплитуда моды (%), SI – стресс индекс (усл.ед.), $EII Sq$ – площадь скаттерограммы (мс²), $EII As$ – соотноше-

Таблица

Влияние длительного применения ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов на показатели ВСР у крыс с экспериментальной ХСН (M±m)

Показатель	Интактные	ХСН	Каптоприл	Периндоприл	Нифедипин	Целекоксиб
Mln (мс)	118,3±0,96	125,6±1,72***	123,2±2,60*	127,3±3,28**	117,4±1,13***	116,0±1,65***
Mlx (мс)	133,5±1,32	139,2±2,19*	134,0±3,34	135,3±2,91	133,4±2,59	132,7±2,52
RRN (мс)	125,2±1,04	131,2±1,60**	127,8±3,55	131,0±3,09	124,7±1,33**	123,9±1,63**
УСС (ур/мин)	480±3,9	459±5,4**	472±6,8	459±6,5*	482±5,2**	485±6,4**
SDNN (мс)	2,26±0,196	1,98±0,167	1,47±0,091***	1,17±0,054***	1,84±0,235	2,02±0,342**
CV (%)	1,80±0,148	1,50±0,115	1,16±0,083***	0,89±0,050***	1,47±0,180	1,62±0,254
RMSD (мс)	1,84±0,119	1,63±0,096	1,54±0,165	1,19±0,097***	2,02±0,307**	2,07±0,242**
MxDMln (мс)	14,8±0,98	13,9±1,17	11,3±0,99	8,7±0,67***	16,0±2,60***	16,2±2,26***
Mb (мс)	125,2±1,04	131,1±1,59**	128,3±3,57	131,7±5,53	124,6±1,36**	123,9±1,36**
AMB (%)	39,5±1,99	46,2±1,84*	57,5±5,97***	55,9±1,85**	46,3±2,59**	48,4±4,83*
SI (усл. ед.)	13484±1360	15944±1741	20762±3006*	24719±1728*	15565±3303	15733±3019
ELSQ (мс ²)	117,5±17,06	87,7±10,90	54,5±7,30**	33,2±2,12***	100,0±17,45***	111,5±19,62***
ELAS (%)	52,1±3,21	51,9±3,45	63,2±4,12	60,6±4,18	63,5±4,83	67,6±5,89**
LF (мс ²)	0,87±0,181	0,52±0,111	0,33±0,091*	0,15±0,077**	0,30±0,175	0,72±0,162**
HF (мс ²)	0,38±0,055	0,28±0,031	0,21±0,053	0,13±0,010***	0,41±0,080**	0,40±0,082**
TF (мс ²)	1,25±0,222	0,80±0,129	0,54±0,077**	0,28±0,072***	0,91±0,274*	1,12±0,228**
LF (%)	59,4±2,71	58,7±3,18	58,7±9,95	46,6±1,35	53,7±4,39	53,6±5,40
HF (%)	40,6±2,71	41,3±3,18	41,3±9,95	53,4±1,35	46,3±4,39	46,4±5,40
LF/HF (усл. ед.)	2,15±0,341	1,91±0,249	2,37±0,467	1,10±0,328**	1,30±0,169**	1,58±0,404

Примечание: *** – p<0,001, ** – p<0,01, * – p<0,05 – по сравнению с интактными, ^^^ – p<0,001, ^^ – p<0,01, ^ – p<0,05 – по сравнению с ХСН, +++ – p<0,001, ++ – p<0,01, + – p<0,05 – по сравнению с каптоприлом, ### – p<0,001, ## – p<0,01, # – p<0,05 – по сравнению с периндоприлом.

ние ширины к длине скаттерограммы (%); спектрального анализа: LF – мощность волн низкой частоты (m^2), HF – мощность волн высокой частоты (m^2), TP – общая мощность спектра (m^2), LF% – относительное значение мощности волн низкой частоты, HF% – относительное значение мощности волн высокой частоты и LF/HF – индекс вагосимпатического баланса (усл. ед.) [1; 2]. При расчете геометрических показателей шаг гистограммы составлял 2 мс. Диапазон LF составлял 0,02–0,75, а HF – 0,75–3,0 Гц [12].

Статистический анализ выполнен в программе «Statistica 6.0». В случае нормального распределения для оценки достоверности отличий применяли t критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального – непараметрический критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$ (средняя величина и ее стандартная ошибка).

Результаты исследования и их обсуждение

Животные с ХСН отличались от интактных по целому ряду изучаемых показателей ВСР (см. табл.). Такие показатели как M_p , M_x и RRNN у крыс с ХСН были статистически значимо выше, чем у интактных животных соответственно на 6,2%, 4,3% и 4,8%. ЧСС уменьшалась на 4,4% ($p < 0,01$). Значения M_o и A_{Mo} на фоне ХСН были достоверно выше, чем у интактных крыс соответственно на 4,7% и 17,0%. Кроме того, в условиях изучаемой патологии отмечалось изменение величины остальных показателей ВСР, особенно таких, как EllSq, мощности LF, HF и TP, которые уменьшились соответственно в 1,3, 1,7, 1,4 и 1,6 раза. Однако уровни статистической значимости указанные изменения не достигали. Полученные результаты свидетельствуют о возрастании на фоне ХСН тонуса парасимпатического отдела АНС, что, в большой степени, связано с самой методикой воспроизведения экспериментальной патологии – сдавлением сердца маслом извне. Хотя у человека ХСН чаще сопровождается развитием тахикардии, однако в ряде случаев (гидроторакс, гидроперикард, блокады сердца и т.д.) возможно возникновение стойкой брадикардии [10; 19].

Все исследуемые вещества примерно в одинаковой степени оказывали положительное влияние на проявления экспериментальной ХСН: у животных уменьшалась степень одышки, исче-

зали цианоз и отечность, хотя динамика параметров ВСР была не столь однозначна.

Каптоприл и периндоприл вызывали, в целом, сходные изменения показателей ВСР. Так, A_{Mo} на фоне обоих ингибиторов АПФ возрастала, в среднем на 22,8% относительно контроля (таблица), так что ее величина становилась на 43,6% выше, чем у интактных крыс ($p < 0,01$). В свою очередь, CV на фоне каптоприла снижался на 22,7% по отношению к контролю ($p < 0,05$) а под действием периндоприла – на 60,7% ($p < 0,001$); величина EllSq уменьшалась соответственно на 37,9% ($p < 0,05$) и 62,1% ($p < 0,001$). При этом CV становился на 35,6–50,6%, а EllSq – на 53,6–71,7% значительно меньшими в сравнении с интактной группой. К тому же, на фоне каптоприла и периндоприла отмечалось значимое увеличение SI соответственно на 54,0 и 83,3%, а также уменьшение SDNN на 35,0 и 48,2% по отношению к интактным (периндоприл, кроме того, снижал SDNN по отношению к контролю на 40,9%, $p < 0,05$). Величина M_p под влиянием обоих ингибиторов АПФ существенных изменений не претерпевала, оставаясь, как и в контрольной группе, в среднем на 5,9% более высокой, чем у интактных крыс ($p < 0,05$). Заметим, что на фоне ингибиторов АПФ нивелировалось различие с интактными животными в величине M_x , RRNN и M_o , имевшее место у контрольных крыс с ХСН без лечения.

Вместе с тем, в действии ингибиторов АПФ выявлялся ряд отличий. Так, на фоне каптоприла нивелировалась разница в ЧСС с группой интактных крыс, в то время как периндоприл не оказывал существенного влияния на данный показатель, и ЧСС, как и в контроле, оставалась на 4,4% меньше, чем у интактных крыс ($p < 0,05$). Периндоприл в большей степени, чем каптоприл, способствовал снижению SDNN, CV и EllSq, так что величина данных показателей на фоне периндоприла была соответственно на 20,4, 23,3 и 39,1% меньше, чем под влиянием каптоприла ($p < 0,05$ во всех случаях). На показатели RMSSD и M_xDM_n периндоприл действовал также более выражено, что приводило к достижению значимой разницы в величине данных показателей с интактной группой: RMSSD уменьшился на 35,3%, а M_xDM_n – на 41,2% ($p < 0,001$). Снижение величины M_xDM_n на фоне периндоприла было значимым также по отношению к контролю на 37,4% ($p < 0,001$).

Наконец, существенные отличия в действии изучаемых ингибиторов АПФ продемонстриро-

вали результаты спектрального анализа ВСР. На фоне каптоприла отмечалось снижение общей мощности спектра ТР на 56,8% относительно интактных ($p < 0,01$), которое происходило, в основном, за счет низкочастотной составляющей LF, уменьшавшейся на 62,1% ($p < 0,05$). Это способствовало увеличению, хотя и незначительному, индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) на 10,2%. Вместе с тем, спектральные характеристики ВСР под влиянием каптоприла по сравнению с контролем значимо не изменялись, и наблюдалась лишь тенденция к снижению общей мощности спектра и абсолютной мощности низкочастотных колебаний, что несколько увеличило индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) на 24,1% ($p > 0,05$).

При длительном применении периндоприла общая мощность спектра снижалась более выражено, чем при введении каптоприла и в итоге становилась меньше на 77,6%, чем у интактных ($p < 0,001$), на 65,0% – по отношению к контролю ($p < 0,01$) и на 48,1% в сравнении с группой каптоприла ($p < 0,05$). При этом происходило значимое уменьшение мощности как низкочастотной, так и высокочастотной составляющих спектра соответственно на 71,2 и 53,6% по отношению к контролю, а также на 82,8 и 65,8% в сравнении с интактными животными. В итоге, индекс LF/HF уменьшился на 53,6% по отношению к контролю и на 48,8% в сравнении с интактными ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Оценивая результаты временного, геометрического и спектрального анализов ВСР в совокупности можно сделать вывод о том, что ингибиторы АПФ уменьшали общую вариабельность ритма и усиливали влияние центральных механизмов его регуляции. При этом каптоприл способствовал некоторому увеличению тонуса симпатико-адреналовой системы. Трактовать однозначно суммарный эффект периндоприла, опираясь на традиционные представления кардиоритмографии, затруднительно. Хотя его влияние и не отражалось, собственно, на ЧСС, но по изменениям остальных показателей временного и геометрического анализов можно судить о некотором повышении активности симпатического отдела АНС. Спектральный же анализ свидетельствует о том, что под действием периндоприла, наряду со снижением общей мощности спектра, происходило уменьшение индекса LF/HF за счет более значительного падения мощности низ-

кочастотных колебаний. Данный факт указывает на повышение тонуса парасимпатического отдела АНС [1; 2]. Такое же разнонаправленное изменение показателей временного и геометрического анализов по отношению к спектральному было продемонстрировано нами и при изучении влияния бета-адреноблокаторов на ВСР у стрессированных животных [12–14]. Это лишний раз свидетельствует в пользу высказывания ряда авторов [3; 18] о том, что в показателе мощности LF, кроме симпатических, находят свое отражение и другие нейрогуморальные регуляторные механизмы, в т.ч. вагусное влияние, активность вазомоторного центра и пр.

Блокаторы кальциевых каналов нифедипин и циннаризин оказали, в целом, сходное влияние на показатели ВСР. На фоне обоих препаратов ЧСС возрастала соответственно на 5,0 и 5,7% относительно контроля ($p < 0,05$) до уровня у интактных животных. Кроме того, отмечалось статистически значимое уменьшение величины таких показателей, как Mn, RRNN и Mo соответственно в среднем на 7,1, 5,3 и 5,2% по отношению к контролю вплоть до их нормализации (в сравнении с интактной группой). Циннаризин, к тому же, способствовал возрастанию RMSSD и EIIAs соответственно на 25,5 и 30,0% по отношению к контролю ($p < 0,05$). Значение AMo оставалось выше, чем у интактных крыс в среднем на 20,0% ($p < 0,05$). Изменение частотных характеристик спектра на фоне блокаторов кальциевых каналов носило характер тенденции. Тем не менее, индекс LF/HF при действии нифедипина снижался на 39,5% по отношению к интактной группе.

Описанные изменения параметров ВСР на фоне блокаторов кальциевых каналов можно трактовать как незначительное повышение тонуса симпатического отдела АНС под влиянием циннаризина и небольшое возрастание общего тонуса АНС за счет активации её симпатического и парасимпатического отделов при применении нифедипина.

Сравнивая эффекты препаратов, относящихся к разным классам, следует отметить, что на фоне блокаторов кальциевых каналов, так же, как и при введении ингибиторов АПФ, нивелировалась разница с интактными животными по величине Mx. Однако в действии исследуемых групп и отдельных препаратов выявлялся также ряд отличий. В частности, применение антагонистов кальция приводило к устранению различий с груп-

пой интактных крыс в значениях показателей CV и EHSq, чего не отмечалось при действии ингибиторов АПФ. Напротив, величина стресс-индекса (SI) и АМо не подвергалась существенным изменениям при использовании блокаторов кальциевых каналов, в то время как на фоне ингибиторов АПФ наблюдался рост этих показателей по отношению к контрольной группе. Отметим также, что при введении блокаторов кальциевых каналов величина Mп была значимо меньше, чем при применении ингибиторов АПФ на 5,7–7,8%. Кроме того, значения RRNN и Мо на фоне нифедипина и циннаризина были в среднем на 5,1 и 5,7% соответственно меньше, а ЧСС, RMSSD и MxDMп – на 5,3, 71,8 и 85,1% соответственно больше, чем в группе периндоприла. Величина АМо при применении нифедипина была на 19,5% меньше, чем в группе каптоприла ($p < 0,05$).

Между ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов выявлялись, кроме того, различия в отношении частотных характеристик спектра. Так, по общей мощности спектра нифедипин превосходил периндоприл в 3,3 раза ($p < 0,05$), а циннаризин – оба ингибитора АПФ: каптоприл – в 2,1 раза ($p < 0,05$) и периндоприл – в 4,0 раза ($p < 0,01$). Мощность LF-компонента на фоне циннаризина была в 2,2 и 4,8 раза значимо выше, чем при введении каптоприла и периндоприла соответственно. В свою очередь, мощность HF-составляющей спектра при применении блокаторов кальциевых каналов была выше, чем на фоне каптоприла в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$), а периндоприла – в 3,1 раза ($p < 0,01$). Кроме того, индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF в группе нифедипина был меньше, чем при действии каптоприла на 45,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, в условиях экспериментальной ХСН, протекавшей с активацией парасимпатического отдела АНС, ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов действовали на различные показатели ВСР неоднозначно. Так или иначе, исследуемые препараты повышали активность симпатико-адреналовых влияний, способствуя тем самым восстановлению баланса в системе автономной регуляции сердца. При этом на фоне периндоприла и, в меньшей степени, нифедипина активация симпатико-адреналовой системы была выражена в меньшей степени, и выявлялись признаки усиления вагусных влияний.

Активация симпатико-адреналовой системы при применении короткодействующих форм ни-

федипина, как считается [5; 17; 23], имеет рефлекторный генез и связана с системным вазодилатирующим эффектом препарата. Обнаруженное в настоящем исследовании практически идентичное нифедипину влияние на ВСР циннаризина, селективно действующего на артерии головного мозга и не имеющего выраженного системного вазодилатирующего эффекта [9], требует дальнейшего изучения. Можно предположить, что эффекты вазоселективных блокаторов кальциевых каналов на сердечный ритм, опосредуются не только рефлекторными механизмами.

Как известно, при развитии ХСН в исходе различных заболеваний сердечнососудистой системы у человека наиболее часто отмечается активация симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, а также других нейрогормональных систем, опосредующих вазоконстрикцию, тахикардию, задержку жидкости и натрия в организме [4; 7]. Противодействующие гиперактивации данных систем нейрогормональные модуляторы, в т.ч. ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и пр., оказывают благоприятное влияние на течение и прогноз ХСН [8]. Выявленная симпатико-адреналовая активация при применении ингибиторов АПФ в условиях ХСН, протекавшей с относительной парасимпатикотонией и брадикардией и, таким образом, нетипичная для данных препаратов нейрогормональная модуляция, требует уточнения.

Библиографический список

1. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине // Физиология человека. – 2002. – Т. 28. – №2. – С. 70–82.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ ВСР при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65–87.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 225 с.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция). – М.: ООО «Инсайт полиграфик», 2002. – 86 с.
5. Галевич А.С. Применение антагонистов кальция в кардиологии // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9. – №11. – С. 49–52.

6. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – №7. – С. 10–15.
7. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // Consilium medicum. – 1999. – Т. 1. – №3. – С. 109–146.
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т. 11. – №1 (57). – С. 3–62.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2002. – 926 с.
10. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит., 2004. – Т. 8. – 432 с.
11. Румянцева Т.А., Фатеев М.М., Федоров В.Н. и др. Морфологические доказательства наличия хронической сердечной недостаточности, индуцированной у крыс методом дробного дозированного олеоторакса // Вестник Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского. – 2009. – №5. – С. 123–127.
12. Сальников Е.В., Фатеев М.М., Сидоров А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма у бодрствующих и наркотизированных крыс при воздействии β-адреноблокаторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144. – №10. – С. 372–375.
13. Сальников Е.В., Сидоров А.В., Ноздрачев А.Д., Фатеев М.М. Вариабельность сердечного ритма у крыс, находящихся в различных состояниях // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 3. – 2008. – Вып. 4. – С. 137–142.
14. Сальников Е.В., Фатеев М.М., Федоров В.Н., Сидоров А.В. Влияние кардиоселективности и внутренней симпатомиметической активности в реализации эффектов бета-адреноблокаторов на вариабельность сердечного ритма бодрствующих и наркотизированных крыс // Вестник ВолГМУ. – 2009. – Вып. 2 (30). – С. 52–55.
15. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. – М.: Литтера, 2007. – 352 с.
16. Федоров В.Н., Ноздрачев А.Д., Сальников Е.В. и др. Динамическая модель тотальной хронической сердечной недостаточности у крыс // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 3. – 2006. – Вып. 2. – С. 103–107.
17. Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Раков А.А., Лисенкова Л.А. Сердечно-сосудистые средства: от клинической практики к доказательной медицине. – Ярославль: Рамдер, 2003. – 238 с.
18. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P. et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 14. – P. 1139–1148.
19. Gilliam F.R., Kaplan F.J., Black J. et al. Changes in heart rate variability, quality of life, and activity in cardiac resynchronization therapy patients: results of the HF-HRV registry // J. Compilation. – 2007. – Vol. 30. – №1. – P. 56–64.
20. Harada K., Nomura M., Nishikado A. et al. Clinical efficacy of efonidipine hydrochloride, a T-type calcium channel inhibitor, on sympathetic activities – examination using spectral analysis of heart rate/blood pressure variabilities and ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy // Circulation J. – 2003. – Vol. 67. – №2. – P. 139–145.
21. Kishi T., Hirooka Y., Konno S., Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension // Clinical and Experimental Hypertension. – 2009. – Vol. 31. – №3. – P. 241–249.
22. Petretta M., Canonico V., Madrid A. et al. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – №5. – P. 707–713.
23. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.