

ИНВАЗИВНЫЕ И НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR В МОДЕЛИ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ)

Кузьменко Н.В.^{1,2}, Плисс М. Г.^{1,2}, Цырлин В.А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.2016
и принята к печати 30.03.16.

Резюме

Измерение артериального давления, межсистолического интервала и артериального барорецепторного рефлекса является базовой процедурой при изучении экспериментальной гипертензии. **Цель работы** заключалась в сравнении результатов измерения параметров гемодинамики, полученных в результате инвазивных (наркоз и бодрствование) и неинвазивных (бодрствование) способов у крыс линии Wistar до и после развития реноваскулярной гипертензии. **Материалы и методы.** В наших экспериментах была использована модель реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». В ходе инвазивных измерений (под наркозом (пентобарбитал натрия) и в состоянии бодрствования), регистрировались среднее артериальное давление, межсистолический интервал и артериальный барорецепторный рефлекс. Прямые измерения проводились до и через 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию. В течение всех 8 недель наблюдений 1 раз в неделю на хвосте проводилась регистрация систолического артериального давления и межсистолического интервала (с проведением спектрального анализа вариабельности сердечного ритма). **Результаты.** Результаты инвазивных и неинвазивных измерений не противоречили друг другу. При этом корректный вывод о состоянии артериального барорецепторного рефлекса можно сделать только с помощью прямого измерения на бодрствующем животном, в то время как динамику развития реноваскулярной гипертензии можно наблюдать только с помощью неинвазивного хвостового метода. **Выводы.** По результатам нашей работы можно сделать вывод, что инвазивные и неинвазивные методики регистрации параметров гемодинамики являются взаимодополняющими в исследованиях экспериментальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальное давление, межсистолический интервал, вариабельность сердечного ритма, артериальный барорецепторный рефлекс

Для цитирования: Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Инвазивные и неинвазивные методы регистрации параметров гемодинамики у крыс линии Wistar в модели реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим). Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 61–69.

////////////////////////////////////
**INVASIVE AND NON-INVASIVE METHODS
OF HEMODYNAMIC PARAMETERS
REGISTRATION IN WISTAR RATS IN
RENOVASKULAR HYPERTENSION MODEL
(2 KIDNEY, 1 CLIP)**

Kuzmenko N. V.^{1,2}, **Pliss M. G.**^{1,2}, **Tsyrlin V. A.**^{1,2}

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Kuzmenko,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 14 March 2016; accepted 30 March
2016.

////////////////////////////////////
Abstract

Measurement of blood pressure, beat to beat interval and arterial baroreceptor reflex is a basic procedure in studies of experimental hypertension. **Objective.** The purpose of this work was to compare the results of the hemodynamics parameters derived from invasive (anaesthesia and wake) and non-invasive (wake) measurements in Wistar rats before and after development of renovascular hypertension. **Design and methods.** In our experiments we used renovascular hypertension model 2 kidneys, 1 clip. During invasive measurements (anesthetized (pentobarbital sodium) and waking state) mean arterial pressure, beat to beat interval and arterial baroreceptor reflex were recorded. Direct measurements were made before and 8 weeks after placing the clamp on the left renal artery. On the tail registration of systolic blood pressure and beat to beat interval (with spectral analysis of heart rate variability) was carried out for all 8 weeks of observation 1 times per week. **Results.** The results of the invasive and non-invasive measurements did not contradict each other. Herewith the correct conclusion about the state of the arterial baroreceptor reflex can be done only through direct measurement in wake animal. While the dynamics of renovascular hypertension development can be observed only using non-invasive tail method. **Conclusions.** Based on the results of our work, we have concluded that the invasive and non-invasive hemodynamic parameters registration methods complement each other in studies of experimental hypertension.

Key words: blood pressure, beat to beat interval, heart rate variability, arterial baroreceptor reflex, renovascular hypertension

*For citation: Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Invasive and non-invasive methods of hemodynamic parameters registration in Wistar rats in renovaskular hypertension model (2 kidney, 1 clip). *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2016; 3 (2): 61–69*

Введение

Измерение основных параметров гемодинамики — артериального давления (АД) и межсистолического интервала (МСИ) — является базовой процедурой для биомедицинских исследований на крысах. Сегодня широко используются три основных метода регистрации этих параметров: неинвазивное измерение на хвостовой артерии при помощи хвостовой

манжетки, инвазивное прямое измерение с использованием внутриаартериального катетера, а также радиотелеметрический метод. При регистрации параметров двумя первыми методами не удается избежать контакта животного и экспериментатора, что оказывает влияние на получаемые этими методами результаты. Радиотелеметрический метод требует прямого проникновения катетера от телеме-

трического датчика в крупную артерию животного, но исключает контакт крысы и экспериментатора в момент регистрации данных. Это делает радиотелеметрию наиболее точным методом, однако он требует дорогого специального оборудования, программного обеспечения и расходных материалов [1, 2]. Поэтому в России чаще всего используются два первых метода, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки.

Метод прямой регистрации АД при помощи внутриартериального катетера является «золотым стандартом», поскольку дает достаточно точные значения. При этом одновременное использование внутривенного катетера позволяет производить измерения не только АД и МСИ, но и артериального барорецепторного рефлекса (БР) с помощью болюсного введения мезатона либо нитропруссид натрия [3, 4]. БР — один из основных механизмов регуляции уровня АД, оказывает свое тормозное влияние через сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Измерение БР позволяет исследователю спрогнозировать развитие гипертензии при возмущающих влияниях на уровень АД (эмоциональный стресс, высокосолевая диета, стеноз почечной артерии и т.д.), а также исследовать состояние барорецепторной регуляции при введении различных препаратов и при различных патологических состояниях организма.

В тоже время прямая регистрация имеет свои недостатки — хирургическое вмешательство, тромбоз катетеров, определенные сложности измерения на бодрствующем животном. Использование наркоза облегчает данную методику. Однако многочисленные эксперименты демонстрируют влияние наркотических препаратов на параметры гемодинамики [5–7].

Метод неинвазивной регистрации АД на хвосте широко используется в экспериментах на крысах. Главное достоинство данного метода — отсутствие хирургических вмешательств, что дает возможность многократных измерений на одном животном. Регистрация на хвосте позволяет проводить запись МСИ, а также анализировать спектр variability выбранных временных отрезков записи МСИ. Основным недостатком этого метода — невозможность регистрации АД во времени, что не позволяет проанализировать variability АД. Есть возможность при помощи хвостовой манжетки одномоментно измерить только систолическое артериальное давление. Это исключает тестирование БР с помощью данного метода.

С 1996 года в соответствии с рекомендациями American Heart Association при анализе состояния вегетативной нервной системы используются ма-

тематические методы анализа спектра variability сердечного ритма, позволяющие косвенно оценить симпато-вагусный баланс [8]. При данном методе анализа низкие частоты спектра связывают с симпатической активностью, а высокие частоты — с парасимпатической.

Известно, что сигналы от каротидных барорецепторов проводятся по нервам Геринга к языкоглоточному нерву (IX пара черепно-мозговых нервов) в верхней части шеи, а затем по пучку одиночного тракта в медуллярную часть ствола мозга. Сигналы от аортальных барорецепторов, расположенных в дуге аорты, передаются по волокнам блуждающего нерва (X пара черепно-мозговых нервов) к пучку одиночного тракта продолговатого мозга [9]. Активность БР определяет тонус блуждающего нерва. Можно предположить, что изменения величины БР будут вызывать изменения в variability сердечного ритма, в частности, в высокочастотной области, связанной с активностью парасимпатической нервной системы.

Цель работы заключалась в сравнении параметров гемодинамики, полученных с использованием инвазивных (наркоз и бодрствование) и неинвазивных (бодрствование) измерений у крыс линии Wistar до и после развития реноваскулярной гипертензии.

Материалы и методы

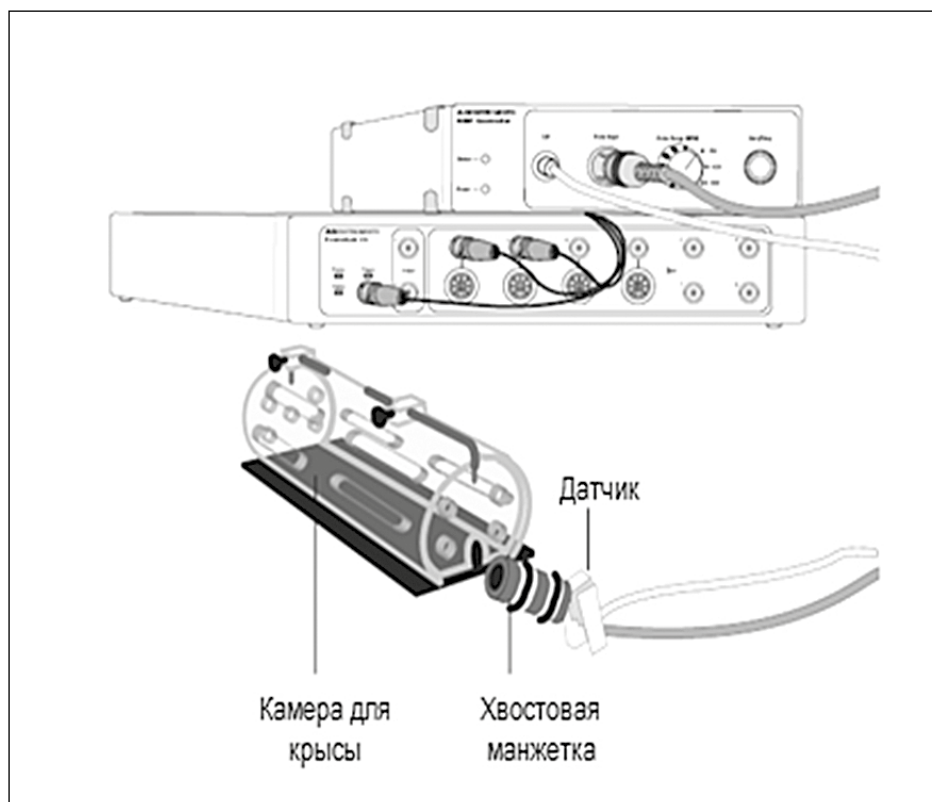
Общие положения и протокол экспериментов

Работа была проведена на 9 лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 200–300 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом Центра, было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Модель реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим»

Исследование реноваскулярной гипертензии проводилось на модели «2 почки, 1 зажим». Операция по установке зажима калибра 0,30 мм (Kent Scientific Corporation) на левую почечную артерию проводилась по стандартной методике [10]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривентрально и ингаляция эфира) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, затем на нее ставился зажим, рана обрабатывалась порошком бициллина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась.

**Рисунок 1. Установка для измерения артериального давления на хвосте крысы.
Производитель — ADInstruments Pty Ltd.**



Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики

Перед началом регистрации параметров при помощи хвостового метода в целях минимизации стресса животных проводилось приучение крыс к условиям эксперимента. Бодрствующее животное помещалось в специальную камеру, на хвосте фиксировалась манжетка, и в таком состоянии крыса проводила приблизительно 15 минут каждый день в течение недели.

Контроль за развитием гипертензии у бодрствующих животных проходил каждую неделю в течение двух месяцев с использованием компьютерной программы Chart на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd., США), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс (рис. 1, 2). Данная система позволяет регистрировать систолическое артериальное давление (АДсист) на хвостовой артерии бодрствующей крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ variability ритма. Во время каждой регистрации параметры измерялись по 5–6 раз, а затем рассчитывались их средние арифметические значения.

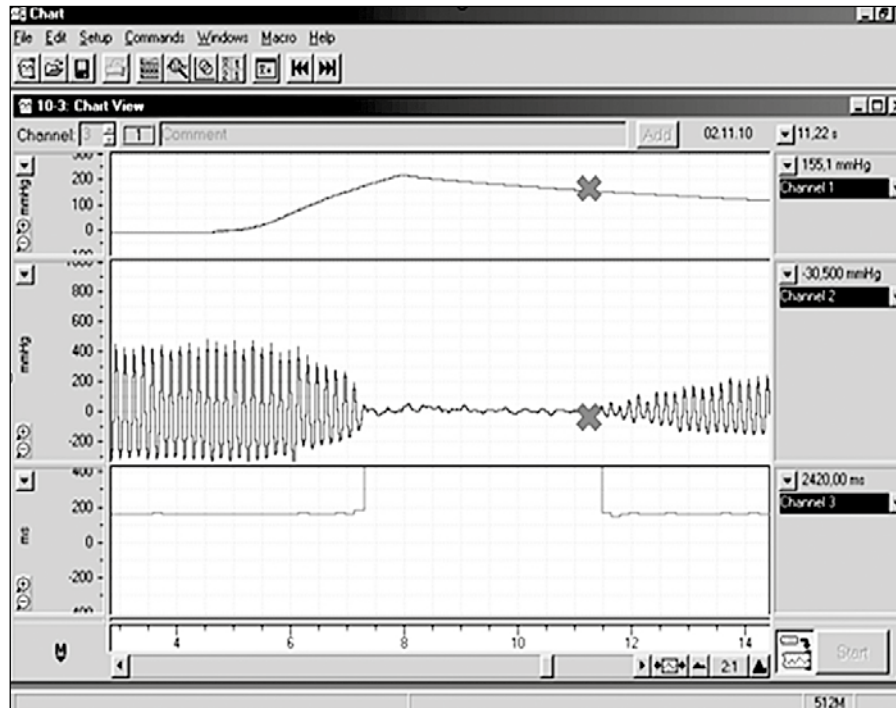
Для оценки динамики изменений регуляции сердечно-сосудистой системы по ходу развития ре-

новаскулярной гипертензии с помощью программы Chart проводился спектральный анализ ритма. С помощью математических методов, принятых Европейским Обществом Кардиологии и Североамериканским Обществом Электростимуляции и Электрофизиологии (American Heart Association, 1996), проводился расчет в $ms^2/Гц$ низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер симпатической модуляции, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную активность. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Инвазивная регистрация параметров гемодинамики

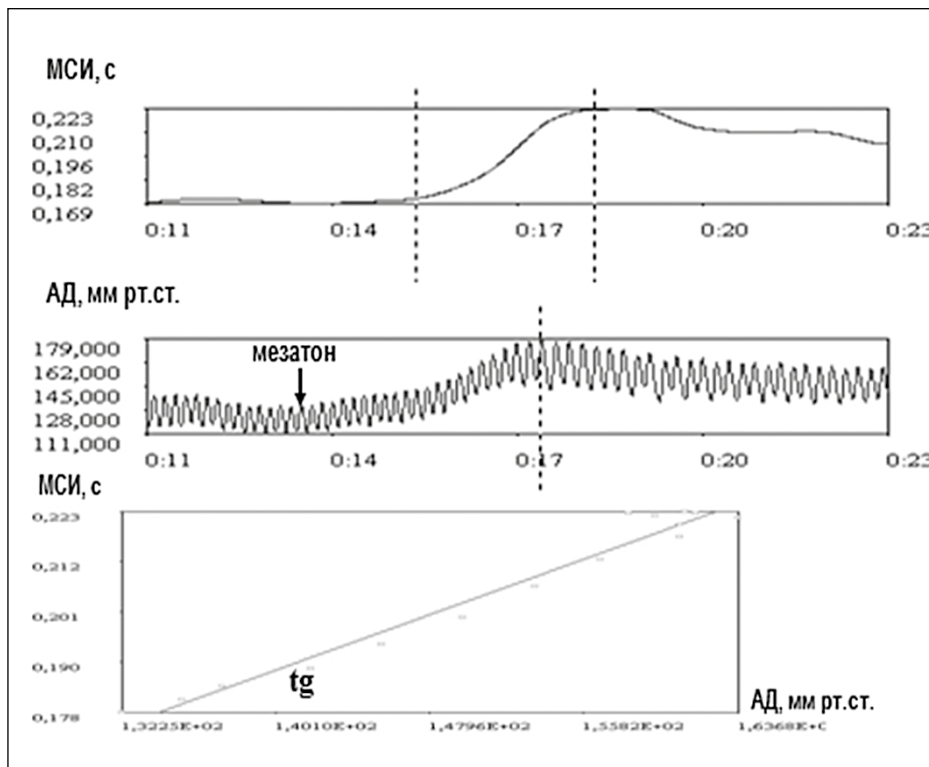
Перед постановкой зажима, а также через 8 недель после постановки зажима крысам в условиях наркоза (пентобарбитал натрия 10 мг/кг), а также в состоянии бодрствования проводилась прямая регистрация среднего артериального давления (АДср), МСИ и БР с использованием автоматической установки и программы Cardio plus [11]. Для этого наркотизированной крысе (пентобарбитал натрия 10 мг/кг) через продольный разрез на бедре в бедренные артерию и вену вживляли катетеры из полиэтилена высокого давления диаметром

Рисунок 2. Регистрация систолического артериального давления на хвосте крысы с помощью установки производства ADInstruments Pty Ltd., с использованием компьютерной программы Chart.



Примечание: X — момент регистрации систолического артериального давления.

Рисунок 3. Тестирование артериального барорецепторного рефлекса с помощью болюсного введения мезатона с использованием компьютерной программы «Kardio plus».



Примечание: стрелка — момент болюсного введения мезатона.

0,5–0,6 мм, заполненный раствором гепарина («Гедеон Рихтер», Венгрия) в концентрации 500 МЕ/мл. Дистальные концы катетеров проводились под кожей и выводились наружу через ранку на коже между ушами животного. Раны на бедре и между ушами обрабатывались бициллином-5 (ОАО «Синтез») и зашивались.

Тестирование артериального барорецепторного рефлекса

По ходу прямых измерений АДср и МСИ животным проводилось тестирование кардиохронотропного компонента артериального барорецепторного рефлекса (БР) путем регистрации изменения МСИ при однократном внутривенном введении мезатона в дозе 0,03–0,1 мг/кг, вызывающем кратковременное повышение АД на 30–50 мм рт. ст. (рис. 3). Величина БР измерялась в области, соответствующей линейному участку кривой, описывающей изменения МСИ при искусственном подъеме АД [3, 4]. Вычисления величины БР как коэффициента линейной регрессии между скоростями изменения МСИ и подъема АД осуществляли исходя из скоростей изменения соответствующих показателей (рис. 3). Коэффициент регрессии, представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, отражал количественное значение величины БР [12].

Статистическая обработка.

Сравнение результатов измерений, полученных различными методами проводилось с помощью оценки достоверности различий средних тенденций по критерию Стьюдента, парному тесту Уилкоксона с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel 97» (двухвыборочный t-тест). Результаты измерений представлены в виде «среднее значение ± среднее отклонение».

Результаты

Наше исследование показало, что не было существенных различий в показателях исходных значений АДср и МСИ у крыс линии Wistar, полученных в результате прямых измерений под наркозом и в результате прямых измерений в условиях бодрствования. При этом результаты неинвазивных измерений АДср и МСИ на хвосте не противоречили прямым измерениям (Табл. 1).

Через 1 неделю после наложения зажима на левую почечную артерию у крыс начинала развиваться гипертензия. Неинвазивные измерения на хвосте позволяли еженедельно контролировать изменения АДср, МСИ и симпато-вагусного баланса у бодрствующих животных. Развитие реноваскулярной гипертензии сопровождалось существенным изменением МСИ, значительным увеличением НЧ,

ВЧ, НЧ+ВЧ, а также НЧ/ВЧ, что свидетельствует об усилении активности симпатической нервной системы (табл. 1, 2).

Результаты прямых измерений АДср и МСИ у наркотизированных и бодрствующих животных через 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию, не противоречили результатам неинвазивных измерений на хвосте (табл. 1), однако наркоз (пентобарбитал натрия) снижал ($p < 0,05$) уровень АДср у крыс с реноваскулярной гипертензией по сравнению с измерениями у гипертензивных бодрствующих животных, что, тем не менее, не мешало зарегистрировать и в состоянии наркоза значительное повышение АДср через 8 недель после наложения зажима (табл. 1). Наркоз не оказывал существенного влияния на значение МСИ (табл. 1).

Прямые измерения как в состоянии наркоза, так и в состоянии бодрствования показали, что развитие реноваскулярной гипертензии сопровождалось существенным уменьшением величины БР (табл. 1). Следует отметить, что пентобарбитал натрия значительно угнетал БР как у интактных животных (на $50 \pm 19\%$, $p < 0,01$), так и у крыс с реноваскулярной гипертензией (на $30 \pm 20\%$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Проведенные нами эксперименты с использованием инвазивных и неинвазивных методов регистрации параметров гемодинамики при исследовании реноваскулярной гипертензии показали, что данные методы не противоречат друг другу и достаточно корректно отражают изменения, происходящие при развитии реноваскулярной гипертензии (повышение уровня АД, угнетение БР, изменения величины и вариабельности МСИ (Табл. 1)). При этом прямая регистрация дает возможность протестировать барорецепторную регуляцию уровня АД, а неинвазивное измерение на хвосте — проследить еженедельную динамику АД, МСИ и симпато-вагусного баланса (табл. 2).

Следует отметить, что использование наркоза (пентобарбитал натрия) при прямой регистрации АД оказывает сильное угнетающее действие на барорецепторный рефлекс, как у интактных, так и у гипертензивных животных, а также вызывает снижение уровня АД у крыс с реноваскулярной гипертензией по сравнению с величиной АД в состоянии бодрствования (табл. 1). Следовательно, более правильно проводить прямую регистрацию гемодинамических параметров у бодрствующих животных.

Спектральный анализ вариабельности записи МСИ, полученной нами при измерении на хвосте крысы, показал существенное увеличение плотности как низкочастотной, так и высокочастотной

Таблица 1. Сравнение результатов, полученных инвазивным и неинвазивным методами у крыс линии Wistar до и через 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию.

Параметры	Инвазивное измерение				Неинвазивное измерение (на хвосте)	
	Наркоз (нембутал 10мг/кг)		Бодрствование		исходное	через 8 недель
	исходное	через 8 недель	исходное	через 8 недель		
АДср. (мм рт.ст.)	113±8	143±17**	117±4	154±14**	—	—
АДсист. (мм рт.ст.)	—	—	—	—	126±5	177±24**
МСИ (мс)	152±7	172±11**	159±11	170±8*	153±8	174±10**
БР (мс/мм рт.ст.)	0,55±0,13	0,32±0,09**	1,20±0,29	0,51±0,17**	—	—
Угнетение БР при реноваск. гипертензии (%)	—	-38±23**	—	-57±13**	—	—
НЧ/ВЧ	—	—	—	—	0,21±0,09	0,36±0,09*
НЧ (мс ² /Гц)	—	—	—	—	19,9±9,5	50,8±17,2**
ВЧ (мс ² /Гц)	—	—	—	—	102,4±20,4	154,4±40,3*
НЧ+ВЧ (мс ² /Гц)	—	—	—	—	122,3±25,6	205,2±56,1**

** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ – достоверность относительно исходных результатов.

частей спектра, а также симпато-вагусного баланса при развитии реноваскулярной гипертензии, по сравнению с исходными параметрами (табл. 2).

Исследования на животных с двусторонней денервацией основных барорефлекторных зон продемонстрировали значительное уменьшение общей плотности спектра после бароденервации [13]. Это свидетельствует о том, что барорефлекторные влияния находят отражение как в низкочастотной, так и в высокочастотной областях спектра. Можно было бы предположить, что угнетение БР при развитии реноваскулярной гипертензии также должно сопровождаться уменьшением плотности спектра. Действительно, в опытах на крысах в модели реноваскулярной гипертензии «1 почка, 1 зажим» Souza H.C. et al. наблюдали уменьшение низкочастотной и высокочастотной частей спектра вариабельности пульсового интервала [14]. Однако наши экспери-

менты на модели «2 почки 1 зажим» показали обратное — плотность как НЧ, так и ВЧ компонентов увеличивалась, по сравнению с исходной (Табл. 2). В 2013 г. O. Monfredi et al. в исследованиях на людях и грызунах пришли к выводу, что с увеличением МСИ увеличивается вариабельность сердечного ритма, а с уменьшением МСИ вариабельность уменьшается [15]. Данный факт наблюдали и мы в своих опытах: через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию возрастала как величина МСИ, так и общая мощность спектра вариабельности МСИ (табл. 2).

С другой стороны, повреждение барорецепторного рефлекса сопровождается ослаблением парасимпатических влияний и, следовательно, усилением влияний симпатической нервной системы на работу сердца [16]. В наших экспериментах НЧ/ВЧ значительно возрастал после наложения за-

Таблица 2. Динамика параметров гемодинамики у крыс после наложения зажима на почечную артерию.

Параметры	Исходные значения	Недели после наложения зажима							
		1	2	3	4	5	6	7	8
АД сист. (мм рт.ст.)	126± 5	159± 20**	171± 25**	175± 28**	186± 27**	186± 21**	194± 30**	187± 27**	177± 24**
МСИ (мс)	153± 8	175± 9**	159± 9	158± 15	174± 11*	181± 12**	164± 8	168± 12*	174± 10*
НЧ/ВЧ	0,21± 0,09	0,50± 0,34*	0,30± 0,19	0,22± 0,12	0,56± 0,33*	0,53± 0,27*	0,33± 0,11	0,35± 0,20	0,37± 0,09*
НЧ (мс²/Гц)	19,9± 9,5	54,0± 38,1	49,6± 36,1	33,5± 29,2	57,0± 34,3*	60,8± 27,0*	36,3± 14,0	34,7± 22,4	50,8± 17,2**
ВЧ (мс²/Гц)	102,4± 20,4	144,4± 36,2*	159,5± 45,4*	131,6± 49,3	136,2± 15,8**	167,6± 23,4**	114,0± 13,8	132,9± 54,0	154,4± 40,3**

** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ – достоверность относительно исходных результатов.

жима на почечную артерию, что свидетельствует о смещении симпато-вагусного баланса в сторону усиления симпатической активности (табл. 2).

Известно, что вариабельность сердечного ритма является не только следствием изменений уровня АД и величины МСИ, но также нейронального и гуморального состояния организма. Респираторная модуляция также вносит большой вклад в вариабельность сердечного ритма [17]. В итоге без сопоставления вариабельности сердечного ритма с вариабельностью АД сделать заключение о состоянии артериального барорецепторного рефлекса только по анализу вариабельности МСИ достаточно сложно [18].

По результатам нашей работы можно сделать вывод, что инвазивные и неинвазивные методики регистрации параметров гемодинамики являются взаимодополняющими в исследованиях экспериментальной гипертензии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Plehm R, Barbosa ME, Bader M. Animal models for hypertension/blood pressure recording. *Methods Mol Med.* 2006; 129: 115-126.

2. Kramer K, Remie R. Measuring blood pressure in small laboratory animals. *Methods Mol Med.* 2005; 108: 51-62.

3. Bravkov MF, Bershadskiy BG. The role of baroreceptors in the regulation of heart rate in awake animals. *Fiziol. zhurn SSSR.* =Physiological journal of USSR. 1978; 64: 475-482. In Russian. [Бравков М.Ф., Бершадский Б.Г. Роль барорецепторов в регуляции сердечного ритма у бодрствующих животных. Физиол. журн. СССР. 1978; 64: 475-482].

4. Tsyrlin VA, Pliss MG, Patkina NA, Bershadsky BG, Ereemeev VS. Baroreceptor reflex inhibition as a mechanism for raising blood pressure under negative emotions. In: *Systems Research in Physiology*, Gordon and Breach Science Publishers. Amsterdam, 1989; 3: 329-341.

5. Ma X, Abboud FM, Chapleau MW. Analysis of afferent, central, and efferent components of the baroreceptor reflex in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283(5): 1033-1040.

6. Kasparov S, Davies KA, Patel UA, Boscan P, Garret M, Paton JF. GABA(A) receptor epsilon-subunit may confer benzodiazepine insensitivity to the caudal aspect of the nucleus tractus solitarii of the rat. *J Physiol.* 2001; 536(3): 785-796.

7. Aono H, Hirakawa M, Unruh GK, Kindscher JD, Goto H. Anesthetic induction agents, sympathetic nerve activity and baroreflex sensitivity: a study in rabbits comparing thiopental, propofol and etomidate. *Acta Med Okayama.* 2001; 55(4): 197-203.

8. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93: 1043-1065.

9. Richard E. Klabunde. *Cardiovascular Physiology Concepts.* Second Edition Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

10. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 443-457.

11. Korolev DV, Aleksandrov IV, Sonin DL, Galagudza MM, Kuz'menko NV. A software complex for the study of the arterial, perfusion pressure and ECG signal from various influences. Proceedings of the international scientific conference «Mathematical methods in technics and technologies mmtt — XV». Tambov: Tambov state technical University. 2002; 7: 155-156. In Russian. [Королев Д.В, Александров И.В, Сонин Д.Л, Галагудза М.М, Кузьменко Н.В. Программный комплекс для исследования зависимости артериального, перфузионного давления и сигнала ЭКГ от различных воздействий. Труды международной научной конференции «Математические методы в технике и технологиях ММТТ — XV». Тамбов: Тамбовский государственный технический университет. 2002; 7: 155-156].

12. Smyth HS, Sleight PS, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circulat. Res.* 1969; 24: 109-121.

13. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Omboni S, Ferrari A.U, Ramirez A.J, Pedotti A, Mancia G. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol.* 1991; 261(2): 1811-1818.

14. Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ, Borghi-Silva A, Gastaldi AC, Blanco JH, Tezini GC. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. *Auton Neurosci.* 2008, May 30; 139, №1-2: 38-45.

15. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, Inada S, Schneider H, Wang R, Nirmalan M, Wisloff U, Maltsev VA, Lakatta EG, Zhang H, Boyett MR. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension.* 2014; 64(6): 1334-1343.

16. Kawada T, Sugimachi M. Open-loop static and dynamic characteristics of the arterial baroreflex system in rabbits and rats. *J Physiol Sci.* 2016; 66(1): 15-41.

17. Hales S. *Statistical Essays: Containing Haemastatics; or, an Account of Some Hydraulic and Hydrostatical Experiments Made on the Blood and Blood-Vessels of Animals.* London, United Kingdom: W. Innys & R. Manby, 1943. p. 1733.

18. u G, Hu G, Shen L, Tang D, Lu L, Li P. The measurement of baroreflex sensitivity in stress-induced hypertensive rats by spectral analysis. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 1998; 15(3): 234-238.

Информация об авторах

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедр фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России и медицинского факультета СПбГУ.

Author information

Natalia V. Kuzmenko, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Physiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; Laboratory of Biophysics of blood circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Laboratory of experimental physiology and pharmacology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; head of the Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Physiology and Pharmacology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; Professor, Pharmacology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.