

## ВИДОВЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В хронических экспериментах на млекопитающих (крысы, кролики) и на птицах (голуби) показана возможность использования функции энтропии параметров для идентификации моментов смены алгоритмов регулирования центральной и мозговой гемодинамики. При действии фактора нарастающей интенсивности (гипобарическая гипоксия) различия в развитии компенсаторно-приспособительных реакций связаны с видовой принадлежностью и с индивидуальными особенностями реагирования животных.

Система кровообращения является индикатором адаптационных возможностей целостного организма, что позволяет на основе изучения параметров ее деятельности прогнозировать динамику функционального состояния человека и животных при действии факторов нарастающей интенсивности как в рамках донозологического состояния, так и при формировании экстремального состояния [1].

Неадекватность функционального состояния имеющимся условиям вызывает включение компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих достаточный уровень адаптационных возможностей. За повышение адаптационных возможностей организм расплачивается повышенным напряжением регуляторных систем и мобилизацией функциональных резервов [2]. Противодействие экзогенным факторам нарастающей интенсивности происходит за счет активации взаимодополняющих и взаимозаменяющих схем регуляции, способных компенсировать внешнее воздействие только в строго определенных границах его интенсивности. При исчерпании компенсаторных возможностей формируется следующая схема регулирования или функциональная система.

Ранее нами показано, что процесс перестройки, временная дезорганизация системы управления отражаются в резком увеличении вариабельности параметров, контролируемых данной системой [3]. Но эта закономерность прослежена только для одного вида животных. Поэтому целью дальнейших исследований явилось сопоставление закономерностей развертывания приспособительных реакций у животных разных видов и классов (крысы, кролики и голуби) в условиях количественно дозируемого гипоксического воздействия.

### Методика

Опыты проведены на необездвиженных животных в бодрствующем состоянии: беспородных крысах массой 150–200 г ( $n=45$ ), кроликах «шиншилла» массой 3 кг ( $n=24$ ) и голубях, взятых из городской популяции ( $n=15$ ).

Трансполушарную реоэнцефалограмму регистрировали биполярно с помощью пластинчатых интракраниальных электродов, установленных на поверхность мозга за неделю до проведения исследований. Электрокардиограмму регистрировали с накладных электродов. Усиленные аналоговые электрические сигналы вводили с частотой дискретизации 1000 Гц/канал в лабораторный вычислительный комплекс и обрабатывали в реальном масштабе времени с помощью разработанной авторами программы «Гемодинамика» [4].

Первичная обработка включала определение длительности 100 последовательных кардиоинтервалов (RR), длительности интервалов от R-зубца до начала

реографической волны (LP) и времени нарастания этой волны до анакроды (ТА) аналогично описанному ранее [3]. Одновременно со статистическими моментами вычисляли энтропию (E) этих показателей по формуле

$$E = \sum p_i \cdot \log p_i,$$

где  $p_i$  – вероятность попадания интервала в  $i$ -й класс,  $N$  – количество классов разбиения. Полученные значения выражали в процентах от  $E_{\max}$  – максимально возможной энтропии (показатель  $E_0$ ).

Преимуществом энтропии по сравнению с такими мерами напряжения регуляторных систем, как дисперсия, вариационный размах, индекс напряжения, является естественная нормированность: минимальная энтропия процесса достигается в случае попадания всех интервалов в один класс, а максимальная – при выделении каждого интервала в отдельный класс. Наличие нормированности позволяет выражать текущее значение энтропии в процентах от максимального и сопоставлять в единой шкале активацию систем регуляции у различных животных. Ширина класса разбиения гистограммы – 4 мс. Принятая эпоха анализа (15–30 с) позволяет учесть большинство составляющих процесса псевдопериодического изменения длительности кардиоинтервалов (синусовая и дыхательная аритмии, волны Траубе – Геринга) и соответствует методическим рекомендациям.

В качестве функциональной нагрузки использовали ступенчатый «подъем» в барокамере с проточной вентиляцией со скоростью 1 км/мин и двухминутными площадками через каждые 0,5 км. Регистрацию параметров начинали после 1 мин экспозиции на площадке. Предварительно на протяжении 3 дней животных приучали к обстановке эксперимента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Ранее нами было показано, что вариабельность тонуса магистральных и мозговых сосудов, а также кардиоинтервалограммы может служить мерой активации и напряжения систем регуляции центральной и мозговой гемодинамики при различных экзогенных нагрузках (антиортостатическое воздействие нарастающей интенсивности, ингаляция двуокиси углерода в различной концентрации, физическая нагрузка) [3, 5]. Однако величина нагрузки, получаемая этими методами, ограничена, поэтому дальнейшие исследования проводились в условиях барокамерной гипоксии, позволяющей обеспечить широкий диапазон альтерирующих влияний с четкой количественной дозировкой степени воздействия.

Исследования, проведенные на крысах, показали, что изменения вариабельности всех параметров, оце-

ниваемые по функции относительной энтропии ( $E_0$ ), на малых «высотах» сходны с изменениями их variability при ингаляции  $\text{CO}_2$ : начальное резкое снижение

энтропии TA/T (с  $0,68 \pm 0,05$  в фоне до  $0,22 \pm 0,02$  на «высоте» 1,0 км,  $p < 0,01$ ) сопровождается увеличением энтропии кардиоритма и LP (рис. 1, A).

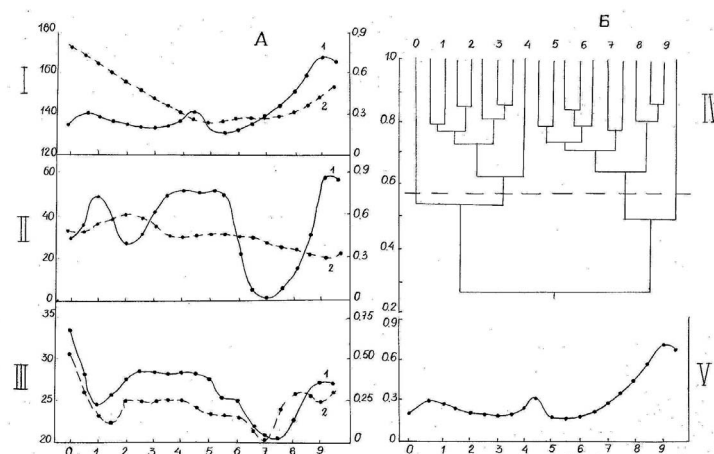


Рис. 1. Параметры центральной и периферической гемодинамики (А) и динамика схожести функционального состояния выборки (Б) у крыс при «подъеме» в барокамере.

По оси абсцисс – «высота» в барокамере, км; по оси ординат (на А) слева: на I – кардиоинтервалы (RR), мс; на II – тонус магистральных сосудов (LP), мс; на III – тонус внутричерепных сосудов (TA/T), %; по оси ординат (на А) справа – энтропия соответствующего параметра ( $E_0$ ). По оси ординат (на Б): на IV – коэффициент ранговой корреляции ( $r$ ) Спирмена (мера схожести «профилей» выборки); на V – энтропия кардиоритма: 1 – измеряемый параметр; 2 – энтропия измеряемого параметра

Последующее повышение энтропии TA/T на «высоте» 2,0 км (до  $0,40 \pm 0,06$ ) приводит к снижению энтропии показателя тонуса магистральных артерий (от  $0,75 \pm 0,18$  на 1,0 км до  $0,40 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) и энтропии кардиоритма (от  $0,36 \pm 0,02$  на 1,0 км до  $0,30 \pm 0,02$  на 2,0 км,  $p < 0,05$  и далее до  $0,22 \pm 0,01$  на 3,0 км). В дальнейшем до «высоты» 6,0 км энтропии RR и TA/T остаются относительно постоянными, в то время как  $E_0$  LP вновь повышается до  $0,77 \pm 0,12$  на «высоте» 3,0 км и сохраняется на этом уровне до 5,5 км. С 6,0 км начинается второе резкое снижение энтропии LP, достигающее к 7,0 км величины  $0,04 \pm 0,002$  (различие с фоном  $p < 0,001$ ). Несколько позже (6,5 км) происходит снижение энтропии TA/T (до  $0,02 \pm 0,001$  на 7,5 км) и возрастание энтропии RR (до  $0,72 \pm 0,08$  на 9,5 км).

В диапазоне малых нагрузок, не вызывающих достоверных общесистемных сдвигов, регистрируется активное вовлечение внутричерепных сосудов в компенсаторную реакцию, о чем свидетельствует как резкое уменьшение энтропии TA/T, так и возрастание их тонуса. Возможной причиной ранней активации регуляторной системы может являться реакция на изменение внешнего давления, так как изменение газового состава на этих высотах незначительно. С последующим нарастанием воздействия активация периферийной подсистемы уменьшается, хотя тонус этих артерий остается повышенным, что приводит к активному (снижение энтропии LP) уменьшению тонуса магистральных артерий, возможно, с целью нормализации адекватного кровоснабжения ткани мозга.

Таким образом, на «высоте» 1,5 км управление компенсаторной реакцией передается от подсистемы регулирования тонуса внутричерепных сосудов к подсистеме регуляции тонуса магистральных артерий. Та-

кой характер реагирования сходен с наблюдавшейся нами ранее реакцией на нарастающую концентрацию  $\text{CO}_2$  [5]. Однако в данном случае имелась возможность продолжить увеличение силы воздействия, что позволило достигнуть предела компенсаторных возможностей системы регуляции тонуса магистральных артерий (повышение энтропии LP) и развития общесистемной реакции на гипоксию. Нарастание точности регулирования сердечного ритма, а следовательно, и напряжения в этой системе, позволяет предположить усиление роли экстракардиальных центральных регуляторных механизмов в формировании ответа на нарастающее воздействие, интеграцию на этой основе новой функциональной системы [6].

При дальнейшем нарастании воздействия наблюдается исчерпание компенсаторных возможностей и этой системы. Снижение точности регулирования сердечного ритма в совокупности с изменением показателей вариационной пульсометрии в диапазоне «высот» 5000–9500 м дает основание говорить о децентрализации в системе регуляции кровообращения, дезинтеграционных явлениях в системной гемодинамике. Этот процесс сопровождается последовательной реактивацией местного управления тонусом магистральных и внутричерепных артерий в целях поддержания минимальной адекватности мозгового кровоснабжения. Таким образом, при экзогенном воздействии относительное постоянство, а затем – и адекватность кровоснабжения мозга обеспечиваются последовательной передачей управления от подсистем периферийной регуляции к центральным механизмам, участвующим в развитии общесистемной реакции. Дальнейшее нарастание воздействия до субэкстремальных и экстремальных величин приводит к дезинтеграции сформировавшейся

функциональной системы и прогрессирующей автономизации регуляторных процессов в целях сохранения жизнедеятельности организма.

Различия в функциональном состоянии, идентифицируемые по изменению энтропии, четко выявляются при проведении кластерного анализа. Через каждые 0,5 км подъема строили «профиль» выборки путем ранжирования всех животных по величине кардиоинтервалов. Мерой схожести «профилей» (а следовательно, и состояния выборки в целом) принят коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ показал, что в интервалах относительно неизменного значения энтропии наблюдается высокое сходство «профилей» (рис. 1, Б). В то же время моменты возрастания энтропии разграничивают диапазоны устойчивого состояния. Особо необходимо отметить существенное отличие «профиля» выборки в исходном состоянии от таковых при воздействии. Этот факт еще раз подтверждает неправомерность использования тест-нагрузки типа «фон – проба» для прогнозирования динамики функционального состояния при нарастании воздействия, так как экстраполяция реакции производится на основе данных, полученных при активации различных схем регу-

лирования, а возможно, и различных функциональных систем.

У другого класса животных (птиц) наблюдаются сходные закономерности в развитии приспособительной реакции (рис. 2, А). Однако зависимость RR от «высоты» не имеет экстремума в этом диапазоне воздействий. Увеличение RR наблюдается только у части особей при «высотах» 9,0–9,5 км, в то время как у крыс и кроликов этот экстремум регистрируется в диапазоне 5,0–6,5 км. Кроме того, отмечено смещение соответствующих локальных минимумов энтропии тонуса магистральных и внутричерепных сосудов в сторону более высоких интенсивностей нагрузки, что также указывает на более высокую устойчивость к гипоксии.

Уже на стадии обработки результатов выявлено 2 типа реагирования. Ряд особей характеризуется исходной централизацией управления: снижены RR, энтропия кардиоритма, а также напряжение в контурах периферийной регуляции (энтропия тонуса магистральных и внутричерепных сосудов выше, чем в первой группе; рис. 2, Б). Этот факт может быть связан с высокой лабильностью нервных процессов или превалированием симпатического звена вегетативной регуляции.

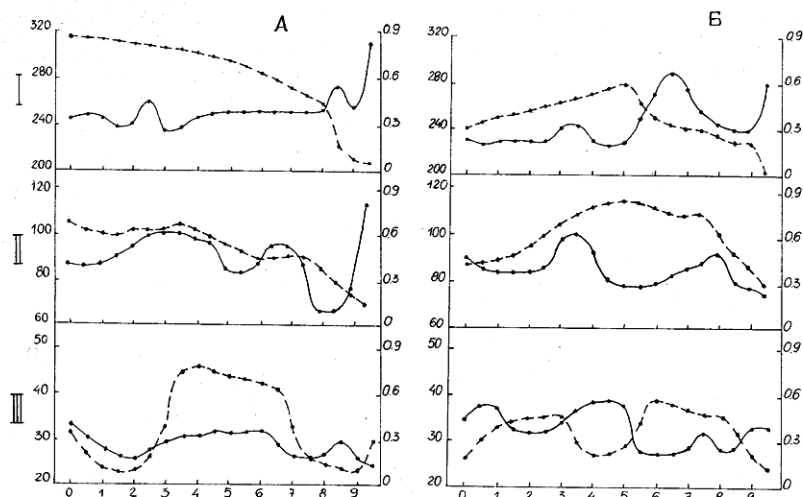


Рис. 2. Параметры центральной и периферической гемодинамики у разных групп (А, Б) голубей при «подъеме» в барокамере. По оси ординат справа – энтропия ( $E_0$ ). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1, А

Наличие такой реакции существенно изменяет динамику как самих показателей, так и взаимодействия регуляторных подсистем. Высокое напряжение в центральном звене регуляции сердечного ритма не позволяет данной подсистеме адекватно отслеживать последующее нарастание экзогенного воздействия. Лишь на высоте 3,0–4,0 км наблюдается смена начальной программы управления на программу регуляции кровоснабжения, адекватную нарастающей гипоксии. Это приводит к нормализации динамики кардиоритма к высотам 5,0–6,0 км. Однако растроченные в первой фазе воздействия ресурсы лимитируют мощность и эффективность вновь активированной системы: диапазон ее активности сужен до 1,5 км (от 4,0 до 5,5 км) по сравнению с 5,0 км (от 3,0 до 8,0 км) у первой группы. В то же время сэкономленные ресурсы контуров периферийной регуляции предопределяют передачу им управления уже на высоте 3,5–4,0 км (6,0–8,0 км у 1-й группы).

Картина развития приспособительной реакции у кроликов более сходна с картиной реагирования крыс, однако имеются большие индивидуальные различия: фаза начала дезинтеграции централизованной системы регулирования у разных животных приходится на разные «высоты» (от 5,5 до 7,0 км). Различается и продолжительность (в шкале интенсивности воздействия) фазы наиболее устойчивого функционального состояния (рис. 3).

Полученные данные указывают на необходимость учета индивидуальных особенностей реагирования животного, отказа от усреднения реакций по выборке животных (если, естественно, речь не идет о популяционной физиологии). Такое усреднение обедняет и огрубляет картину реагирования, затушевывает индивидуальные особенности развертывания приспособительных реакций.

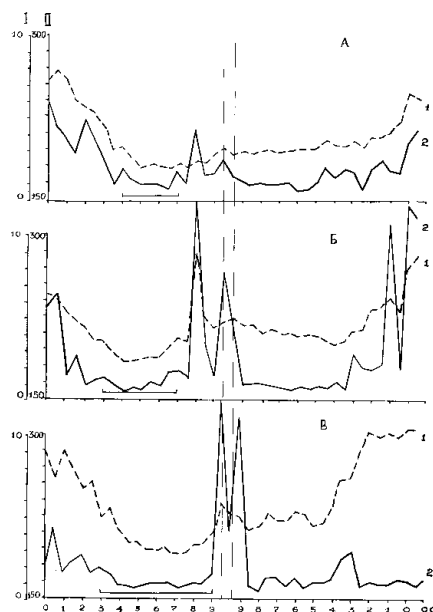


Рис. 3. Индивидуальные различия реактивности системы центральной гемодинамики у кроликов при «подъеме» в барокамере. А–В – различные животные. По оси ординат: на I – энтропия ( $E_0$ ); на II – кардиоинтервалы (RR), мс. 1 – кардиоинтервалограмма; 2 – энтропия кардиоритма

Недостаточная обоснованность усреднения подтверждается и тем фактом, что лишь у 30–35% животных реакция на внешнее воздействие протекает по «усредненному» типу, в то время как динамика реагирования остальных животных существенно отличается (вплоть до инверсии зависимости значений показателей от силы фактора). Попытка добиться статистически значимых усредненных значений приводит к необходимости усиления действующего фактора, что часто выводит исследование за рамки нормальной физиологии.

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что как у млекопитающих (крысы, кролики), так и у птиц (голуби) в подсистемах центральной и мозго-

вой гемодинамики активация регуляторной системы приводит к уменьшению энтропии, снятию неопределенности и увеличению прогнозируемости ее дальнейшей динамики. Контроль за энтропией параметров может служить основой для выделения периодов формирования, активации и последующей дезактивации схем регулирования, обеспечивающих компенсаторно-приспособительные реакции на действие факторов нарастающей интенсивности. Динамика и последовательность таких перестроек зависят не только от видовых и групповых (типологических) различий, но во многом определяются индивидуальными особенностями реагирования конкретных животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лосев Н.И., Хитров Н.К., Грачев С.В. Патология гипоксических состояний и адаптация организма к гипоксии. М., 1982. С. 88.
2. Медведев В.И. Проблемы физиологического нормирования // Физиологическое нормирование в трудовой деятельности. Л., 1988. С. 3–17.
3. Моргалев Ю.Н., Закариадзе Н.Г., Калатозишвили Е.М. Вариативность физиологических параметров как показатель напряженности регуляторных систем // Физиол. ж. СССР. 1989. Т. 75, № 11. С. 1509–1514.
4. Моргалев Ю.Н., Моргалева Т.Г. Принципы оценки функционального резерва системы циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности мозга // Аппаратно-программные средства диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Матер. Всерос. науч.-техн. конф. / Ред. Л.И. Калакуцкий, Г.А. Кураев. Самара, 1994. С. 33.
5. Моргалев Ю.Н., Моргалева Т.Г. Гемоциркуляторные корреляты формирования индивидуальной стратегии реагирования // Сб. матер. I съезда физиологов СНГ (Сочи). Дагомыс, 2005. Т. 1. С. 173.
6. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М., 1979. 295 с.

Статья поступила в редакцию журнала 10 ноября 2006 г., принята к печати 20 ноября 2006 г.