

БИОЛОГИЯ

УДК 616.12-008.1

С. В. Яхонтов

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРЕХОДНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Описана методика моделирования переходных процессов в сердечно-сосудистой системе в экспериментах на лабораторных животных.

Ключевые слова: физиологический эксперимент, сердечно-сосудистая система, переходные процессы.

Переходные процессы в сердечно-сосудистой системе (ССС) возникают всякий раз, когда возникает необходимость перестройки ее функционирования на более высокий или низкий уровень. Обычно перестройка системной гемодинамики является основой срочных адаптационных процессов и является относительно кратковременной. При переходных процессах активируется множество локальных и региональных регуляторных механизмов, призванных обеспечить согласованность происходящих в ССС изменений до стабилизации гемодинамики на новом функциональном уровне [1–4].

Непосредственными причинами возникновения переходных процессов в сердечно-сосудистой системе являются изменения притока крови к сердцу, нейрогуморальные воздействия регуляторных систем организма на миокард, а также воздействия, изменяющие сопротивление артериального русла [5].

Основные изменения кровотока, влияющие на функционирование ССС в целом, происходят в «центральном регионе системы кровообращения» (ЦРСК). Взгляд на ЦРСК как на «объект регулирования», включающий пять последовательных звеньев (устье полых вен, правый желудочек, сосудистое русло легких, левый желудочек и дугу аорты), очень удобен из теоретических и практических соображений. Такой взгляд позволяет применить известные в теории автоматического регулирования методики определения динамических характеристик изучаемых объектов путем внесения возмущения на «вход» или «выход» объекта (в нашем случае – ЦРСК), а в принципе – избирательно воздействовать на любое его звено с последующим анализом ответных гемодинамических реакций [6–8]. Регистрации в основном подлежат реакции, происходящие непосредственно после воздействия, так как в этом случае все изменения практически обусловлены местными регуляторными механизмами. Впрочем, влияние на переходные процессы регуляторных воздействий высшего уровня в эк-

спериментальной практике обычно ограничено наркотизацией животного.

Таким образом, моделирование переходных процессов в ССС может осуществляться путем избирательного воздействия на приток крови к сердцу, на миокард (медикаментозно), а также на тонус артериального русла (медикаментозным либо механическим путем). В практике экспериментальных исследований, проводимых автором на базе НИИ кардиологии СО РАМН, данные методы моделирования переходных процессов в сердечно-сосудистой системе отработаны в экспериментах на лабораторных крысах, кроликах и собаках.

Снижение притока крови к сердцу возможно наложением турникета (затягивающейся лигатуры) или винтового зажима на нижнюю полую вену, перекрытие просвета которой вызывает системные гемодинамические реакции с включением всех уровней регуляции. Происходящие при этом изменения заключаются в следующем.

Практически сразу вслед за ограничением притока крови по нижней полой вене происходит экспоненциальное снижение давления в полостях сердца и аорте с уменьшением скорости выброса крови в аорту. Уже через 3 с с этого момента наблюдается снижение систолического давления в правом желудочке, а также уменьшение скорости изгнания крови в аорту наряду с падением систолического и диастолического АД (табл. 1).

ЧСС на протяжении всего переходного процесса практически не меняется, что следует и из данных клинических исследований П. Гроза, В. Замфир, Р. Вринсиану (1983), проводимых при ортостатической пробе и согласно которым ортостаз снижает частоту пульса всего на 12.6 % от исходного значения.

Стабилизация гемодинамических параметров наблюдалась через 10–14 с с момента воздействия (у собак), уровень диастолического АД в конце переходного процесса составлял 30 ± 4 мм рт. ст.¹

¹ Конкретные значения всех параметров в тексте указаны по результатам статистической обработки данных, полученных в результате проведенных нами экспериментов.

Таблица 1
 Параметры гемодинамики при ограничении притока крови к сердцу
 ($M \pm m$)

№	Параметр	Контроль	Опыт	P<
1	АДС, мм рт. ст.	102±3	55±5	0.001
2	АДД, мм рт. ст.	87 ±3	45±4	0.001
3	+dp/dt max Ao, мм рт. ст./с	1 120±120	800±160	0.001
4	+dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	4 996±330	2 548±205	0.001
5	-dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	3 102±330	1 452±196	0.002
6	ЧСС, уд./мин	300±38	280±7	–

Примечание: АДС – систолическое давление в аорте; АДД – диастолическое давление в аорте; +dp/dt max Ao – максимум скорости нарастания давления в аорте; +dp/dt max ЛЖ – максимум скорости нарастания давления в левом желудочке; -dp/dt max ЛЖ – максимум скорости спада давления в левом желудочке; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Изменение объема крови в сосудистом русле малого круга кровообращения качественно сходно с динамикой артериального давления, и происходит через 1 ± 0.2 с с момента ограничения кровотока по нижней полой вене. В случае полной окклюзии просвета нижней полой вены показатели кровотока и давления в малом круге кровообращения снижаются до стабильного уровня синхронно по экспоненте.

Повышение притока крови к сердцу вызывается либо полным восстановлением просвета нижней полой вены после предварительного частичного либо полного его перекрытия, либо введением в венозное русло определенного объема физиологического раствора.

Характер переходного процесса, возникающего в ЦРСК в этом случае, заключается в быстром росте давления в полостях сердца и аорте и скорости артериального кровотока. Увеличение диастолического давления в аорте и объема крови в легких происходит практически сразу – через 1 ± 0.2 с с момента увеличения венозного возврата. Время восстановления параметров кровотока до исходных значений при увеличении венозного возврата значительно меньше (2.9 ± 0.2 с), чем длительность переходного процесса при снижении притока крови к сердцу (14 ± 2 с). Различие продолжительности переходных процессов,

происходящих в ЦРСК при противоположных изменениях венозного возврата, сохранялось и при снижении сократимости желудочков (табл. 2).

Снижение сократительной активности сердечной мышцы, вызванное перевязкой коронарной артерии и коарктационной перегрузкой, на 45 % уменьшало скорость изоволюмического сокращения левого желудочка (+dp/dt ЛЖ) и на 50 % – скорость его релаксации (-dp/dt ЛЖ), повышало постоянную времени переходного процесса (ПХ АД), вызванного увеличением притока крови к сердцу. Продолжительность переходного процесса, вызванного снижением притока крови к сердцу (t_1), и значение постоянной времени (ПХ Т1), не изменялись. Несмотря на достоверное увеличение времени переходного процесса, возникающего при увеличении притока крови к сердцу (t_2), существенное различие между значениями t_1 и t_2 сохранялось как в норме, так и при сниженной сократимости ЛЖ.

Естественно, что изменение венозного возврата оказывает несомненное влияние на параметры выброса крови в аорту вследствие наличия механизмов саморегуляции сердечной деятельности. Это влияние приводит к тому, что параметры сокращения желудочков определяются не только собственной сократимостью миокарда, но и величиной притока крови к

Таблица 2
 Параметры переходного процесса при снижении сократительной активности сердечной мышцы ($M \pm m$)

Параметр	Контроль	Опыт	P<
+ dp/dtЛЖ, мм рт. ст./с	4 950± 446	2 700±459	0.01
– dp/dtЛЖ, мм рт. ст./с	5 400±313	2 700±135	0.001
t1 ПХ АД, с	14±1	12±1	–
t2 ПХ АД, с	3.4±0,2	7±1	0.01
t1 ПХ АД, с	5.3±0,7	4±0.4	–
t2 ПХ АД, с	1.3±0,1	3±0.3	0.001

Примечание: ± dp/dtЛЖ – максимум скорости изменения давления в полости левого желудочка; t1 ПХ АД – длительность переходного процесса при снижении притока крови к сердцу; t2 ПХ АД – то же при восстановлении кровотока по нижней полой вене; T1 ПХ АД – значение постоянной времени переходного процесса при снижении притока крови к сердцу; T2 ПХ АД – то же при восстановлении кровотока по НПВ.

сердцу (механизм Франка–Старлинга) и сопротивлением выбросу (феномен Анрепа) (Н. М. Амосов с соавт., 1970). Таким образом, моделирование данной ситуации позволяет по параметрам переходного процесса вычлнить «слабое звено» в ЦРСК при анализе конкретной гемодинамической ситуации.

Повышение сопротивления артериального русла производится двумя способами – механическим и медикаментозным. Первый способ заключается в дозированном перекрытии просвета нисходящей части дуги аорты винтовым зажимом, а второй – введением в сосудистое русло вазоконстриктора *мезатона*. По своей сути различий в гемодинамических реакциях в обоих случаях не наблюдалось.

Пережатие грудной аорты на уровне 3–4-го межреберья практически сразу вызывает выраженные изменения гемодинамики в полости левого желудочка и аорте при недостоверных изменениях давления в правом желудочке и объема крови в сосудистом русле легких. Через несколько сердечных циклов, необходимых для проявления механизма гомеометрической регуляции сердечной деятельности, значительно возрастает систолическое и диастолическое давление в аорте при тенденции к снижению скорости кровотока в аорте и уменьшению ударного объема (табл. 3).

В наших экспериментах конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка испытывало тенденцию к повышению, а в правом желудочке практически не изменялось. Длительность переходного процесса при окклюзии аорты составляла 5 ± 1 с (у собак).

До наступления стабилизации параметров гемодинамики активность левого желудочка претерпевает фазные изменения². Через несколько сердечных циклов после пережатия аорты наблюдается подъем давления в аорте, сопровождающийся выраженным снижением скорости изгнания крови в аорту, некоторым подъемом давления в левом предсердии и возрастанием конечно-диастолического давления в полости левого желудочка. После этого скорость и величина

сердечного выброса увеличиваются при возросшем значении артериального давления.

Проявление феномена Анрепа в этом комплексе изменений обеспечивает, по всей видимости, эффективное приспособление левых отделов сердца к изменившимся условиям циркуляции кровотока за счет роста остаточного объема крови и последующего увеличения конечно-диастолического объема.

Интересным оказался тот факт, что локальное перекрытие просвета аорты до 50 %, сопровождаясь ростом сопротивления потоку крови при изгнании из левого желудочка, практически не вызывало подъема АДД проксимальнее сужения. Объемная скорость кровотока в этом случае достоверно снижалась, при некотором уменьшении мощности выброса крови в аорту. Изменения силы сокращения левого желудочка по механизму гомеометрической регуляции в этой ситуации мы не наблюдали, так как диастолическое АДД в данном случае не возрастало. Несмотря на то, что давление в аорте и силовые характеристики левого желудочка не изменялись, входная проводимость аорты при этом достоверно снижалась на 48 %. Частичное перекрытие просвета аорты приводило к возрастанию вклада высокочастотного участка спектра входной проводимости аорты на 44 % в полосе частот 4–8 Гц и в 4 раза – в диапазоне частот 6–12 Гц. Энергия спектра в диапазоне частот 2–4 Гц снижалась на 25 % по сравнению с исходным уровнем.

Снижение тонуса артериального русла наиболее рационально моделировать внутривенным введением известного периферического вазодилататора *нитропруссид натрия* (в дозе 8 мкг/кг) или внутриартериальным введением *триацетата брадикинина* (в дозе 0.005 мкг/кг). Триацетат брадикинина вводится внутриартериально с целью предотвращения его быстрого разрушения кининазами в сосудистом русле легких.

Независимо от применяемого способа обеспечиваются наилучшие условия для изгнания крови в аорту за счет сниженного сопротивления изгнанию при воз-

Таблица 3
Параметры гемодинамики при окклюзии аорты ($M \pm m$)

№	Параметр	Контроль	Опыт	P<
1	КДД ПЖ, мм рт. ст.	5.5±0,9	6.3±0.8	–
2	ПЖ сист., мм рт. ст.	24±3	23±3	–
3	КДД ЛЖ, мм рт. ст.	7±1	9±1	–
4	АДС, мм рт. ст.	99±14	146±13	0.04
5	АДД, мм рт. ст.	59±10	100±11	0.04
6	V, мл/с	59±16	45±5	–
7	УО, мл	5±0.6	4.8±0.8	–

Примечание: КДД ПЖ – конечно-диастолическое давление в правом желудочке; ПЖ сист. – систолическое давление в правом желудочке; КДД ЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке; АДС – систолическое АД; АДД – диастолическое АД; V – объемная скорость кровотока в аорте; УО – ударный объем.

² Происходящие в данной ситуации изменения являлись проявлением феномена Анрепа и хорошо описаны в литературе.

росшей входной проводимости аорты и сниженной мощности выброса в условиях допустимого снижения диастолического давления в аорте. При этом наблюдается удлинение диастолического периода (примерно на 33 %) с укорочением изоволюмической систолы (на 27 %). Уменьшение изоволюмической систолы при недостоверных изменениях периода изгнания и механической систолы, вызывает снижение межфазового коэффициента и индекса напряжения миокарда, что свидетельствует о снижении его энергопотребления. Значение внутрисистолического показателя обычно не изменяется, так как период изгнания и механическая систола испытывают тенденцию к однонаправленному изменению.

Гемодинамические изменения, происходящие в ЦРСК при снижении тонуса артериального русла, представлены ниже (табл. 4).

Происходящий в данной ситуации спад диастолического давления в аорте (на 30 %) сопровождался снижением индекса ТП (на 30 %). Снижение тонуса нисходящей аорты сопровождалось некоторым уменьшением скорости релаксации желудочков при постоянной частоте пульса и тенденцией к повышению скорости выброса (+dp/dt max Ao).

Улучшение условий для изгнания крови в аорту в данной ситуации следовало из того, что входная проводимость аорты при внутривенном введении нитропруссид натрия (или внутриаортальном – триацетата брадикинина) достоверно возрастала на 22 %, сопровождаясь снижением мощности выброса на 53 % и АДД – на 26 %. При этом снижение затрат на выброс на фоне повышенной входной проводимости аорты

сопровождалось увеличением объемной скорости аортального кровотока и происходило без изменения параметров сокращения желудочка.

Между тем снижение тонуса артериального русла введением нитропруссид натрия уменьшало вклад гармоник в полосе частот 0.25–2 Гц на 14 % по отношению к исходному значению, а в полосе частот 4–8 Гц – на 22 %. Вклад же более высокочастотных гармоник (в полосе частот 8–12 Гц) возрастал на 50 %, что могло свидетельствовать о возможных отклонениях условий изгнания от оптимума.

Повышение сократимости желудочков на фоне увеличения тонуса артериального русла моделируется внутривенным введением *адреналина тригидрата* в дозе 2 мкг/кг.

Изменения параметров сердечной деятельности заключаются в повышении силы сокращения сердца, увеличении выброса и повышении тонуса артериального русла. Наблюдается резкое повышение индекса ТП (на 94 %) из-за возрастания диастолического давления в аорте более чем в 2 раза, а скорость изоволюмического сокращения желудочков (+dp/dt max ЛЖ) при этом увеличивается примерно на 36 % (табл. 5).

Резкое возрастание индекса ТП свидетельствовало об увеличении энергозатрат желудочков на совершение внешней работы за счет экзогенного положительного инотропного воздействия. Резкое возрастание давления в аорте (на 73 %) сопровождается возрастанием мощности выброса (на 93 %) при достоверном снижении проводимости аорты. Ясно, что данная ситуация неблагоприятна для левого желудочка, так как снижение входной проводимости аорты в

Таблица 4

Параметры гемодинамики при введении нитропруссид натрия ($M \pm m$)

№	Параметр	Контроль	Опыт	P<
1	АДС, мм рт. ст.	87±6	66±5	0.03
2	АДД, мм рт. ст.	72 ±5	52±6	0.03
3	+dp/dt max Ao, мм рт. ст./с	1 000±60	1 400±120	0.02
4	+dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	5 280±590	5 940±330	–
5	-dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	2 640±198	2 640±260	–
6	ЧСС, уд./мин	267±10	320±9	0.01

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 1.

Таблица 5

Параметры гемодинамики при введении адреналина ($M \pm m$)

№	Параметр	Контроль	Опыт	P<
1	АДС, мм рт. ст.	92±7	162±7	0.001
2	АДД, мм рт. ст.	69 ±6	141±5	0.001
3	+dp/dt max Ao, мм рт. ст./с	1 480±120	1 150±174	–
4	+dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	5 016±528	6 798±460	0.03
5	-dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	3 366±410	3 670±260	–
6	ЧСС, уд./мин	286±9	300±11	–

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 4.

этом случае происходит за счет возрастания давления, а не скорости кровотока.

Анализ спектра входного импеданса аорты показал, что повышение инотропного состояния ЛЖ и тонуса артериального русла введением адреналина вызывало снижение уровня гармоник в полосе частот 0.25–2 Гц на 21 % и возрастание вклада гармоник на 29 % в полосе частот 2–4 Гц.

Интересно, что соотношение фаз внутри структуры сердечного цикла и его длительность не изменялись. Это косвенно свидетельствовало о согласованности в работе механизмов саморегуляции сердечной деятельности, обеспечивающих изменение параметров сокращения левого желудочка и тонуса аорты в условиях переходного процесса.

Повышение сократимости желудочков на фоне снижения тонуса артериального русла моделируется внутривенным введением *новодрин* в дозе 5 мкг/кг. Переходные процессы, вызванные активацией скоростно-силовых параметров сокращения мио-

карда на фоне сниженного тонуса артериальных стенок, представляют особый интерес, так как в этом случае наблюдается несоответствие параметров выброса крови в аорту входному сопротивлению аорты [9]. Такой вид рассогласования (с диссоциативными изменениями артериального давления и частоты пульса) нередко встречается в кардиологической практике в виде вегетососудистых дистоний и остается мало исследованным вариантом вегетативной неустойчивости.

Непосредственно после введения *новодрин* происходит резкое повышение скорости выброса с одновременным снижением диастолического давления в аорте (на 16 %). В экспериментах входная проводимость аорты возрастала на 18 % при некотором снижении мощности выброса (табл. 6).

Объемная скорость кровотока возрастала примерно на 28 % при повышении ЧСС и уровня гармоник спектра в диапазоне 2–4 Гц (на 46 %). Это значение достигало уровня гармоник в низкочастотной области

Таблица 6
Параметры гемодинамики при введении *новодрин* ($M \pm m$)

№	Параметр	Контроль	Опыт	P<
1	АДС, мм рт. ст.	87±6	66±5	0.03
2	АДД, мм рт. ст.	72 ±5	52±6	0.03
3	+dp/dt max Ao, мм рт. ст./с	1 000±60	1 400±120	0.02
4	+dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	5 280±590	5 940±330	–
5	–dp/dt max ЛЖ, мм рт. ст./с	2 640±198	2 640±260	–
6	ЧСС, уд./мин	267±10	320±9	0.01

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 5.

(0.25–2 Гц) за счет снижения их вклада в полную энергию спектра входной проводимости аорты на 27 %.

Введение *новодрин* вызывало достоверное укорочение длительности сердечного цикла на 17 % и связанное с этим укорочение изоволюмической систолы на 24 %, периода изгнания на 16 % и диастолического периода – на 20 %.

Можно заключить, что в острых опытах на лабораторных животных путем избирательного воздействия на приток крови к сердцу, скоростно-силовые параметры сокращения желудочков и тонус стенок артериального русла можно моделировать практически все возможные типы переходных процессов в ССС. Выбор препаратов для этой цели определяется скоростью их разрушения в сосудистом русле, а также известностью влияния этих препаратов на миокард и сосудистое русло. Дозы вводимых препара-

тов могут быть подобраны в процессе предварительных экспериментов таким образом, чтобы однократное их введение в сосудистое русло вызывало кратковременный преходящий гемодинамический эффект с возвратом параметров гемодинамики к исходному значению или их стабилизацией по окончании переходного процесса.

Естественно, что наличие большого количества регуляторных механизмов локального и регионального (рефлекторного) уровней обуславливает взаимосвязь всех изменений даже при избирательном воздействии на то или иное звено ССС. Анализ этих взаимосвязей и является целью моделирования в сердечно-сосудистой системе переходных процессов, параметры которых являются источником информации для достижения поставленных экспериментатором целей и задач.

Список литературы

1. Абрамян А. С. Вклад резистивности сосудистого ложа в регуляцию кровообращения при изменении объема крови // Кровообращение. 1980. Т. 13. № 6. С. 9–13.
2. Осадчий Л. И. и др. Влияние фоновой вазодилатации на адренэргические реакции системной гемодинамики // БЭБиМ. 2003. № 6. С. 622–624.
3. Ткаченко В. И. и др. Соотношение изменения давления в предсердиях и показатели системной гемодинамики при применении катехоламинов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2005. № 6. С. 625–636.

4. Смирнов В. М. и др. О фазности реакций емкостных и резистивных сосудов при острых нарушениях кровообращения // Физиол. журн. СССР. 1981. Т. 67. № 1. С. 88–91.
5. Яхонтов С. В., Кошкарёва Г. М. Двухконтурная разгрузка сердца. Томск: ТГПУ, 2005. 104 с.
6. Ключев А. С. Автоматическое регулирование. М.: Энергия, 1973. 392 с.
7. Макаров И. М., Менский Б. М. Линейные автоматические системы. М.: Машиностроение, 1977. 464 с.
8. Амосов Н. М. и др. Саморегуляция сердца // Кибернетика и вычислительная техника. 1970. Вып. 4. С. 116–123.
9. Яхонтов С. В., Кошкарёва Г. М. Влияние активации адренорецепторов на параметры эжекции левого желудочка в эксперименте // Сиб. мед. журн. Томск, 2007. Т. 22. № 2. С. 121–122.

Яхонтов С. В., доктор медицинских наук, профессор.

Томский государственный педагогический университет.

Ул. Киевская, 60, г. Томск, Томская область, яРоссия, 634061.

Материал поступил в редакцию 25.06.2009

S. V. Yakhontov

MODELLING OF TRANSIENTS IN CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PHYSIOLOGICAL EXPERIMENT

The technique of modelling of transients in cardiovascular system in experiments on laboratory animals is described

Key words: *physiological experiment, cardiovascular system, transients.*

Tomsk State Pedagogical University.

Ul. Kievskaya, 60, Tomsk, Tomskaya oblast, Russia, 634061.