



## **НОРМИРОВАННАЯ ЭНТРОПИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К БЛОКАДЕ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА**

*Т.Г. Анищенко, О.В. Глушковская-Семячкина*

В опытах на крысах разного пола исследована чувствительность сердечно-сосудистой системы к блокаде важнейших звеньев регуляции - симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы с использованием физиологических параметров - частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также нового критерия степени сложности сигналов кровяного давления - нормированной энтропии. Результаты опытов показали, что сердечно-сосудистая система самок более чувствительна к действию фармакологических препаратов, блокирующих симпатические и парасимпатические влияния. Эти факты свидетельствуют о более существенном вкладе вегетативных отделов нервной системы в регуляцию деятельности сердца и сосудов у самок по сравнению с самцами. Показано, что нормированная энтропия является более чувствительным критерием изменений в сердечно-сосудистой системе у крыс разного пола при фармакологических воздействиях, чем физиологические параметры. Данные исследования свидетельствуют о перспективности применения нового критерия степени сложности сигналов кровяного давления в оценке чувствительности сердечно-сосудистой системы к различным внешним и внутренним раздражителям.

### **Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности во всех цивилизованных странах. При этом, по данным медицинской статистики, мужчины по сравнению с женщинами обладают повышенной склонностью к гипертонии, инфаркту миокарда [1]. Вполне очевидно, что различная у мужчин и женщин устойчивость сердечно-сосудистой системы (ССС) к повреждениям обеспечивается многочисленными системными механизмами, среди которых, по мнению некоторых авторов [2], немаловажную роль играет нервная регуляция ССС (симпато-парасимпатические влияния [3,4]), имеющая разную степень активности в мужском и женском организме. Современная диагностика испытывает потребность в точных методах для выявления ранних форм сердечно-сосудистых заболеваний. И хотя частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), электрокардиограмма остаются традиционно применяемыми индикаторами состояния ССС, за последние годы возник интерес к применению методов нелинейной динамики для оценки сложной реактивности



ССС. Возможность применения этих методов основана на факте наличия в ССС даже в состоянии покоя нерегулярного режима колебаний. В наших предыдущих исследованиях была показана высокая чувствительность нормированной энтропии ( $E/H$ ), являющейся энтропией Шеннона, нормированной на среднюю энергию сигнала, к изменениям в ССС при различных стрессорных воздействиях [5].

Целью настоящих исследований явилось изучение чувствительности ССС к блокаде симпатических и парасимпатических влияний у крыс разного пола с использованием физиологических показателей - ЧСС, АД и нового критерия степени сложности сигналов кровяного давления -  $E/H$ .

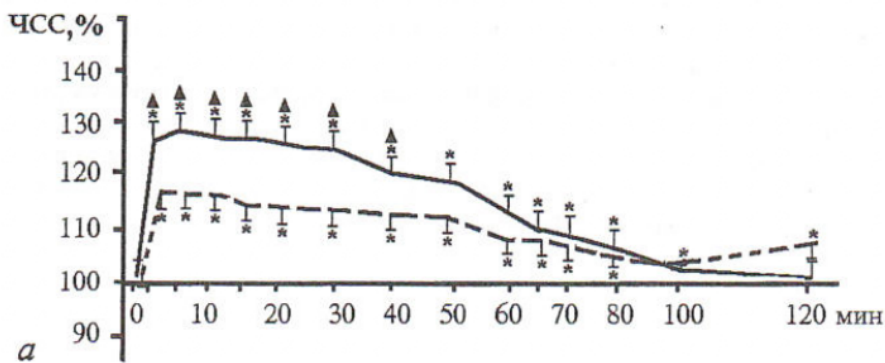
### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на беспородных самках и самцах белых крыс. Запись сигналов кровяного давления (КД) осуществляли на специальной установке для прямой регистрации ЧСС и АД с помощью катетерной технологии. Вживление катетеров под общим нембуталовым наркозом (0.35-0.4 мг/100 г) осуществлялось в сосуды - в артериальный для записи сигналов КД и в венозный для введения фармакологических препаратов: атропина (0.2 мг/100 г), блокирующего парасимпатические влияния; пропранолола (0.1 мг/100 г), подавляющего симпатические влияния. Для вычисления степени сложности сигналов КД использовали алгоритм расчета  $E/H$  [6]. Статистическая обработка экспериментальных данных, полученных при фармакологических и стрессорном воздействиях, осуществлялась в программе Statistica for Windows с помощью параметрических и непараметрических критериев для сопряженных выборок (между самцами или самками относительно исходных значений, на графиках «\*») и несопряженных выборок, (между самками и самцами, на графиках «▲»). Данные представлены как средние значения плюс-минус стандартная ошибка среднего. При обработке экспериментальных данных все статистические выводы делались с уровнем значимости  $p < 0.5$ .

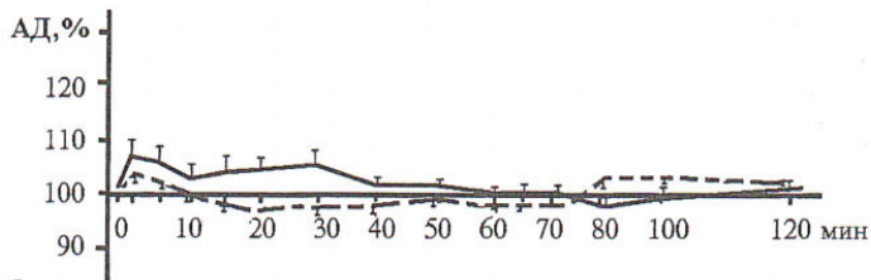
### Результаты исследования и их обсуждение

Блокада холинергической системы атропином сопровождалась длительным увеличением ЧСС (тахикардия) без каких-либо значительных изменений в АД (рис. 1). При этом, несмотря на более низкие исходные значения пульса у самок по сравнению с самцами ( $375 \pm 12$  и  $400 \pm 8$  уд/мин, соответственно), уровень тахикардии у крыс женского пола при введении атропина был более выражен (23-29%), чем у крыс мужского пола (15-17%). Отметим, что, несмотря на более высокие значения ЧСС, восстановление исходного ритма сердечных сокращений у самок происходило быстрее, чем у самцов. Так, повышенные значения ЧСС у самок сохранялись в течение 80 минут, в то время как у самцов - в течение 120 минут исследования.

Введение пропранолола, блокирующего симпатические влияния на сердце, сопровождалось длительным урежением ритма сердечных сокращений (брадикардия), выраженным в большей степени и у большего числа самок (67%) по сравнению с самцами (58%) (рис. 2, а). Так, на протяжении 80 минут после введения пропранолола уровень брадикардии у самок составлял 10-21%, а у самцов - 12-14%. К концу наблюдения (на 80-100 минут) у самок отмечалось еще более выраженное урежение пульса (23-25%, а у самцов только 8-12%). Однако уже к 120-й минуте эксперимента как у самок, так и у самцов наблюдалось

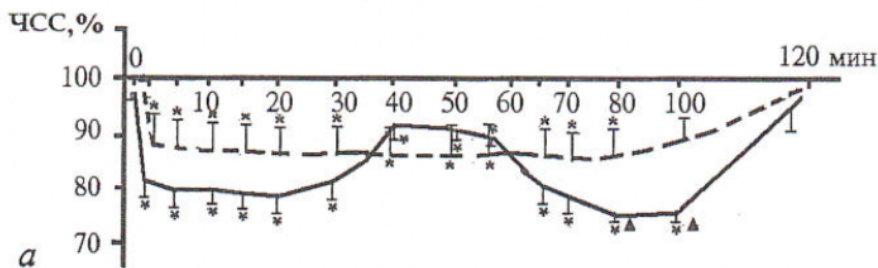


а

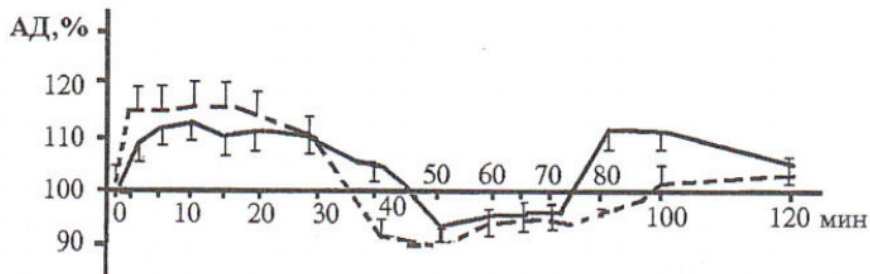


б

Рис. 1. Изменения ЧСС (а), АД (б) при введении атропина у самок (сплошная линия на всех рисунках) и самцов (штриховая линия на всех рисунках). Здесь и далее: (\*) -  $p < 0.05$  относительно исходного уровня, (▲) -  $P < 0.05$  относительно самцов



а



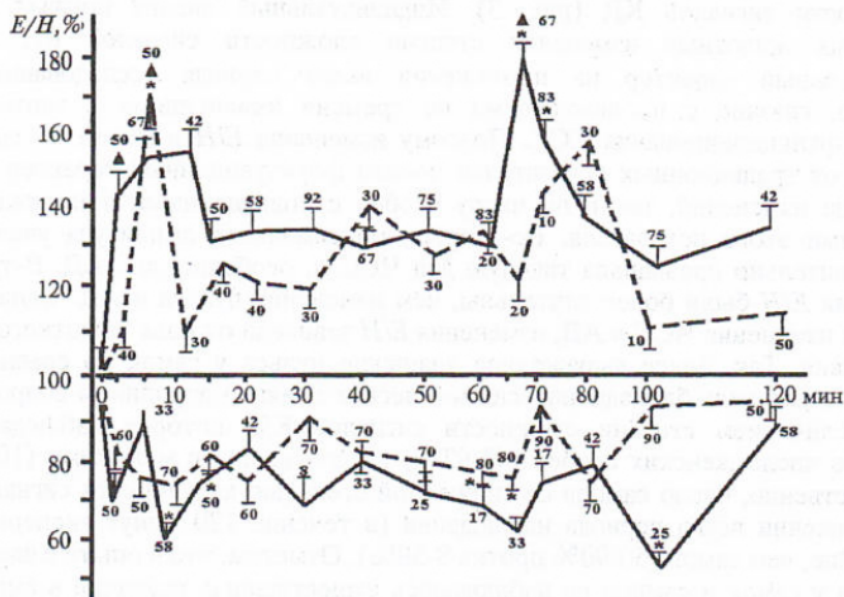
б

Рис. 2. Изменения ЧСС (а), АД (б) при введении обизидана у самок и самцов

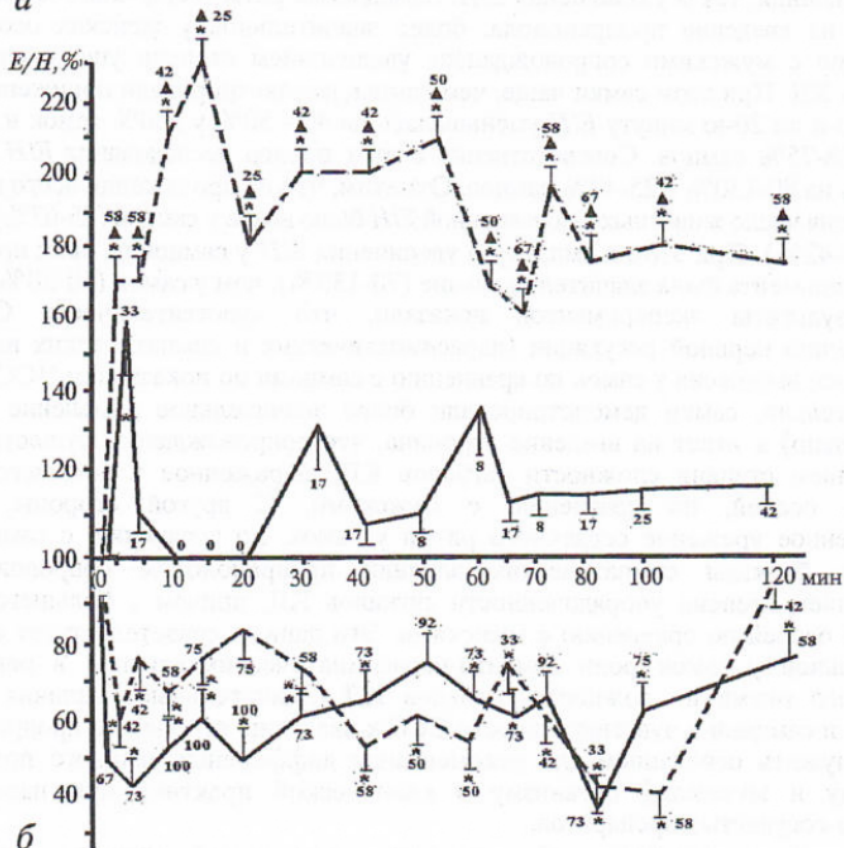
восстановление исходного уровня сердцебиений. При этом брадикардия сопровождалась кратковременным компенсаторным увеличением АД у 58% самок и лишь у 16% самцов (рис. 2, б). Отметим, что исходные значения ЧСС и АД у самок и самцов были примерно одинаковы.



В динамике степени хаотичности сигналов КД при сравнении с изменениями физиологических показателей можно выделить ряд особенностей. Во-первых,  $E/H$



*a*



*б*

Рис. 3. Изменения  $E/H$  при введении атропина (*a*) и обидана (*б*) у самок и самцов. Числа соответствуют количеству животных в % с указанными значениями показателей относительно общего количества испытуемых



на всем протяжении исследования увеличивалась у одной части животных и уменьшалась у другой, отражая, соответственно, повышение и снижение степени хаотичности сигналов КД (рис. 3). Индивидуальный анализ показал, что у некоторых животных изменения степени сложности сигналов КД носили колебательный характер на протяжении всего периода исследования, что, вероятно, связано с происходящими во времени изменениями в хаотическом режиме функционирования ССС. Поэтому изменения  $E/H$  в целом по группе в отличие от традиционных показателей носили флуктуационный характер как по амплитуде изменений, так и по числу особей с повышенными и пониженными значениями этого показателя. Во-вторых, максимальная амплитуда увеличения  $E/H$  значительно превышала таковую для ЧСС и, особенно, для АД. В-третьих, изменения  $E/H$  были более длительны, чем изменения пульса и АД. Однако, так же как и изменения ЧСС и АД, изменения  $E/H$  зависели от пола животного и вида воздействия. Так, более выраженное учащение пульса у самок по сравнению с самцами в условиях блокады парасимпатических влияний атропином сопровождалось увеличением степени сложности сигналов КД, которое наблюдалось у большего числа женских особей (42-92%) по сравнению с мужскими (10-50%). Соответственно, число самцов со сниженной степенью хаотичности сигналов КД на протяжении всего периода наблюдения (в течение 120 минут эксперимента) было выше, чем самок (50-90% против 8-58%). Отметим, что в опыте с введением атропина у самок и самцов не наблюдалось существенных различий в амплитуде как увеличения, так и уменьшения  $E/H$ . Замедление ритма сердечных сокращений в ответ на введение пропранолола, более значительное у женских особей по сравнению с мужскими сопровождалось увеличением степени упорядоченности сигналов КД. При этом самки чаще, чем самцы, демонстрировали понижение  $E/H$ . Так, с 10-й по 20-ю минуту  $E/H$  уменьшалась на 40 - 50% у 100% самок и на 18 - 30% у 58-75% самцов. Соответственно в этот период исследования  $E/H$  увеличивалась на 80-130% у 25-42% самцов. Отметим, что на протяжении всего периода наблюдения число животных с повышенной  $E/H$  было выше у самцов (25-67%), чем у самок (8-42%). При этом и амплитуда увеличения  $E/H$  у самцов на всем протяжении эксперимента была значительно выше (70-130%), чем у самок (10-30%).

Результаты экспериментов показали, что чувствительность ССС к выключению нервной регуляции (парасимпатических и симпатических влияний) была более выражена у самок по сравнению с самцами по показаниям ЧСС и  $E/H$ . Действительно, самки демонстрировали более значительное изменение пульса (тахикардию) в ответ на введение атропина, что сопровождалось существенным увеличением степени сложности сигналов КД, выраженное у большего числа женских особей, по сравнению с мужскими. С другой стороны, более существенное урежение сердечного ритма у самок, по сравнению с самцами, в условиях блокады симпатических влияний пропранололом сопровождалась увеличением степени упорядоченности сигналов КД, причем у большего числа женских особей по сравнению с мужскими. Эти данные свидетельствуют о более значительной у самок роли симпато-парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма и сложности сигналов КД. Значительные различия между самками и самцами в чувствительности ССС к введению атропина и пропранолола могут служить основанием для рекомендации дифференцированного подхода к женскому и мужскому организму в клинической практике при назначении сердечно-сосудистых препаратов.

Динамика нормированной энтропии, отражающей степень сложности сигналов, имела ряд особенностей, которые наблюдались во всех сериях экспериментов. Изменения  $E/H$ , в отличие от ЧСС и АД, были разнонаправленными, более выраженными по амплитуде и длительности. Эти качественные и



количественные особенности динамики  $E/H$  в условиях блокады симпатических и парасимпатических влияний позволяют считать, что показатель степени сложности сигналов КД, отражающий влияние на ССС многочисленных нервных и гуморальных факторов [7], выявляет более глубокие и длительные изменения в активности ССС, чем регистрируемые физиологическими показателями. Наши данные об изменении  $E/H$  при введении атропина согласуются с результатами исследователей [8,9], которые обнаружили положительную корреляцию между активностью парасимпатической системы и изменениями «approximate entropy» и «two-dimensional entropy», соответственно.

Таким образом, результаты наших исследований доказывают перспективность применения  $E/H$  к оценке активности ССС при различных внешних и внутренних воздействиях. Следует особо отметить, что функциональные нарушения в ССС (подавляющий эффект пропранолола в отношении сердечного ритма) сопровождался существенным снижением  $E/H$ , то есть увеличением степени упорядоченности сигналов КД у подавляющего числа животных, а в ряде случаев - на 10-20-й минутах исследования у всех самок и у большей части самцов. Эти факты дают основание считать, что  $E/H$  может применяться наряду с физиологическими показателями в качестве дополнительного маркера функциональных нарушений в ССС.

*Исследования выполнены при частичной поддержке грантом CRDF (REC-006) и грантом Министерства образования России РД 02 -1.4-261.*

#### **Библиографический список**

1. Stoney C.M., Davis M.C., Matthews K.A. Sex differences in physiological responses to stress and coronary heart disease: a causal link? *Psychophysiol.* 1987. Vol. 24. P. 127-131.
2. Dart A., Xiao-Jun D., Bronwyn A. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system // *CVRA.* 2001. 0515: R1.
3. Н.Н. Алимов. Пейсмекерные клетки сердца: электрическая активность и влияния вегетативных нейромедиаторов // *Успехи физиол. наук.* 1993. Vol. 24 (2). P. 37-64.
4. Общий курс физиологии человека и животных. Кн. 2: Физиология висцеральных систем. М.: Изд-во: «Высшая школа», 1991. С. 350.
5. Anishchenko T., Igosheva N., Yakusheva T., Glushkovskaya-Semyachkina O., Khokhlova O. Normalized entropy applied to the analysis of interindividual and gender-related differences in the cardiovascular effects of stress // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 85. P. 287-298.
6. Анищенко В.С., Сапарин П.И., Сафонова М.Ф. Измерительно-вычислительный комплекс для диагностики сложных режимов автоколебаний // *Радиотехника и электротехника.* 1998. Т.37, № 3, С.467-472.
7. Persson P.B. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction // *Physiol. Rev.* 1996. Vol. 76. P. 193-244.
8. Ryan S.M., Goldberger A.L., Pincus S.M., Mietus J., Lipsitz L.A. Gender and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 24. P. 1700-1707.
9. Kanters J.K., Holstein-Rathlou N.H., Agner E. Two dimensional entropy as a measure of parasympathetic activity. A method of quantifying non-linear patterns of heart rate variability // *J. Mol. Cell. Cardiol. (Abstract).* 1994. Vol 26. P. CXX.

Саратовский государственный  
университет

Поступила в редакцию 3.04.03  
после доработки 22.05.03



## NORMALIZED ENTROPY AS AN ADDITIONAL CRITERIA OF CARDIOVASCULAR RESPONSIVITY TO NERVE REGULATION BLOCKADE IN RATS OF BOTH SEXES

*T.G. Anishchenko, O.V.Glushkovskaya-Semyachkina*

In experiments on rats of both sexes we investigated the sensitivity of cardiovascular system to sympathetic and parasympathetic blockade using physiological parameters - heart rate, arterial pressure and a new criteria of complexity of blood pressure dynamics - normalized entropy. The results showed that in females compared with males cardiovascular system is more sensitive to pharmacological agents blocking the sympathetic and parasympathetic influences. These facts suggest that autonomic nerves regulation of cardiovascular system is more pronounced in females than in males. The normalized entropy was demonstrated to be more sensitive criteria of changes in cardiovascular system induced by pharmacological agents. Our data suggested that new measure of the complexity degree of blood pressure dynamics may be useful for evaluation of cardiovascular response to different external and internal perturbations.



*Глушковская-Семьячкина Оксана Валерьевна* - родилась в 1975 году. Окончила Саратовский государственный университет по специальности биология (1999). Защитила кандидатскую диссертацию (2002). Работает ассистентом на кафедре физиологии человека и животных. Имеет 47 публикаций. Принимала участие в 6 международных и 5 российских научных конференциях. Занимается исследованиями механизмов половых особенностей адаптации сердечно-сосудистой системы к стрессам с использованием физиологических подходов и методов нелинейной динамики.