

УДК 612.13:601.1+612.821.6

*О.В. Филатова, И.В. Червова, В.Д. Киселев, И.Н. Томилова*

### **Особенности эндотелий-зависимой потоковой реактивности брюшной аорты у крыс с различными типами поведения в открытом поле**

Исследование взаимосвязи между типологией поведения животных и спецификой их вегетативных реакций имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку ведет к пониманию механизмов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности и устойчивости к внешним воздействиям. Обнаружена зависимость показателей энергетического метаболизма мозга [1], устойчивости к действию острой гипоксии [2], устойчивости к стрессу [3], активности узловых окислительно-восстановительных ферментов [4] животных от типологических особенностей поведения. С начала 80-х гг. пристальное внимание ученых, работающих в области сердечно-сосудистой физиологии, привлекает феномен эндотелий-зависимой регуляции диаметра артериальных сосудов в ответ на изменение скорости кровотока [5–8]. Изучение взаимосвязи между «потоковой» реактивностью артерий и индивидуальными особенностями поведения поможет понять вклад поведенческого фактора риска в развитие ишемической болезни сердца [9], гипертонической болезни, облитерирующего тромбангиита [10, 11], других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вероятно, должна обнаруживаться взаимосвязь показателей, характеризующих особенности функционирования сердечно-сосудистой системы с параметрами работы нервной системы, в частности с типом поведенческих реакций. В настоящей работе у животных с различным типом поведения в открытом поле проведено исследование реактивности артерий к изменению скорости потока, изучена взаимосвязь между этими параметрами.

**Методика.** В качестве оценки поведения крыс использовали методику определения двигательной активности путем регистрации и анализа поведенческих актов [12]. Исследования проводились на крысах линии «Вистар», выращенных в сообществе. До начала эксперимента в течение семи дней с животными проводился хендлинг для снижения стресса от взятия в руки. Опыты проводились в открытом поле диаметром 80 см и высотой бортов 30 см, поле расчерчивалось на квадраты, и вырезалось 16 углублений, имитирующих норки. В поведении крыс выделяли следующие акты и

позы: локомация – 0; обнюхивание – 1; вертикальная стойка – 2; груминг – 3; неподвижность – 4; движение на месте – 5; норковый рефлекс – 6; стойка на стенку – 7. Учитывался также показатель дефекации (число болюсов за 5 минут). В качестве обобщенной характеристики процесса поведения вычисляли значения двигательной активности:

$$H = - \sum_i P_i \sum_j P_{ij} \sum_k P_{ijk} \log_2 P_{ijk},$$

где  $P_i$  – вероятность появления  $i$ -го поведенческого акта;  $P_{ij}$  – вероятность появления  $i$ -го поведенческого состояния за  $j$ -м состоянием;  $P_{ijk}$  – вероятность следования трех поведенческих актов друг за другом.

Тестирование в открытом поле проводилось в течение 7 дней, показатель двигательной активности в открытом поле рассчитывался как среднее за последние 4 дня.

Для изучения реактивности артерий к изменению скорости потока проведено 54 острых опыта на крысах, наркотизированных кетаминном (30 мг/кг внутримышечно, премедикация аминазином). Животных помещали на препаративный столик, отпрепаровывали участок брюшной аорты длиной 2 см, отходящие сосуды тщательно перевязывали, сосуд канюлировали, сохраняя длину равной *in vivo*. Перфузия сосуда осуществлялась раствором Тироде с добавлением 3% желатина [3] и но-радреналина 0,8 мкг/мл. Перфузионный насос марки PP2–15 (Польша) забирает перфузионную жидкость, нагнетает ее в исследуемую артерию, затем через мягкую пластиковую трубку-гидравлический дроссель возвращает ее в емкость с раствором. Емкость с раствором Тироде помещалась в термостат, температура регулировалась таким образом, чтобы стабилизировать ее в сосуде на уровне 37 °С. Стабилизация давления осуществлялась с помощью электродинамической системы по способу, предложенному В.М. Хаютиным [8]. Контроль давления осуществлялся с помощью ртутного манометра. Наружный диаметр средней части артерии измеряли наружным дифференциальным контактным датчиком емкостного типа. В основе работы датчика лежит емкостный преобразователь с изменяющимся перекрытием площади обкладок.

Высыханию артерии препятствовала суперфузия раствором Тироде. Скорость потока жидкости вариировали от 0,7 до 7 мл/мин.

В каждом опыте регистрировали ответ на изменение скорости потока жидкости. Для проверки наличия поток-индуцируемой релаксации артерий сосуд деэндоотелизовывали в течение 60 секунд дистиллированной водой. Регистрация результатов производилась на самопишущем приборе Н3031 и дополнительно на цифровом четырехрядном вольтметре Ц1413. Достоверность различий средних величин устанавливали по t критерию Стьюдента.

**Результаты исследования.** Исследование закона распределения по уровню энтропии поведения крыс в открытом поле показало, что весь массив животных не подчиняется нормальному распределению, разделяется на четыре различающиеся группы (рис. 1) и имеет четыре моды. Эти группы различаются по уровню энтропии поведения. Результаты получены с помощью построения гистограммы распределения животных по уровню энтропии поведения всего массива животных (Microsoft Excel 7.0) при  $p \leq 0,05$ . Для дальнейшего описания выделенным группам животных присвоены номера от I до IV по возрастанию среднего для группы уровня энтропии поведения, т.е. номер I получила группа с наименьшими значениями энтропии, номер IV – с наибольшими. По мнению И.Ю. Забродина [3] животные с высоким уровнем энтропии могут быть отнесены к типу с высокой силой и подвижностью возбудительного процесса; крысы с низким уровнем энтропии поведения могут быть отнесены к слабому инертному типу. Обращает на себя внимание, что наибольшее количество животных в данной выборке относится к группам с низкой энтропией поведения, это может быть интерпретировано, что большую часть группы составили крысы с упорядоченным поведением [13].

На рисунке 2 показана типичная реакция брюшной аорты крысы на десятикратное увеличение скорости потока. Повышение скорости потока вызывает увеличение диаметра артерии. Сопоставление средних значений сосудистой реактивности по группам не позволяет обнаружить какие-либо существенные закономерности (рис. 3). Наблюдается лишь слабая тенденция к увеличению потоковой реактивности в IV группе ( $28,5 \pm 1,31$ ) по сравнению с I ( $26,42 \pm 3,17$ ), II ( $27,37 \pm 3,96$ ) и III ( $27,24 \pm 1,84$ ) группами. Однако для этих данных характерно ненормальное распределение для II ( $As=1,42, Ex=1,27$ ), III ( $As=1,82, Ex=3,4$ ), IV ( $As=-0,84, Ex=1,9$ ) групп. Более перспективным в анализе подобного рода данных может быть исследование линейных и нелинейных парных корреляций между параметрами сосудистой реактивности и поведенческими показателями. Крос-корреляционному анализу были подвергнуты данные об энтропии поведения и потоковой реактивности



Рис. 1. Распределение крыс по уровню энтропии поведения. По оси абсцисс – энтропия поведения, по оси ординат – число животных

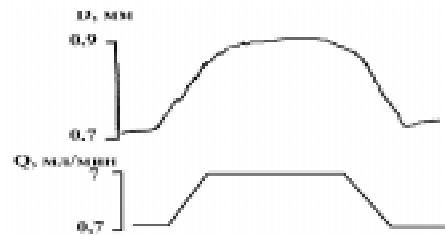


Рис. 2. Зависимость диаметра брюшной аорты крыс от объемной скорости потока

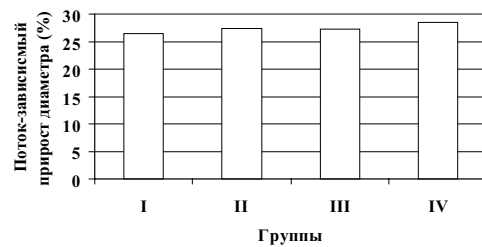


Рис. 3. Средние значения сосудистой реактивности по группам

ности (dD%). Вычислялись линейные коэффициенты корреляции  $r_{xy}$ , корреляционные отношения  $h_{xy}, h_{yx}$ , коэффициенты детерминации  $r^2, h^2$ .

Выявлена положительная связь между показателями dD% и «энтропии поведения» крыс ( $r=0,32$ ) ( $p \leq 0,05$ ). Расчет корреляционных отношений выявляет, что показатель dD% зависит от показателя энтропии на 25% ( $h=0,5$ ) ( $p \leq 0,05$ ), показатель энтропии зависит от показателя dD% на 9,6% ( $h=0,31$ ) ( $p=0,05$ ). Полученные значения корреляционных отношений выше значений коэффициента корреляции. Это свидетельствует о том, что между изучаемыми показателями существуют нелинейные отношения, и не позволяет оценивать полученные результаты по критерию Стьюдента. Обнаруженные нами различия в реактивности к потоку брюшной аорты крыс с различными типами поведения согласуются с литературными данными, касающимися реактивности других систем у животных с разным типом ВНД. Действительно, при исследовании различных вегетативных показателей обнаружена их положительная связь с типом нервной системы. Показано существование корреляции между

типологическими особенностями поведения животных и их устойчивостью к дефициту кислорода. Среди животных с активным типом поведения преобладают высокорезистентные к гипоксии, среди животных с пассивным типом – низкорезистентные [2]. Выявлено, что активность многих ферментов в коре головного мозга, печени и почках выше у кроликов с сильным типом нервной системы, чем у животных со слабым типом нервной системы [1]. Различаются животные с разным типом нервной системы по устойчивости к стрессу: наибольшей устойчивостью обладают крысы с сильной, уравновешенной подвижной нервной системой, наименьшей – возбудимые слабые неуравновешенные животные [3]. Довольно-таки сложно проследить всю цепочку связей в организме – каким образом поведение животных влияет на реактивность кровеносных сосудов, либо наоборот – каким образом реактивность сосудов влияет на поведение. Однако же наука накопила факты, свидетельствующие о существовании тесной связи между нервной конституцией и общей конституцией живого организма [14]. Совершенно очевидно, что в организме должен существовать какой-то третий фактор (или факторы), влияющий как на поведение, так и реактивность отдельных органов, в том числе и артериальных сосудов.

Ранее нами показано в исследовании регионарных особенностей потоковой реактивности, что большая реактивность артерий, относящихся к различным регионам, обеспечивается высоким базальным тонусом [12]. Исходя из этого представляет интерес изучение взаимосвязь между показателем потоковой реактивности и показателем начального диаметра артерий ( $D_0$ ), который артерия имеет при «нулевой» скорости потока.

Связь, выявляемая между показателями  $dD\%$  и  $D_0$ , носит отрицательный характер ( $r=-0,207$ ). Расчет корреляционных отношений выявил зависимость показателя  $dD\%$  от показателя  $D_0$  на 98% ( $h=0,99$ ) ( $p<=0,01$ ). Показатель  $D_0$  в свою очередь зависит от показателя  $dD\%$  на 21% ( $h=0,46$ ) ( $p<=0,05$ ). Общим звеном, связывающим показатели  $dD\%$ , и энтропию может оказаться  $D_0$ , от которого показатель  $dD\%$  зависит на 98%. Вполне вероятно, что начальный диаметр (а вернее исходный тонус) артерий может определять их потоковую реактивность, который в свою очередь зависит от энтропии поведения.

Коэффициент корреляции между показателями  $D_0$  и энтропии составляет 0,35 ( $p<=0,05$ ). Расчет корреляционных отношений показал, что показатель  $D_0$  зависит от показателя энтропии на 92% ( $h=0,962$ ) ( $p<=0,01$ ), показатель энтропии зависит от показателя  $D_0$  на 18,23% ( $h=0,427$ ) ( $p<=0,05$ ).

Другим фактором(и), связывающим реактивность артерий и поведение крыс, могут оказаться эмоциональные реакции, возникающие в живом организме и сопровождающиеся характерной динамикой вегетативных функций. Эмоциональное возбуждение, развивающееся в эмоциогенных зонах мозга, распространяется в восходящем и нисходящем направлениях, оказывая влияние на состояние внутренних органов: деятельность сердца, тонус сосудов, дыхание, потоотделение, активность пищеварительных органов, работу почек [3]. При этом, как показывают наблюдения, нарушения вегетативных функций развиваются не у каждого животного и человека при эмоциональном стрессе [3]. Рядом исследователей были обнаружены индивидуальные различия устойчивости сердечно-сосудистых функций у крыс при иммобилизационном стрессе и установлено, что устойчивость одних вегетативных параметров может сочетаться с нарушением деятельности других органов и систем [3]. Было обнаружено, что подопытные животные разделялись на ряд типов по характеру динамики сердечно-сосудистых реакций. Среди них выделялась группа устойчивых к эмоциональному стрессу животных со стабильной динамикой артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, группа адаптирующихся крыс, у которых наблюдались гипер- или гипотензивные реакции артериального давления, и группа предрасположенных к сердечно-сосудистым нарушениям животных, которые погибали в различные сроки иммобилизации с характерной динамикой вегетативных показателей [3]. Изучение взаимосвязи между «потоковой» реактивностью артерий и индивидуальными особенностями поведения поможет понять вклад поведенческого фактора риска в развитие ишемической болезни сердца [9], гипертонической болез-

Значения коэффициентов корреляции, корреляционных отношений в группе экспериментальных животных

Исследуемые показатели	Коэффициент корреляции $r_{xy}$	Коэффициент детерминации $r_{xy}^2$	Коэффициент корреляционного отношения $h_{xy}$	Коэффициент детерминации $h_{xy}^2$	Коэффициент корреляционного отношения $h_{yx}$	Коэффициент детерминации $h_{yx}^2$
Энтропия поведения – $dD\%$	0,32	0,1024	0,31	0,096	0,5	0,25
$DD\% - D_0$	-0,207	0,042849	0,99	0,98	0,46	0,21
Энтропия поведения – $D_0$	0,35	0,1225	0,427	0,1823	0,962	0,92

ни, облитерирующего тромбангиита [10, 11], других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, исследование сосудистой реактивности к изменению скорости потока выявило положительную связь между энтропией поведения животных и величиной «потоковой» реакции. Завершающим

звеном в цепи энтропия поведения - сосудистая реактивность является значение начального диаметра артерий. Фактором, на 98 % определяющим потоковую реактивность, является базальный тонус артерий. И только 2% в данный вид реактивности вносят иные факторы.

## Литература

1. Саркисова К.Ю., Ноздрачева Л.В., Буликов М.А. Взаимосвязь между индивидуальными особенностями поведения и показателями энергетического метаболизма мозга у крыс // Журнал высшей нервной деятельности. 1991. Т. 41. №5.
2. Ливанова Л. М., Айрапетянц М. Г., Германова Э. Л., Лукьянова Л. Д. Долгосрочное влияние однократной гипоксии на поведение крыс с разными типологическими особенностями // Журнал высшей нервной деятельности. 1993. Т. 43. №1.
3. Скоцеляс Ю. Г., Юматова Е. А. Корреляционные отношения между вегетативными параметрами при экспериментальном эмоциональном стрессе // Журнал высшей нервной деятельности. 1983. Т. 33. №1.
4. Краковский М.Э. Активность узловых окислительно-восстановительных ферментов у кроликов с разными типологическими особенностями // Журнал высшей нервной деятельности. 1987. Т. 37. №3.
5. Смиешко В., Хаютин В.М., Герова М., Геро Я., Рогоза А.Н. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакции самоприспособления просвета артерии // Физиологический журнал СССР. 1979. Т. 65. №2.
6. Мелькумянц А.М., Веселова Е.С., Хаютин В.М. Реакция бедренных артерий кошек на увеличение скорости кровотока // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. №8.
7. Мелькумянц А.М., Хаютин В.М., Веселова Е.С. Регуляция диаметра бедренной артерии при изменении скорости течения перфузионных растворов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1982. №6.
8. Хаютин В.М. Регуляция просвета артерий, определяемая чувствительностью эндотелия к скорости течения и вязкости крови // Вестник АМН СССР. 1987. №6.
9. Положенцев С. Д., Руднев Д. А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца. Л., 1990.
10. Sapian-Raczowska B., Kuchtyн K., Doskocz R. Психологические особенности пациентов с болезнью Бюргера // Флебологическая. 1999. №5.
11. Михеева О. О., Киселев В. Д., Хорев Н. Г. Психобиологические особенности больных облитерирующим тромбангиитом // Известия АГУ. 2000. №3.
12. Филатова О. В., Киселев В.Д., Требухов А.В., Козлова Л.Г. Регионарные различия в зависимых от эндотелия сосудистых реакциях на повышение скорости потока // Российский физиологический журнал им. М.И. Сеченова. 1999. Т. 85. №12.
13. Забродин И. Ю., Петров Е. С., Лазаренко И. С. Индивидуально-типологические особенности поведения крыс в условиях открытого поля // Журнал высшей нервной деятельности. 1989. Т. 39. №1.
14. Купалов П.С. Учение о типах высшей нервной деятельности животных // Журнал высшей нервной деятельности. 1954. Т. 4. №1.