

## Экспериментальная модель алкоголизма в условиях воздействия низких температур

И.И. ЛОМАКИН, Г.А. БАБИЙЧУК, В.В. МАМОНТОВ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Коррекция соматических, вегетативных нарушений, спровоцированных хроническим алкоголизмом, остается актуальной проблемой, несмотря на огромные возможности современной лекарственной терапии. При формировании психосоматических осложнений в остром периоде алкоголизма с последующим развитием тяжелых органических поражений органов и систем, стойкими функциональными нарушениями после прекращения поступления этанола в организм необходимо применение нетрадиционных подходов лечения для достижения стойкого терапевтического эффекта, либо для многократного потенцирования эффекта традиционных методов терапии. Дальнейшее потребление алкоголя не может быть препятствием для лечения соматических осложнений, но эффективность терапии при этом крайне низка. Создание новых подходов, лечения с применением немедикаментозных методов, позволяющих одновременно использовать специфическую противоалкогольную терапию, является актуальным и перспективным направлением. Экспериментальное моделирование позволяет изучить механизмы терапевтического эффекта и обосновать рекомендации к клиническому применению. Как показали ранее проведенные исследования в ИПКиК НАН Украины, перспективным и терапевтически эффективным направлением является применение различных видов холодового и низкотемпературного воздействия, позволяющего направлено изменять проницаемость гистогематических барьеров, корректировать вегетативную регуляцию периферических процессов, активно воздействовать на нейроэндокринные системы [2,3]. Новые технические решения и создание криокамер позволили использовать сверхнизкие температуры ( $-120^{\circ}\text{C}$ ) в клинической практике. Однако остаются нерешенными вопросы специфичности и кратности режимов экстремального воздействия при различных патологических процессах.

Цель исследования – изучить особенности центральной регуляции периферических процессов при экспериментальном моделировании алкоголизма в условиях воздействия сверхнизких температур.

*Адрес для корреспонденции:* Ломакин И.И., Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38 (057) 373-30-07, факс: +38 (057) 373-30-84, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

### Материалы и методы

Экспериментальное моделирование алкоголизма проводилось на 6-7-месячных крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г, содержащихся в условиях вивария. После предварительного отбора животных, склонных к алкоголизации, в рацион включался вместо воды в первые две недели 5%, а затем 15% раствор этанола с добавлением в рацион 96% раствора этанола на стандартных кусочках белого хлеба. Экстремальное общее криовоздействие (ЭК) проводилось на промышленно выпускаемой установке для экстремальной криотерапии ( $-120^{\circ}\text{C}$ ).

Состояние центральной регуляции периферических процессов определялось по данным математической обработки сердечного ритма, регистрируемого во втором стандартном отведении (100-500 кардиоинтервалов). Задачи математического анализа сердечного ритма состоят в том, чтобы на основании изучения активности синусового узла по последовательности кардиоинтервалов, по вариациям их длительности сделать заключение о состоянии системы управления и ее отдельных уровней. При этом синусовый узел рассматривается не только в аспекте автоматии сердца, но и как индикатор деятельности более высоких уровней управления. Динамический ряд значений продолжительности сердечного цикла может быть представлен разнообразными математическими моделями. Наиболее тщательно разработан и исследован подход с позиций теории вероятностей: последовательность временных интервалов рассмотрен как случайный процесс [4]. Мы вычисляли ряд физиологически значимых показателей частоты сердечных сокращений: моду ( $M_0$ ), амплитуду моды ( $AM_0$ ), вариационный размах ( $DX$ ), амплитуду дыхательных (быстрых) волн в спектре мощности динамического ряда кардиоинтервалов ( $S_d$ ), амплитуду медленных волн в спектре мощности динамического ряда кардиоинтервалов ( $S_0$ ), индекс вегетативного равновесия (ИВР), индекс напряжения (ИН), индекс централизации (ИЦ).  $M_0$  указывает на наиболее вероятный уровень функционирования синусового узла системы кровообращения и отражает в основном гуморальный путь регуляции.  $AM_0$  – показатель, отражающий мобилизующий эффект централизации управления ритмом сердца, который

обусловлен влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы. DX – показатель, связанный с активностью парасимпатической нервной системы (влияние блуждающих нервов на дыхательные изменения сердечного ритма обычно преобладают над недыхательными его изменениями). Следует учитывать, что при повышении амплитуды медленных волн DX будет зависеть в большей степени от состояния подкорковых нервных центров, чем от тонуса парасимпатической нервной системы. ИВР (АМо /DX) указывает на соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ЦНС. ИН (АМо/2DXМо) отражает степень напряжения централизации управления сердечным ритмом. ИЦ ( $S_0/S_d$ ) указывает на соотношение высших (центральных) и низших (автономных) контуров регуляции ЧСС [1].

Кроме того, было изучено состояние важнейшего звена системы обратных связей – активности гематоэнцефалического барьера.

### Результаты и обсуждение

Хроническое потребление этанола вызывало структурные изменения при ЭКГ исследовании, свидетельствующие о повышении тонуса блуждающего нерва или усилении холинергической реакции. Отмечаются некоторая тенденция к нестабильности частоты сердечных сокращений с эпизодами урежения частоты, уменьшение амплитуды Р, удлинение интервала P-Q, подъем сегмента S-T, увеличение амплитуды Т до 1/2 QRS и его уширение. После первого охлаждения у животных проявилось на ЭКГ увеличение вольтажа, продолжительности комплекса QRST, отражающего изменение желудочковой регуляции сердечной деятельности. Удлинение абсолютного рефрактерного периода с продолжительной восстановительной кривой возбудимости на фоне неизменной структуры ЭКГ может указывать лишь на некоторое усиление центральной регуляции с уравновешенным повышением активности вегетативной нервной регуляции.

Известно, что ряд веществ оказывает различное действие в зависимости от места их введения [2]. Так, например, периферическое введение норадреналина (НА) приводит к изменению параметров сердечной деятельности, в частности к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Будучи же введенным в структуры мозга (третий желудочек, гипоталамус), вызывают замедление ЧСС. Являясь тормозным центральным медиатором, НА, попадая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в задний гипоталамус, способствует растормаживанию переднего парасимпатического, который находится в

реципрокных взаимоотношениях с задним. Помимо взаимных тормозящих влияний, конкурирующее действие этих нервных центров, по-видимому, проявляется на уровне вегетативного ядра вагуса, которое испытывает угнетающее влияние заднего гипоталамуса и возбуждающее - переднего [1,3].

Данное положение было использовано для изучения проницаемости ГЭБ для НА. Лабораторному животному внутрибрюшинно вводили 0,5мл 0,2% раствора НА.

Введение НА после экстремального охлаждения сопровождалось специфическими реакциями, характеризующими центральный и периферический эффект препарата, что отражает изменения проницаемости ГЭБ после ЭК и сопровождаются усилением центрального эффекта введенного внутрибрюшинно медиатора (НА).

Перед повторным сеансом ЭК введение НА не сопровождалось достоверным изменением сердечного ритма. На ЭКГ под влиянием НА появляются характерное снижение зубца Р, удлинение интервала P-(Q)R, увеличение зубца R и углубление зубца S, снижение сегмента S-T под нулевую линию. Спустя 8-10 мин отмечается повышение тонуса симпатической нервной системы или усиление адренергической регуляции, проявляющееся на ЭКГ увеличением зубца Р, сегмент S-T вторично смещается под изолинию.

Введение НА после повторного сеанса ЭК сопровождается резким усилением вагусного влияния на сердечный ритм, урежающийся в 2-3 раза. Одновременно на ЭКГ регистрируется синдром преждевременного возбуждения - укорочение P-(Q)R интервала. Комплекс QRS начинается пологим колебанием (пологий медленный подъем утолщенного начального колена зубца R, так называемая “волна-дельта”), что можно трактовать как асинхронность проведения возбуждения различными участками проводящей системы к соответствующим отделам миокарда, в связи с чем тканевые элементы атриоventрикулярного узла изменяют возбудимость в условиях конкурирующего влияния центрального и периферического звеньев регуляции. Возрастающее воздействие экстракардиального фактора (повышение вегетативных нарушений вследствие хронической алкоголизации, ЭК и экзогенного медиатора) проявляется на ЭКГ изменением сегмента S-T. Подъем S-T, указывающий на раннюю фазу реполяризации желудочков, может свидетельствовать о нарушении обменных процессов как последствиях этаноловой интоксикации.

Для оценки функциональных связей организма в регуляции сердечного ритма особое значение приобретает взаимная корреляция отдельных

параметров, полученных при математическом анализе сердечного ритма.

Показатели математического ряда ритма сердца при хронической этаноловой интоксикации после повторной ЭК отражают различные формы рассогласования регуляторных процессов. Существенный рост  $M_0$ ,  $A_{M_0}$  при практически неизменном вариационном размахе и снижении индекса напряжения указывает на изменение симпатических и парасимпатических взаимосвязей. После третьего сеанса ЭК отмечается достоверная ( $p < 0,05$ ) тенденция к нормализации процессов регуляции, но сохраняется преобладание симпатических влияний на ритм сердца (табл.1).

Активность подкорковых нервных центров в регуляции сердечного ритма отражается в показателях автокорреляционного и спектрального анализов.

Отсутствие достоверных изменений в показателях  $I_k$ ,  $S_0$  (табл. 2), незначительное снижение  $M_0$  после первой ЭК указывают на сохраняющийся высокий уровень влияния подкорковых нервных центров на ритм сердца.

По данным автокорреляционного анализа перед повторной ЭК отмечается неустойчивое усиление влияния центрального контура на автономный, но уже после сеанса соотношение между ними выравнивается за счет снижения активности центров подкорковой регуляции, на что указывает уменьшение мощности волн первого порядка при спектральном анализе.

Если хроническая алкоголизация вызывает усиление противоборствующих влияний центрального и автономного контуров на ритм сердца с низкими значениями  $I_k$ ,  $m_0$ ,  $S_0$ ,  $M_0$ , свидетельствующими о преобладании активности парасимпатической нервной системы, то появляющаяся тенденция к повышению указанных показателей после ЭК отмечает возрастание активности центральных регуляторных систем на ритм сердца, что приводит к усилению их влияния на структуру ритма сердца.

Таким образом, рассогласование структурно-функциональной системы, определяющей сердечный ритм при этаноловой интоксикации, после ЭК нормализуется за счет повышения активности подкорковых нервных центров регуляции.

Известно, что усиление парасимпатикотонии, как правило, указывает на усиление процессов саморегуляции, активацию деятельности автономного контура регуляции ритма сердца. Усиление симпатического тонуса свидетельствует о централизации управления. При отрицательной регуляции управление осуществляется с минимальным участием высших уровней.

**Таблица 1.** Статистические показатели ритма сердца при ЭК и алкоголизации (n=5)

Условия эксперимента	Показатели			
	$M_0$	$\Delta X$	$A_{M_0}$	ИН
Исходные данные	2,2±0,005	0,038±0,003	64,6±2,6	4038±3
Алкоголизация	2,1±0,003	0,03±0,002	72,6±3,2	6350±8
Перед 2 ЭК	2,2±0,005	0,037±0,003	53,6±2,6	3038±3
Повторная ЭК	3,6±0,01	0,04	74,6±5,4	2680±5
Третья ЭК	2,3±0,05	0,03±0,002	58,0±4	3340±4

**Таблица 2.** Динамика показателей автокорреляционной и спектральной функции при охлаждении и алкоголизации (n=5)

Условия эксперимента	Показатели			
	$I_k$	$m_0$	$S_0$	$S_m$
Исходные данные	0,330±0,02	3,6±0,3	2,09±0,03	1,91±0,01
Алкоголизация	0,324±0,019	2,0±0,02	2,05±0,06	1,745±0,02
Перед 2 ЭК	0,30±0,01	7,0±1,9	2,14±0,07	1,888±0,015
После 1 ЭК	0,27±0,02	4,0±0,3	1,93±0,03	1,828±0,024
Повторная ЭК	0,086±0,06	1,0	1,47±0,06	1,56±0,04
Третья ЭК	0,297±0,09	7,6±2,8	2,326±0,17	1,868±0,15

После первой ЭК снижение регуляции сердечного ритма происходит на фоне уменьшения степени централизации управления при уменьшении парасимпатических влияний (табл.3, 4). Введение НА после ЭК ведет к возрастанию тонуса вегетативной нервной системы как за счет усиления централизации управления ритмом сердца, так и равного уменьшения противоборствующих симпатических и парасимпатических влияний. Этот процесс обусловлен изменением проницаемости ГЭБ и соответствие суммарными центральными и периферическими эффектами экзогенного НА. Последовательные воздействия НА и ЭК способствовали изменению вегетативных реакций в направлении вегетативной

эйтении, сопровождающиеся равнонаправленным снижением тонуса симпатической нервной системы и активности парасимпатических влияний.

Таким образом, несмотря на научную обоснованность применения экстремальной криотерапии, остается невыясненным множество биологических аспектов, в том числе и особенности реакции организма при наличии других патологических факторах воздействия на организм, в том числе и этанола.

Как показали проведенные исследования, биологические эффекты ЭК во многом реализуются через изменение активности нейромедиаторной системы.

Представленные в данной работе результаты по изменению проницаемости ГЭБ для НА позволяют рассмотреть еще один важный аспект особенностей транспорта нейромедиаторов с различной биохимической структурой и различным физиологическим эффектом через ГЭБ при экстремальном охлаждении в присутствии этанола. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что изменение проницаемости ГЭБ при ЭК является фактором, обеспечивающим в равной степени метаболизм в области гипоталамуса и передачу информации от объектов регуляции к центрам, направленным на поддержание компенсированного физиологического уровня функционирования периферических систем.

### Выводы

1. Экстремальная криотерапия может вызывать структурно-функциональные изменения в различных системах организма.

2. ЭК активно влияет на процессы изменения проницаемости ГЭБ.

3. Введение экзогенного медиатора при экстремальном охлаждении и алкоголизации сопровождается не только усилением центрального звена регуляции, но и глубокими функционально-структурными изменениями на уровне отдельных органов и систем (на примере сердечно-сосудистой системы).

4. Экстремальная криотерапия позволяет направлено влиять на функциональный уровень вегетативной регуляции периферических процессов.

5. Использование экстремальной криотерапии при хронической алкоголизации способствует нормализации центральной регуляции периферических процессов.

**Таблица 3.** Динамика статистических показателей ритма сердца у экспериментальных животных

Условия эксперимента	Показатели	
	ВГР	ПАГР
Исходные данные	1530±40	323±4
Алкоголизация	1700±23	340±5
Перед 2 ЭК	670±15	203±3
После 1 ЭК	312±5	162,5±12
+ НА	500±24	150±13
Третья ЭК	151,5±8	131,8±9,9

**Таблица 4.** Статистические показатели ритма сердца при ЭК и алкоголизации и НА (n=5)

Условия эксперимента	Показатели			
	Mo	DX	AMo	ИИ
Алкоголизация	2,2±0,005	0,02±0,003	61,6±2,6	3875±3
Алкоголизация + НА	2,0±0,004	0,01±0,001	60,6±2,7	8611±25
ЭК+ алкоголизация + НА	2,2±0,03	0,03	39,5±4,4	2196±8

### Литература

1. *Баклаваджян О.Г.* Центральные механизмы гомеостаза / В кн.: Частная физиология нервной системы.— Л., 1983.— С. 218-312.
2. *Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Пастухов Ю.Ф. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 1: Системное введение бомбезина повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера для нейромедиаторов // Пробл. криобиологии.— 1995.— №1.— С. 3-9.
3. *Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Марченко Л.Н., Полищук Л.В.* К концепции экзистэнцефалической системы охлажденного мозга. Часть 2: Биоритмы холодного стресса // Пробл. криобиологии.— 2000.— №3.— С. 21-27.
4. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.— М.: Наука, 1984.— С. 222.