

УДК 599:539.1.047

**ИСХОДНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА  
И РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КРОЛИКОВ**© 2005 г. **К. Ш. Надареишвили, И. И. Месхишвили, Д. К. Надареишвили, Г. Л. Ормоцадзе\*,  
М. М. Николаишвили, Г. С. Иорданишвили, В. Я. Сандодзе, Е. Г. Читанава***Научно-исследовательский центр радиобиологии и радиационной экологии Академии наук Грузии,  
Тбилиси, Грузия*

Цель работы – изучение зависимости радиочувствительности кроликов от исходного функционального состояния автономной нервной системы (АНС), оцениваемого по частотно-временным параметрам (ЧВП) вариабельности сердечного ритма (ВСР). С использованием современных компьютерных технологий измерения, обработки и анализа результатов были изучены выживаемость кроликов и динамика изменений ЧВП ВСР после общего рентгеновского облучения в дозах 2 и 12 Гр. Установлено, что животные с исходным превалированием адренергических воздействий на ритм сердца (“симпатикотоники”) значительно более чувствительны к облучению, чем те, у которых отмечается парасимпатическое превалирование (“ваготоники”). Наиболее характерным и определяющим различием между этими двумя группами животных является исходный уровень суммарных регуляторных воздействий на ритм сердца, отражающийся на величине общей мощности плотности спектра (ОМПС). У симпатикотоников исходная ОМПС значительно меньше, чем у ваготоников. Первичные изменения ЧВП ВСР после облучения практически не зависят от дозы и проявляются в виде резкого угнетения ОМПС как у симпатикотоников, так и у ваготоников.

При дозе облучения 12 Гр это необратимый процесс. У симпатикотоников он развивается быстрее и заканчивается смертью гораздо раньше, чем у ваготоников. При этой дозе средняя продолжительность жизни кроликов ваготоников составляет  $18.8 \pm 2.6$ , а симпатикотоников  $10.3 \pm 1.3$  сут ( $p < 0.02$ ). При облучении в дозе 2 Гр начальное резкое уменьшение ОМПС у ваготоников длится не более недели. Затем суммарное регуляторное воздействие АНС на ритм сердца возрастает (возврат), и это состояние, возможно, указывающее на повышение общей резистентности организма, прослеживается в течение 2 мес. и лишь к концу 3-го мес. стабилизируется на уровне исходных значений. У симпатикотоников также происходит начальное резкое уменьшение ОМПС, но его восстановление и тем более возврат до исходных значений не проявляется. Полученные результаты указывают на то, что низкий исходный уровень ОМПС ВСР – достаточно корректный маркером более высокой радиочувствительности кроликов симпатикотоников по сравнению с ваготониками.

*Кролики, лучевое поражение, радиочувствительность, маркеры, вариабельность сердечного ритма, нейровегетативный статус, вагосимпатический баланс.*

Частота и сила сердечных сокращений были одними из первых физиологических параметров, использованных в качестве критерия оценки биологического действия Рентгеновских (X) лучей. Ретроспективный анализ этих исследований, выполненных одним из основоположников радиобиологии И.Р. Тархановым (Тархан-Моурави) более чем 100 лет тому назад, показывает, что механизмы ряда его радиобиологических открытий до сих пор не имеют однозначных объяснений [1]. Это касается не только радиационного угнетения спинальных рефлексов и эмбрионального развития, реакции меланофорных клеток на облучение

и т.д., но и изменений сердечного ритма и механизмов его регуляции.

Изучению изменений функционального состояния вегетативной нервной системы при лучевых поражениях посвящено большое количество работ как клинической, так и экспериментальной направленности. Литературный материал, аккумулированный в фактографических электронных базах данных нашего Центра, содержащих более 10 тыс. источников, библиографическая часть которых опубликована в виде отдельных изданий [2, 3], включает несколько сот публикаций этого плана, выполненных с начала прошлого века по сей день. Комплексный анализ этих данных показывает, что в настоящее время имеются достаточно обоснованные теоретические и экспериментальные предпосылки ставить вопрос о возможности использования результатов ана-

\* Адресат для корреспонденции: Грузия 38003 Тбилиси, 03, ул. Телавская, 51, Научно-исследовательский центр радиобиологии и радиационной экологии АН Грузии, тел.: +995(32) 775-4-42; факс: +995(32)93-23-35; e-mail: kiazoo@caucasus.net.

лиза изменений нейровегетативных механизмов регуляции сердечного ритма в качестве одного из доступных, оперативных и неинвазивных критериев оценки как индивидуальной радиочувствительности, так и тяжести течения, выбора методов лечения и прогнозирования последствий лучевого поражения человека и животных.

С этих позиций, кроме фармакологической модификации вагосимпатическо-баланса (ВСБ) особый интерес представляет изучение радиочувствительности организма в зависимости от его индивидуального естественного (исходного) состояния. Эти вопросы мало изучены и представляют значительный интерес и с точки зрения общих проблем радиационной биологии и медицины, поскольку различия в радиочувствительности среди популяции млекопитающих одного и того же генотипа зависят от эффективности адаптивных и компенсаторных ресурсов, регулируемых нейровегетативными механизмами практически на всех уровнях организации биологических систем. Этими механизмами создаются наборы иммунных, гормональных, метаболических, висцеральных, психосоматических и других параметров, характеризующих особь как фенотип. Исходя из современных представлений о регуляции адаптивных процессов и гомеостазе, а также от основных положений так называемой поливагальной теории [4], рассматривающей автономную нервную систему (АНС) как единый нейроэндокринно-иммунный комплекс, обеспечивающий выживание, можно предположить, что ключевым в формировании фенотипических различий в радиочувствительности являются именно эти механизмы.

В литературе нет прямых клинических или экспериментальных данных о зависимости видовой и индивидуальной радиочувствительности человека и животных от уровня развития и функционального состояния АНС. Одна из первых попыток использовать изменения в механизмах регуляции сердечного ритма в качестве критерия оценки радиочувствительности, в частности сезонной, была предпринята Г.П. Кузнецовым и соавторами [5]. У крыс, находящихся в условиях эфирного наркоза, методом анализа основных временных параметров (ВП) вариабельности сердечного ритма (ВСП) и их взаимной корреляции были выявлены не только сезонные различия исходного нейровегетативного статуса в радиочувствительности, но и различия внутри популяции. Авторы отмечают, что зимой, когда функциональная активность организма высокая, а механизмы регуляции сердечного ритма характеризуются более устойчивой интеркорреляционной зависимостью, эти животные более радиорезистентны, чем весной, когда не только кардиальные, но и общие адаптационно-компенсаторные возможности понижены. По нашим данным, при общем облучении крыс в су-

перлетальной дозе как при эфирном, так и при нембуталовом наркозе такие различия в радиочувствительности методом анализа ВП и спектральных параметров (СП) ВСП практически не выявляются: эффект в основном зависит от глубины и продолжительности наркоза [6].

Аналогичных исследований, выполненных без применения наркоза крайне мало. Тем не менее некоторые из них указывают на принципиальную возможность зависимости радиочувствительности от функционального состояния АНС. Так, например, у крыс выявлена такая зависимость от исходного состояния ряда этологических параметров (эмоционально-мотивационное поведение, агрессивность и т.д.) и их нейрохимических коррелятов, таких как количественное содержание и распределение медиаторных пептидов и их рецепторов в различных структурах мозга, свободных аминокислот, SH-групп и т.д., многие из которых являются эндогенными радиопротекторами [7–10]. Установлено, что крысы-киллеры мышей, считающиеся холинергическими преобладающими [11], значительно более радиочувствительны, чем неагрессивные особи из той же популяции [8, 9]. С другой стороны, есть данные о том, что спонтанно гипертензивные крысы линии Вистар-Киото, считающиеся симпатическими преобладающими, значительно более радиочувствительны, чем нормотензивные их сородичи [12–14]. Более того, фармакологическая десимпатизация резерпином снимает повышенную радиочувствительность спонтанно гипертензивных крыс [14]. По нашим данным, провоцирование агрессивности путем блокирования синтеза серотонина парахлорфенилаланином повышает радиочувствительность неагрессивных по природе крыс и вызывает соответствующую модификацию поведения и его нейрохимических коррелятов [9, 10].

С другой стороны, активация синтеза серотонина 5-6-окситриптофаном, сопряженная и с активацией адренергической системы, угнетает природную агрессивность крыс-киллеров и повышает их радиорезистентность [8, 10]. Однозначную оценку этих противоречивых данных затрудняют и сведения о том, что адреналин и норадреналин считаются радиопротекторами [15, 16], а литературный материал по холинергическим, серотонинергическим и другим системам, непосредственно связанным с функцией АНС, крайне противоречив. Наряду с этим имеются многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные об ультра-, инфра- и циркадианной, сезонной, гелиогеомагнитной и т.д. зависимостях течения различных физиологических и патофизиологических процессов, которые определяют адаптацию животных в среде обитания и прямо или косвенно связаны с изменениями функционального состояния АНС. Имеются успешные

попытки использовать методы анализа ЧВП ВСП для изучения и этих проблем [17].

Учитывая изложенное, мы задались целью проследить динамику изменений вагосимпатических механизмов регуляции сердечного ритма на разных этапах после общего облучения кроликов в различных дозах и оценить информационную значимость комплексных исследований ЧВП ВСП для определения исходной радиочувствительности, тяжести течения заболевания и прогнозирования последствий лучевого поражения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

**Экспериментальные животные.** Опыты были проведены на кроликах-самцах породы шиншилла массой тела 2.5–3.0 кг. Животные размножались и выращивались до нужной кондиции в питомнике нашего Центра. Крольчат после достижения ими 4-месячного возраста рассаживали по отдельным клеткам, где содержали в течение всего периода дальнейшего наблюдения в одинаковых условиях ухода и свободного доступа к пище и воде. В течение месяца до облучения животных приучали к пребыванию в решетчатой клетке из оргстекла габаритами 35 × 20 × 30 см, в которой проводили регистрацию необходимых физиологических показателей и облучение.

Результаты этих наблюдений использовали для предварительной группировки животных по комплексу параметров ВСП, отражающих общий нейровегетативный статус. Такая процедура необходима в связи с тем, что популяция использованной нами породы кроликов, так же, как и популяции других видов животных, в том числе одной и той же генетической линии, не является однородной по нейровегетативному статусу, и в ней отчетливо выделяются животные с четким превалированием вагусных (“ваготоники”) или симпатических (“симпатикотоники”) механизмов регуляции сердечного ритма, а также группа животных у которых такое отчетливое превалирование не наблюдается (“нормотоники”) [18, 19].

При 3-месячном наблюдении за сублетально облученными животными, проводили параллельные контрольные опыты без облучения, а при статистическом сравнении каждый параметр ВСП животных обеих групп сопоставляли как с исходным значением до облучения, так и со значениями параллельного контроля. В дальнейшем эти контрольные животные были использованы в непродолжительных опытах с облучением в летальной дозе, для которых контролем служили собственные исходные данные перед облучением.

**Измерение и запись R-R интервалов.** Регистрацию ЭКГ и его производных проводили на “Мингографе” (“Siemens-Elerna”) с помощью миниатюрных прекардиальных электродов, кото-

рые при фиксировании на коже не ограничивают животных в свободном выборе позы в клетке. Запуск системы автоматического измерения длительности R-R-интервалов осуществлялся от R-зубца ЭКГ, распознаваемого как аппаратно, так и программно. Накопление и запоминание реальной последовательности нужного количества величин R-R-интервалов, формирование первичного архива в виде файлов и отображение процесса накопления в виде гистограммы проводились в “on-line”-режиме. Для этого использовали компьютеризованную систему оригинальных аппаратной и программной реализаций “ГУРИ-99”. Точность аппаратного измерения R-R интервалов колебалась в пределах 20–25 мкс, а программно – несколько хуже: 30–35 мкс. Количество R-R-интервалов, продолжительность записи, число дубликатов каждой записи так же, как другие, процедурно необходимые параметры, выбирались соответствующими программами и стереотипно повторялись в каждой серии опытов на всех этапах наблюдения. Более подробно методика регистрации и записи результатов измерений описаны в работах [6, 20–22].

**Частотно-временной анализ вариабельности сердечного ритма (ВСП).** Первичный материал, полученный в “on-line”-режиме в виде нескольких дубликатов записей последовательностей R-R-интервалов, подвергался двум типам обработки в “off-line”-режиме: расчету принятых в кардиологии спектральных параметров (СП) и анализу временных параметров (ВП) ВСП. При спектральном анализе полученные данные обрабатывались в два этапа. На первом этапе проводили спектральное разложение по быстрому преобразованию Фурье и авторегрессионными методами анализа, включая расчеты частотных спектров приращений длительностей кардиоинтервалов по методу Бурга; на втором этапе – многомерный статистический анализ СП и ВП ВСП.

Для любой записи обработке подвергали серии по 500 R-R-интервалов. Из полученных общих мощностей спектра (ОМПС) путем интегрирования вычисляли мощности спектра в диапазоне так называемых высоких частот (ВЧ, 1.7–0.4 Гц), принятых в качестве маркера вагусной активности, низких частот (НЧ, 0.4–0.15 Гц), принятых в качестве маркера ваго-симпатической активности, и очень низких частот (ОНЧ, 0.15–0.04 Гц), генез которых пока однозначно не определен. Вычисляли также нормированные значения для ВЧ и НЧ, а также отношение НЧ/ВЧ. Критерием стационарности дубликата записи ВСП служило отсутствие более 10%-ного различия спектральных показателей на протяжении 1000 кардиоинтервалов ( $\approx 4$  мин).

Для каждого массива R-R интервалов, подвергнутого спектральному анализу, проводили

расчет основных и производных временных параметров (ВП): среднестатистическое значение R-R в мс ( $M$ ) и среднеквадратическое отклонение R-R в мс ( $CO_{RR}$ ); средняя ошибка среднего арифметического ( $m$ ); Мода ( $Mo$  в мс); амплитуда моды ( $AMo$ , %) при шаге накопления 2 мс; диапазон девиации R-R ( $\Delta X$  в мс) и индекс напряжения (ИН) по Баевскому, адаптированный нами для кроликов и рассчитываемый как  $AMo/2\Delta X \cdot Mo$  в нормированном исчислении.

**Статистические процедуры.** Предварительную классификацию животных по нейровегетативному статусу проводили путем применения кластерного анализа. Выделенные группы для уточнения результатов и определения их статистической значимости подвергали как дисперсионному, так и дискриминантному анализу (MANOVA). Вычисляли различия в средних и их статистическую значимость, как по отдельным временным и спектральным характеристикам (по критерию Фишера), так и по всем ВП и СП параметрам ВСП в целом по  $\lambda$ -критерию Уилка.

Зависимость радиочувствительности животных от их исходного нейро-вегетативного статуса при облучении в летальных дозах рассчитывали как путем сравнения средней продолжительности жизни (критерий Фишера,  $\chi^2$ -критерий Брандта-Снедекора), так и по функциям выживания, полученным из динамик смертности кроликов по методу Каплана-Мейера. Достоверность различия в функциях выживания двух выборок оценивали по F-критерию Кокса. При сублетальных дозах сравнительную радиочувствительность оценивали по степени выраженности изменений как отдельных параметров ВСП, так и их совокупности и срокам их восстановления.

Весь комплекс статистического анализа проводили с использованием стандартных и специальных программ, реализованных в операционных средах "MATLAB-6" и "STATISTICA-5".

**Облучение и дозиметрический контроль.** Облучение животных в дозе 2 и 12 Гр проводили в указанной выше решетчатой клетке из оргстекла на спаренной установке типа "РУМ-17" при следующих условиях: напряжение 250 кВ, сила тока 15 мА, фильтры 0.5 мм Cu + 1.0 мм Al, кожно-фокусное расстояние – 60 см, мощность дозы 1.0 Гр/мин. В процессе облучения проводили непрерывный дозиметрический контроль при помощи рентгенометра VA-J-18 (RFT). Метрологическую оценку проводили при помощи стандартного  $\gamma$ -эталоны  $^{60}Co$  с последующей верификацией дозы радиохимическим методом.

**Общесоматический и гематологический контроль.** В течение всего периода наблюдения следили за динамикой изменения массы и температуры тела, частоты дыхания (реопневмограмма), а основные этологические параметры оценивали

визуально. Гематологический контроль включал общий анализ крови, взятой из маргинальной вены уха и исследование функционального состояния системы красной крови, используя оригинальный метод его оценки по популяционным спектрам эритроцитов периферической крови [22]. Опыты проводили в осенне-зимний период в дневное время от 14 до 18 ч.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Изменения ВСП при сублетальном общем облучении.** В табл. 1 представлены выборочные средние данные динамики изменений ВП ВСП в течение 3 мес. после облучения в дозе 2 Гр. В качестве контроля использованы как данные, полученные непосредственно перед облучением, так и результаты параллельных контрольных опытов соответствующего этапа наблюдения. В настоящей и последующих таблицах значения всех параметров ВСП на всех этапах наблюдения даны попарно для СТ и ВТ, а в общей объединенной ячейке под ними – вероятность ошибки при оценке достоверности различий между ними по критерию Фишера ( $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ ). Каждый параметр ВСП обеих групп животных на любом этапе наблюдения сравнивается как с контрольным значением до облучения, так и со значениями параллельных контрольных опытов.  $\lambda$ -критерию Уилка в контроле рассчитана для набора всех параметров СТ и ВТ до облучения, а в дальнейшем в виде трех значений: верхняя пара – многопараметровое сравнение каждого столбца со своим парным контролем, а нижняя общая – сравнение СТ и ВТ на данном этапе наблюдения.

Из табл. 1 видно, что между СТ и ВТ значения всех исходных ВП ВСП до облучения статистически достоверно отличаются друг от друга. Несмотря на то, что различия в средней частоте сердцебиений незначительны (<6%),  $CO_{RR}$  и  $\Delta X$  у ВТ вдвое больше, чем у СТ, а по %  $AMo$  и ИН наблюдается обратная картина. Эти данные так же, как значения СП (табл. 2), находятся в пределах доверительного интервала общего контроля, полученного ранее [18, 19] и указывают на репрезентативность рассматриваемых групп животных по ЧВП ВСП.

Как видно из табл. 1, сублетальное общее облучение кроликов в обеих группах вызывает схожие изменения ВП. Различия только в том, что у ВТ первичная реакция более выражена и длится дольше, чем у СТ, а последующий восстановительный период, наоборот, у ВТ протекает с меньшими отклонениями от исходных величин и значительно короче, чем у СТ. Обращает на себя внимание и то, что на протяжении всего 3-месячного пострадиационного периода наблюдения статистически достоверные различия всех значений ВП между СТ и ВТ сохраняются практически

**Таблица 1.** Изменения средних величин ( $M_X \pm m$ ) временных параметров ВСП у кроликов-“симпатикотоников” в течение 3 мес. после общего облучения и “ваготоников” в дозе 2 Гр

Параметры	Контроль		Время после общего облучения													
			24 ч		72 ч		1 нед		2 нед		1 мес		2 мес		3 мес	
	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ
Пульс в минуту	262.3 ± 5.4	248.3 ± 3.7	294.4 ± 2.2***	272.5 ± 1.3***	252.3 ± 1.6	262.4 ± 1.7***	250.7 ± 3.0	236.4 ± 5.1	244.3 ± 2.9**	238.5 ± 5.2	245.6 ± 2.1**	240.7 ± 3.4	248.0 ± 2.8*	258.9 ± 4.1	253.4 ± 2.0	239.0 ± 3.0
	$p < 0.05$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.05$		$p > 0.1$		$p > 0.1$		$p < 0.05$		$p < 0.01$	
CO <sub>RR</sub> , мс	2.9 ± 0.2	6.3 ± 0.3	0.5 ± 0.1***	3.2 ± 0.2***	2.2 ± 0.2*	3.9 ± 0.5***	3.1 ± 0.5	6.6 ± 0.6	3.3 ± 0.3**	8.1 ± 0.5**	4.5 ± 0.4**	8.0 ± 0.6*	6.2 ± 1.0*	7.7 ± 0.4*	3.9 ± 0.5	7.2 ± 0.6
	$p < 0.001$		$p < 0.091$		$p < 0.01$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.01$		$p < 0.05$		$p < 0.001$	
% АМо	30.2 ± 1.6	15.8 ± 0.9	44.3 ± 1.9***	27.4 ± 1.2***	36.8 ± 1.8***	26.7 ± 1.1***	31.7 ± 2.3	15.4 ± 1.5	24.3 ± 1.8*	12.3 ± 1.6	21.2 ± 2.0**	13.5 ± 2.0	18.6 ± 2.5	18.1 ± 1.9	24.1 ± 2.9	13.4 ± 1.5
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.01$		–		$p < 0.01$	
ΔX, мс	16.1 ± 2.0	31.2 ± 2.0	10.1 ± 1.1*	26.1 ± 1.0*	12.0 ± 1.0*	21.2 ± 3.2*	17.2 ± 3.9	33.1 ± 3.0	24.2 ± 3.0*	41.1 ± 3.9*	25.3 ± 2.9*	39.2 ± 3.6	28.4 ± 5.5*	34.1 ± 5.0	21.1 ± 3.9	39.2 ± 6.1
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.05$		$p < 0.01$		$p < 0.01$		$p < 0.05$		–		$p < 0.05$	
ИН	11.9 ± 1.1	4.1 ± 0.4	23.4 ± 1.2***	8.9 ± 0.8***	18.8 ± 1.3***	8.8 ± 1.4*	11.6 ± 1.5	3.5 ± 0.8**	7.3 ± 1.9*	2.8 ± 0.5*	5.5 ± 1.6***	2.3 ± 0.9	5.0 ± 1.7**	4.0 ± 1.0	7.1 ± 2.3	3.3 ± 0.4
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.05$		–		–		–	
MANOVA	0.05		0.03	0.05	0.3	0.08	0.65	0.67	0.11	0.35	0.15	0.1	0.15	0.35	0.41	0.60
λ-критерий Уилка			0.02		0.09		0.15		0.12		0.1		0.5		0.15	

Примечания: начения всех параметров ВСП на всех этапах наблюдения даны попарно для симпатикотоников (СТ) и ваготоников (ВТ), а в общей объединенной ячейке под ними – вероятности ошибок различий между ними по критерию Фишера. Каждый параметр ВСП обеих групп животных в течение первых 2 нед. наблюдения сравнивается с контрольным значением до облучения, а на этапах 1–3 месяца – со значениями параллельного контроля. Достоверные различия обозначены “звездочками”: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ . λ-критерий Уилка в контроле рассчитана для набора всех параметров СТ и ВТ до облучения, а в дальнейшем в виде трех значений: верхняя пара – многопараметровое сравнение каждого столбца со своим контролем, а нижняя общая – сравнение СТ и ВТ на данном этапе наблюдения. Группы опытных животных – по 12 кроликов, в параллельном контроле – по 8 животных.

**Таблица 2.** Изменения спектральных параметров ВСП ( $M_X \pm m$ ) у кроликов-“симпатикотоников” (СТ) и “ваготоников”(ВТ) в динамике после общего облучения в дозе 2 Гр

Параметры	Контроль		Время после общего облучения													
			24 ч		72 ч		1 нед		2 нед		1 мес		2 мес		3 мес	
	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ
ОМПС, мс <sup>2</sup>	32.3 ± ± 5.2	79.1 ± ± 9.2	8.4 ± ± 0.8***	20.5 ± ± 1.3***	9.5 ± ± 1.0**	36.5 ± ± 9.3*	17.9 ± ± 2.8*	70.6 ± ± 11.4	26.9 ± ± 1.3	107.7 ± ± 12.2*	27.1 ± ± 3.0	121.7 ± ± 13.3*	26.7 ± ± 1.5	96.4 ± ± 12.7	30.6 ± ± 4.2	73.2 ± ± 13.3
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.02$		$p < 0.01$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.05$	
ОНЧ, мс <sup>2</sup>	9.1 ± ± 1.6	28.1 ± ± 5.0	2.2 ± ± 0.4***	4.3 ± ± 0.6***	3.2 ± ± 0.6**	7.0 ± ± 2.6**	1.7 ± ± 0.3**	21.0 ± ± 5.9	10.4 ± ± 1.3	45.8 ± ± 7.3*	12.2 ± ± 1.1	44.6 ± ± 7.2*	7.4 ± ± 0.8	30.9 ± ± 7.5	9.2 ± ± 1.9	22.3 ± ± 6.6
	$p < 0.01$		-		-		-		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.01$		-	
НЧ, мс <sup>2</sup>	7.0 ± ± 1.5	14.3 ± ± 2.3	2.2 ± ± 0.4*	4.5 ± ± 0.6**	2.4 ± ± 0.5*	4.2 ± ± 1.5**	3.6 ± ± 0.6*	9.3 ± ± 1.8	4.7 ± ± 1.2	12.1 ± ± 2.9	12.4 ± ± 2.1	15.1 ± ± 1.6	5.0 ± ± 1.0	14.3 ± ± 4.9	6.5 ± ± 0.8	13.7 ± ± 2.6
	$p < 0.01$		$p < 0.01$		-		$p < 0.01$		$p < 0.05$		-		$p > 0.05$		$p < 0.05$	
ВЧ, мс <sup>2</sup>	5.6 ± ± 1.0	9.8 ± ± 1.0	2.5 ± ± 0.2*	3.7 ± ± 0.2***	2.6 ± ± 0.6*	3.6 ± ± 0.3***	6.7 ± ± 1.7	9.8 ± ± 2.1	5.8 ± ± 0.3	11.1 ± ± 3.2	11.1 ± ± 1.7*	13.9 ± ± 1.6*	4.1 ± ± 0.8	6.8 ± ± 1.4	4.9 ± ± 0.6	10.3 ± ± 1.2
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		-		-		-		-		-		-	
НЧ/ВЧ	1.3 ± ± 0.1	1.5 ± ± 0.07	0.9 ± ± 0.07*	1.2 ± ± 0.08	0.92 ± ± 0.1*	1.2 ± ± 0.18	0.5 ± ± 0.14**	1.0 ± ± 0.09*	0.8 ± ± 0.1*	1.1 ± ± 0.20	1.1 ± ± 0.17	1.1 ± ± 0.09	1.2 ± ± 0.08	2.1 ± ± 0.37	1.3 ± ± 0.11	1.3 ± ± 0.11
	$p > 0.1$		$p < 0.05$		-		$p < 0.01$		$p < 0.01$		-		-		-	
% НЧ	30.2 ± ± 2.3	28.0 ± ± 2.7	35.5 ± ± 2.5	27.8 ± ± 3.2	38.1 ± ± 2.9	14.2 ± ± 3.4*	22.2 ± ± 1.8*	18.8 ± ± 2.9*	28.5 ± ± 4.6	23.3 ± ± 4.1	35.5 ± ± 3.8	19.6 ± ± 2.1*	25.9 ± ± 4.5	21.8 ± ± 4.1	30.4 ± ± 2.4	26.9 ± ± 3.3
	-		-		$p < 0.01$		-		-		$p < 0.01$		-		-	
% ВЧ	24.1 ± ± 1.9	19.2 ± ± 2.1	40.3 ± ± 3.5**	22.8 ± ± 2.1	41.3 ± ± 3.2**	18.2 ± ± 5.5	41.4 ± ± 2.8**	19.8 ± ± 1.3	35.2 ± ± 3.9*	21.4 ± ± 3.3	31.8 ± ± 2.0*	18.0 ± ± 2.6	21.2 ± ± 3.9	10.4 ± ± 3.5	22.9 ± ± 2.0	20.3 ± ± 3.1
	-		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.01$		$p < 0.001$		$p < 0.05$		-	
MANOVA	0.17		0.05	0.04	0.07	0.04	0.15	0.14	0.45	0.30	0.06	0.17	0.3	0.14	0.45	0.39
λ-критерий Уилка			0.05		0.04		0.07		0.14		0.045		0.07		0.7	

Примечания: те же, что в табл. 1. Аббревиатуры параметров расшифрованы в тексте.

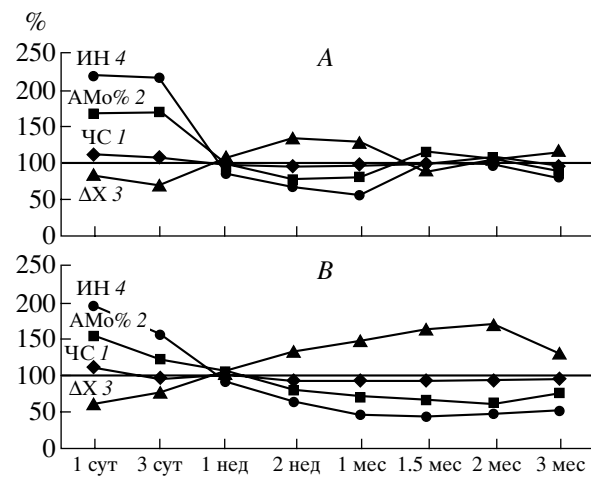
в той же пропорции и направленности, что и до облучения. Это касается и результатов многопараметрового сравнения по  $\lambda$ -критерию Уилка: через неделю после облучения как у СТ, так и у ВТ структура распределения представленных в табл. 1 параметров не отличается от фона ( $\lambda = 0.65$  и  $\lambda = 0.67$  соответственно), тогда как достоверные различия между ними сохранены на протяжении всего периода наблюдения. Сглаживание различий между СТ и ВТ на данном этапе связано с началом восстановительного периода у СТ. Аналогичный период у ВТ начинается намного раньше – через 2–3 нед. после облучения и проявляется в виде возврата регуляторных воздействий на ритм сердца. Об этом речь пойдет при рассмотрении изменений СП.

В современной клинической и экспериментальной кардиологии кроме частоты сердечбиений и  $CO_{RR}$ , анализ других ЧВП ВСП, представленных и не представленных в табл. 1, практически не применяется. Это связано с неоднозначностью физиологической интерпретации их информативности с точки зрения изменений функционального состояния АНС. Однако для оперативной оценки сравнительных изменений ВСП без сложных алгоритмов вычислений такой анализ вполне приемлем. Это видно на рисунке, где представлены нормированные по отношению к контролю значения ВП ВСП и различия внутри групп животных в различные сроки после облучения в дозе 2 Гр.

На рисунке видно, что к концу недели после общего облучения кроликов в дозе 2 Гр в обеих группах восстанавливаются исходные значения ВП. Однако это восстановление мнимое, поскольку в этом периоде при экстремальных нагрузках выявляется значительный дефицит регуляторных влияний на ритм сердца. Как у СТ, так и у ВТ этот дефицит в разной степени прослеживается и через 3 мес. после облучения.

Обращают на себя внимание незначительные и схожие изменения средней частоты сердечбиений в обеих группах животных: после начальной относительной тахикардии, характерной для любых стрессорных воздействий, развивается относительная брадикардия, которая у ВТ быстро сменяется нормой, а у СТ прослеживается в течение всех 3 мес. наблюдения. Следует отметить резкие и очень характерные изменения практически не применяемого в настоящее время так называемого индекса напряжения регуляторных механизмов сердечного ритма по Баевскому: у ВГ начальное резкое повышение ИН длится дольше, а последующее понижение короче, тогда как у СТ резкое его понижение прослеживается до конца наблюдения.

Без параллельного анализа динамики изменений СП ВСП однозначная физиологическая интерпретация рассмотренных выше изменений ВП



По оси (абсцисс) – время после облучения; по оси ординат – нормированные по отношению к собственному контролю значения каждого параметра. 1 – средняя частота сердечбиений в мин.; 2 – амплитуда моды (АМо, %); 3 – вариационный размах ( $\Delta X$ ); 4 – индекс напряжения (ИН).

практически невозможна. Материалы такого анализа представлены в табл. 2. Из нее видно, что до облучения у СТ и ВТ значения всех исходных спектральных характеристик ВСП статистически достоверно отличаются друг от друга.

В изменениях спектральных характеристик ВСП наиболее характерно резкое уменьшение ОМПС в обеих группах животных в течение первых 3 сут после общего облучения в дозе 2 Гр. Однако если у ВТ к концу недели практически восстанавливается исходное значение ОМПС, а в интервале 2 недели–2 мес. выявляется отчетливый возврат этого параметра к норме, то у СТ ОМПС остается пониженным в течение всего 3-месячного периода наблюдения. Уменьшение ОМПС происходит на фоне снижения абсолютных значений и отдельных частотных компонентов спектра практически в одинаковой пропорции. Однако нормированные их значения, т.е. доля НЧ и ВЧ в общей мощности плотности спектра, изменяются по-разному.

Если у СТ % НЧ в течение первых 3 сут увеличен, то у ВТ он уменьшен. Примерно такая же картина наблюдается по показанию ВЧ в %, однако у ВТ он быстро восстанавливается, а у СТ относительное увеличение вагусной активности на статистически достоверном уровне прослеживается в течение 1 мес. и более. Естественно, что эти различия отражаются и на величине отношения НЧ/ВЧ.

Значительные различия между СТ и ВТ выявляются и при многопараметровом сравнении спектральных распределений по отношению к данным контроля. Лишь у СТ через 2 недели после облучения  $\lambda$  превосходит значения статистической

достоверности. С другой стороны, при многопараметровом сравнении спектральных распределений показателей различия между этими двумя группами животных статистически достоверны ( $\lambda = 0.14$ ).

Данные, представленные в табл. 1 и 2, однозначно указывают на то, что первоначальная реакция на воздействие радиации в дозе 2 Гр, продолжающаяся у кроликов в течение 1 недели, сопровождается резким уменьшением как вагусных, так и симпатических регуляторных воздействий на ритм сердца с достоверными различиями в самой структуре спектра ВСП. Статистически это выявляется по критерию  $\lambda$  как по отдельным временным и спектральным параметрам, так и по их совокупности. Подобная реакция не может быть расценена как признак кардиальной дисавтономии, проявляющийся у человека и животных при экстремальных воздействиях и критических состояниях, так как на фоне резкого уменьшения ОМПС основные вагусные и симпатические компоненты спектра сохранены практически в той же пропорции, как до облучения: доминирующий спектральный пик отсутствует. Поскольку идентичный эффект наблюдается и при воздействии в дозе 12 Гр, этот вопрос будет рассмотрен отдельно.

Восстановление исходных значений ВП ВСП через 1 неделю после облучения в дозе 2 Гр не отражает реального состояния механизмов регуляции сердечного ритма, особенно с точки зрения различий между СТ и ВТ. В первом случае ОМПС остается пониженным, тогда как во втором восстановление почти полное. Это особенно отчетливо видно при сравнении удельной вагусной активности в общем спектре (% ВЧ).

Таким образом, несмотря на некоторое сходство общего характера изменений ВП и СП ВСП при сублетальном общем облучении кроликов обеих групп, у ВТ на всех этапах наблюдения механизмы регуляции ритма сердца работают стабильнее, а восстановительный период значительно короче, чем у СТ. Из рассмотренных выше данных следует, что по динамике ЧВП ВСП после сублетального облучения кролики "симпатикотоники" значительно более радиочувствительны чем "ваготоники".

**Изменения ВСП при облучении в дозе 12 Гр.** В табл. 3 представлены выборочные средние данные динамики изменений ВП ВСП на разных этапах после общего облучения кроликов в дозе 12 Гр. Для сравнения в качестве контроля использованы данные, полученные непосредственно перед облучением, ибо в течение 2-недельного пострационального наблюдения статистически значимые различия по сравнению с параллельным контролем не выявлено, хотя по некоторым параметрам, например у СТ по % АМо и, следовательно,

по ИН, имеются статистически достоверные различия. Несмотря на это, абсолютное большинство параметров как в отдельности, так и при многопараметровом сравнении находятся в пределах доверительного интервала общего контроля.

Из табл. 3 видно, что у СТ и ВТ значения всех исходных ВП ВСП до облучения статистически достоверно отличаются друг от друга. Несмотря на то что различия в средней частоте сердечбиений незначительны ( $\approx 7\%$ ), они статистически достоверны и, как в контроле у группы животных, облученных в дозе 2 Гр,  $CO_{RR}$  и  $\Delta X$  у ВТ намного больше, чем у СТ, а по % АМо и ИН наблюдаются обратные соотношения.

Общее облучение в дозе 12 Гр в обеих группах кроликов вызывает сходные изменения ВП. Сразу после облучения развивается выраженная тахикардия, которая у СТ прослеживается в течение 5 суток, а у ВТ уже через 24 ч приближается к исходному значению. У животных в обеих группах тахикардия сменяется необратимой брадикардией, однако у большинства СТ уже через 1 неделю после облучения развиваются признаки терминального состояния, а выборочное усреднение результатов становится статистически некорректным, поэтому они не представлены в табл. 3. Аналогичные сдвиги наблюдаются и у ВТ, но спустя 2 недели после летального облучения. Изменения  $CO_{RR}$ ,  $\Delta X$ , % АМо и ИН коррелируют с изменениями частоты сердечбиений, а различия между СТ и ВТ на всех этапах наблюдения сохраняются.

Изменения спектральных характеристик ВСП после облучения в дозе 12 Гр, как и в случае облучения в сублетальной дозе, характеризуются значительным уменьшением ОМПС у животных обеих групп (табл. 4). Однако вопреки ожидаемому в течение первых двух суток после облучения в этой дозе различия в количественных изменениях данного параметра по сравнению с собственным контролем у ваготоников и симпатикотоников оказались менее выраженными, чем при облучении в дозе 2 Гр, а по распределению и динамике изменений абсолютных и удельных значений отдельных частотных компонентов выявляются значительные различия. Это особенно четко проявляется на амплитудно-частотных спектрах приращений длительностей кардио-интервалов. Из табл. 4 видно, что в течение всего периода наблюдения после общего облучения в дозе 12 Гр ОМПС в обеих группах животных остается статистически достоверно пониженным по отношению к собственному контролю. Достоверны также различия между ВТ и СТ: абсолютные значения ОМПС у ВТ всегда выше, чем у СТ на всех этапах наблюдения, но нет статистически достоверных различий в его удельном уменьшении при сравнении с собственным контролем.

**Таблица 3.** Изменения средних величин ( $M_x \pm m$ ) временных параметров ВСП кроликов-“симпатикотоников”(СТ) и “ваготоников” (ВТ) в динамике после общего облучения в дозе 12 Гр

Параметры	Контроль		Время после общего облучения													
			1 ч		24 ч		3 сут		5 сут		7 сут		9 сут		14 сут	
	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ
Пульс в минуту	267.8 ± ± 5.4	246.2 ± ± 1.4	295.5 ± ± 5.9*	254.2 ± ± 2.7*	291.3 ± ± 1.8**	256.2 ± ± 2.1**	301.4 ± ± 7.6*	239.1 ± ± 4.2	272.9 ± ± 0.5*	246.7 ± ± 3.6	247.4 ± ± 0.6**	237.4 ± ± 3.6*	-	229.0 ± ± 4.1**	-	203.7 ± ± 2.6***
	$p < 0.01$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.05$		-	-	-	-
CO <sub>RR</sub> , мс	3.9 ± ± 0.4	7.4 ± ± 0.9	2.5 ± ± 0.2**	4.3 ± ± 0.7*	2.4 ± ± 0.4**	3.7 ± ± 0.2**	2.4 ± ± 0.5*	4.4 ± ± 0.8*	1.9 ± ± 0.3**	2.9 ± ± 0.4**	2.7 ± ± 0.2**	3.9 ± ± 0.5**	-	3.2 ± ± 0.4**	-	3.1 ± ± 0.2***
	$p < 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.01$		-		$p < 0.05$		-	-	-	-
% АМо	20.5 ± ± 1.3	15.3 ± ± 1.7	30.7 ± ± 3.9*	24.7 ± ± 2.4*	32.9 ± ± 3.2*	23.3 ± ± 1.4**	34.4 ± ± 5.3*	22.2 ± ± 2.6*	43.3 ± ± 3.0***	30.9 ± ± 3.4**	26.7 ± ± 1.0*	23.0 ± ± 2.2*	-	28.8 ± ± 1.9***	-	26.8 ± ± 2.3**
	$p < 0.05$		-		$p < 0.05$		-		$p < 0.05$		-		-	-	-	-
Δ <sub>X</sub> , мс	20.4 ± ± 1.7	33.6 ± ± 3.4	12.7 ± ± 1.3*	22.0 ± ± 3.5*	12.3 ± ± 1.2**	16.8 ± ± 1.1**	12.1 ± ± 3.1*	21.6 ± ± 3.8*	10.2 ± ± 2.0**	14.4 ± ± 1.8***	10.7 ± ± 0.7**	19.6 ± ± 2.6*	-	15.6 ± ± 1.8***	-	15.7 ± ± 1.3***
	$p < 0.01$		$p < 0.05$		$p < 0.05$		-		-		$p < 0.01$		-	-	-	-
ИН	5.8 ± ± 0.7	3.7 ± ± 0.6	12.9 ± ± 2.0*	7.9 ± ± 1.2*	14.1 ± ± 1.0***	8.5 ± ± 0.9**	17.3 ± ± 2.8*	7.6 ± ± 1.7	26.1 ± ± 4.8**	17.6 ± ± 3.8*	15.4 ± ± 0.4***	9.1 ± ± 1.6*	-	13.5 ± ± 1.5***	-	13.4 ± ± 2.3**
	$p < 0.05$		$p < 0.05$		$p < 0.01$		$p < 0.05$		-		$p < 0.01$		-	-	-	-
MANOVA	0.155		0.10	0.23	0.1	0.1	0.1	0.3	0.09	0.09	.05	0.18	-	0.12	-	0.06
λ-критерий Уилка			0.21		0.16		0.09		0.03		0.06		-	-	-	-

Примечания. Здесь и в табл. 4 и 5 как в табл. 1 и 2.

**Таблица 4.** Изменения средних величин ( $M_x \pm m$ ) спектральных параметров ВСР кроликов-“симпатикотоников” (СТ) и “ваготоников” (ВТ) в динамике после общего облучения в дозе 12 Гр

Параметры	Контроль		Время после общего облучения													
			1 ч		24 ч		3 сут		5 сут		7 сут		9 сут		14 сут	
	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ	СТ	ВТ
ОМПС, мс <sup>2</sup>	40.1 ± ± 6.7	110.6 ± ± 21.4	15.7 ± ± 1.7*	55.4 ± ± 11.8*	13.4 ± ± 1.8**	30.7 ± ± 4.5**	15.6 ± ± 6.3**	31.9 ± ± 5.8**	8.5 ± ± 2.6**	19.9 ± ± 4.4**	14.4 ± ± 1.5**	32.6 ± ± 6.8**	–	17.5 ± ± 5.1**	–	17.5 ± ± 4.0**
	<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.05		–	–	–	–
ОНЧ, мс <sup>2</sup>	8.5 ± ± 1.9	46.3 ± ± 10.7	3.4 ± ± 1.0*	16.8 ± ± 6.5*	2.4 ± ± 0.2*	9.9 ± ± 1.4**	3.6 ± ± 0.7*	5.9 ± ± 1.2**	1.0 ± ± 0.3**	4.8 ± ± 0.9**	1.8 ± ± 0.3**	7.7 ± ± 2.8**	–	3.2 ± ± 1.2**	–	3.6 ± ± 0.9***
	<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> > 0.05		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.05		–	–	–	–
НЧ, мс <sup>2</sup>	9.0 ± ± 3.0	16.5 ± ± 1.5	4.8 ± ± 0.5*	6.5 ± ± 5.2	4.7 ± ± 1.1*	6.9 ± ± 2.5**	4.9 ± ± 2.0	7.4 ± ± 1.3**	1.9 ± ± 0.7**	6.7 ± ± 2.0**	2.1 ± ± 0.3**	7.3 ± ± 2.2**	–	4.5 ± ± 1.3***	–	5.5 ± ± 2.1**
	<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.05		–	–	–	–	<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.05		–	–	–	–
ВЧ, мс <sup>2</sup>	6.2 ± ± 1.4	11.7 ± ± 1.6	3.2 ± ± 0.2*	5.4 ± ± 1.9**	2.3 ± ± 0.5*	2.7 ± ± 0.6***	2.9 ± ± 0.6*	4.6 ± ± 0.7**	2.7 ± ± 0.2*	3.6 ± ± 1.0**	8.1 ± ± 0.8	6.7 ± ± 1.3*	–	3.8 ± ± 0.3***	–	4.0 ± ± 0.4***
	<i>p</i> < 0.05		–		–		–		–		–		–	–	–	–
НЧ/ВЧ	1.5 ± ± 0.21	1.4 ± ± 0.29	1.5 ± ± 0.16	3.1 ± ± 0.34**	2.0 ± ± 0.20	2.6 ± ± 0.37*	1.7 ± ± 0.21	1.6 ± ± 0.18	0.7 ± ± 0.11**	1.9 ± ± 0.12	0.3 ± ± 0.0***	1.1 ± ± 0.12	–	1.2 ± ± 0.13	–	1.4 ± ± 0.18
	–		–		–		–		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.01		–	–	–	–
% НЧ	28.5 ± ± 3.8	25.7 ± ± 2.8	39.0 ± ± 3.5	42.8 ± ± 2.5**	42.7 ± ± 4.0*	33.2 ± ± 4.0	41.2 ± ± 3.1*	28.5 ± ± 3.9	25.3 ± ± 3.4	44.4 ± ± 4.5**	16.7 ± ± 1.4*	29.3 ± ± 4.1	–	31.5 ± ± 5.2	–	39.6 ± ± 4.1
	–		–		–		<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.05		–	–	–	–
% ВЧ	19.7 ± ± 3.3	18.2 ± ± 3.2	26.0 ± ± 2.5	14.0 ± ± 1.4	20.9 ± ± 3.9	13.0 ± ± 2.4	24.4 ± ± 4.3	17.7 ± ± 3.4	36.0 ± ± 4.8*	23.8 ± ± 2.2	64.3 ± ± 4.0***	26.9 ± ± 1.8	–	26.6 ± ± 2.8	–	28.8 ± ± 3.4
	–		<i>p</i> < 0.01		–		–		<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.001		–	–	–	–
MANOVA	0.23		0.05	0.12	0.05	0.1	0.04	0.07	0.06	0.065	0.03	0.07	–	0.05	–	0.07
λ-критерий Уилка	–		0.09		0.01		0.1		0.08		0.03		–	–	–	–

**Таблица 5.** Динамика гибели кроликов-симпатикотоников и -ваготоников после общего облучения в дозе 12 Гр

Группы животных	Число животных	Время гибели, сут											Средняя продолжительность жизни $M \pm m$ , сут	Достоверность различий
		8	9	10	11	12	14	16	18	20	22	24		
Симпатикотоники	12	1	2 (3)	5 (8)	2 (10)	1 (11)	1 (11)	1 (12)	–	–	–	–	10.3 ± 1.3	$p_F < 0.02$ $p_{\chi^2} < 0.001$
Ваготоники	12	–	–	–	–	–	1	2 (3)	3 (6)	4 (10)	1 (11)	1 (12)	18.8 ± 2.6	$p_{FK} = 0.0014$

Примечание. В скобках – общее число кроликов, погибших к указанному сроку наблюдения;  $p_F$  – по фишеру,  $p_{\chi^2}$  – по Брандту–Снедекору,  $p_{FK}$  – по  $F$ -критерию Кокса.

Сразу после облучения у СТ ОМПС уменьшается на ~40%, а у ВТ – на 50% и приблизительно такое соотношение прослеживается в течение первой недели. Аналогично уменьшаются и абсолютные значения отдельных частотных составляющих ВСР. Однако их структура и соотношение у СТ и ВТ значительно различаются, и это отражается на НЧ/ВЧ: у СТ в течение первых суток после облучения этот параметр практически не изменяется, тогда как у ВТ наблюдается статистически достоверное его увеличение. Это связано с тем, что на фоне увеличения % НЧ в обеих группах животных, % ВЧ у ВТ уменьшается, а у СТ имеет тенденцию к увеличению.

С третьих суток после облучения в дозе 12 Гр на фоне резкого уменьшения ОМПС у СТ начинается возрастание удельной вагусной активности, которая к концу первой недели становится доминирующей (>64%), а в предтерминальном состоянии это практически единственный частотный компонент ВСР, который можно выделить методом спектрального анализа. У ВТ не только в это время, но даже через 12–14 сут. после облучения удельная вагусная составляющая не превышает 30%. Ее рост у ВТ начинается с приближением терминального состояния, которое проявляется не ранее двух недель после облучения и то у отдельных особей. К этому времени все кролики-симпатикотоники погибают тогда как у ВТ, несмотря на очень резкое уменьшение ОМПС, нет даже признаков развития претерминального состояния.

В табл. 5 представлена динамика смертности кроликов с различным исходным нейровегетативным статусом по суткам после облучения в дозе 12 Гр, на основании которой были рассчитаны также и функции выживания по методу Каплана–Мейера. Из табл. 5 видно, что средняя продолжительность жизни ВТ почти вдвое больше, чем у СТ. Различия между ними статистически достоверны с очень высокой степенью вероятности как по критерию Фишера и  $\chi^2$ -критерию Брандта–Сне-

декора, так и по  $F$ -критерию Кокса. Несмотря на такое большое различие в средней продолжительности жизни, общий характер динамики изменения ЧВП ВСР у ВТ и СТ после облучения кроликов в летальной дозе принципиально однотипен. Разница только в том, что у ваготоников он растянут во времени, а у СТ – сжат.

Как и в случае воздействия в дозе 2 Гр, первоначальная реакция при облучении в дозе 12 Гр сопровождается резким уменьшением как вагусных, так и симпатических регуляторных воздействий на ритм сердца с достоверными различиями между СТ и ВТ в самой структуре спектра. Как уже отмечалось, подобная реакция не может быть расценена как признак кардиальной дисавтономии, ибо на фоне резкого уменьшения ОМПС основные ВЧ- и НЧ-компоненты спектра сохраняются практически в той же пропорции, как и до облучения. Реальная кардиальная дисавтономия начинает развиваться на поздних стадиях лучевой патологии лишь у животных, облученных в дозе 12 Гр. Это проявляется в виде постепенного возрастания доли ВЧ в спектре и может служить прогностическим критерием, ибо доминирование ВЧ-компонента в спектре ВСР является предвестником наступления в ближайшем времени терминального состояния.

Эти сдвиги у СТ и ВТ однотипны с той лишь разницей, что в первом случае это происходит намного раньше, чем во втором. Нейровегетативный механизм подобной динамики изменения спектра не совсем ясен и требует проведения специальных исследований, в том числе и с точки зрения специфичности и информативности подобной реакции для лучевого поражения. Дело в том, что при других экстремальных воздействиях первичная реакция проявляется в виде резкого увеличения, а не уменьшения ОМПС, как это имеет место при воздействии радиации.

Механизмы большинства выявленных и представленных выше данных об изменениях ВСР при облучении кроликов в летальной и сублетальной

дозах пока не могут быть однозначно интерпретированы как с физиологической, так и с патофизиологической точек зрения. Для этого разрешающая способность методов исследований ЧВП ВСР, применяемых в настоящее время, не достаточна. Выявленные изменения могут быть связаны, с одной стороны, с радиационной модификацией функционального состояния пейсмекерных кардиомиоцитов и их способности адекватно воспринимать регуляторные нейрогормональные воздействия, а с другой – с изменениями центральных и периферических нейровегетативных механизмов регуляции как сердечного ритма, так и адаптационно-компенсаторных процессов в целом.

Суммируя изложенное, можно констатировать, что при облучении кроликов в сублетальной (2 Гр) и летальной (12 Гр) дозах животные с исходным превалированием адренергических механизмов регуляции сердечного ритма (“симпатикотоники”) более чувствительны к облучению, чем те, у которых отмечается парасимпатическое превалирование (“ваготоники”). У животных этих двух групп различен исходный уровень общих нейровегетативных регуляторных воздействий на ритм сердца, отражающихся на величине ОМПС: у СТ она значительно меньше, чем у ВТ.

Рассмотренные результаты указывают на то, что исследование функционального состояния нейровегетативных механизмов, играющих важную роль в патогенезе лучевого поражения, может служить важным критерием диагностики, оценки эффективности лечения и прогнозирования его исхода. Для этих целей неинвазивный, оперативный и поддающийся полной автоматизации метод исследования ЧВП ВСР и постоянно совершенствуемые аппаратно-программные его ресурсы могут быть использованы для широкого спектра исследований и в области радиационной биологии и медицины.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nadareishvili K.Sh.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 8. Тбилиси: Мецниереба, 1998. С. 5–26.
2. *Nadareishvili K.* Radiation biology of cardio-vascular system – Bibliographic supplement. Tbilisi: Metsniereba, 1995. 500 pp.
3. *Nadareishvili K., Gugushvili B.* Radiation neurobiology. Bibliography. Tbilisi: Metsniereba, 1989. 198 pp.
4. *Porges S.W.* A Polyvagal Theory // Psychophysiology (Cambridge Univ. Press). 1995. V. 32. P. 301–318.
5. *Кузнецов Г.П., Масальская С.А., Петрук В.М., Кузьминский Г.С.* // Мед. радиология. 1989. Т. 34. № 10. С. 71–75.
6. *Надареишвили К.Ш., Гветадзе Р.Д., Ормоцадзе и др.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 7. Тбилиси: Мецниереба, 1994. С. 5–34.
7. *Николеишвили М.М., Надареишвили К.Ш., Иорданишвили Г.С., Мелитаури Н.Н.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 7. Тбилиси: Мецниереба, 1994. С. 33–46.
8. *Надареишвили К.Ш., Иорданишвили Г.С., Николаишвили М.М., Мелитаури Н.Н.* // Изв. АН Грузии. Сер. биол. 1995. Т. 21. № 2. С. 202–208.
9. *Nikolaishvili M., Jordanishvili G., Melitauri N., Nadareishvili K.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 8. Тбилиси: Мецниереба, 1998. С. 67–78.
10. *Melitauri N., Nikolaishvili M., Jordanishvili G.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 10. Тбилиси: Мецниереба, 2002. С. 48–70.
11. *Месхишвили И.И., Надареишвили К.К., Ормоцадзе Г.Л. и др.* // Изв. АН Грузии. Сер. биол. А. 2003. Т. 29. № 5–6. С. 667–672.
12. *Matsuu M., Sekine I., Shichijo K. et al.* // Jap. Heart J. 1996. V. 37. P. 577.
13. *Matsuu M., Sekine I., Shichijo K. et al.* // Jap. Heart J. 1996. V. 38. P. 598.
14. *Matsuu M., Shichijo K., Nakamura Y., Ikeda Y., Naito S., Ito M.* // J. Radiat. Res. (Japan). 2000. V. 41. P. 55–65.
15. *Andusko I.A., Ratmanova V.I.* // Radiobiol. Radiotherap. (Germany). 1973. V. 14. № 6. P. 689–690.
16. *Смирнова И.Б., Донцова Г.В., Константинова М.М.* // Радиобиология. 1984. Т. 24. № 2. С. 236–240.
17. *Бреус Т.К., Чибисов С.М., Баевский Р.М., Шебзухов К.В.* // Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М.: Полиграфсервис, 2002. С. 231.
18. *Meskhishvili I., Kakhiani D., Onoprishvili G. et al.* // Bull. Georgian Acad. Sci. 1999. V. 160. № 3. P. 536–539.
19. *Надареишвили К.Ш., Месхишвили И.И., Кахיאни Д.Д. и др.* // Бюл. экспер. биологии и медицины. 2002. V. 134. № 6. С. 568–570.
20. *Nadareishvili K., Meskhishvili I., Kakhiani D., Onoprishvili G.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 8. Тбилиси: Мецниереба, 1998. С. 27–66.
21. *Meskhishvili I.* // Bull. Georgian Acad. Sci. 2002. V. 165. № 2. P. 385–388.
22. *Ormotsadze G., Nadareishvili K.* // Радиационные исследования / Под ред. Надареишвили К.Ш. Т. 10. Тбилиси: Мецниереба, 2002. С. 5–36.

Поступила в редакцию  
20.07.2004 г.

## Initial Heart Rate Variability and Radiosensitivity in Rabbits

**K. Sh. Nadareishvili, I. I. Meskhishvili, D. K. Nadareishvili, G. L. Ormotsadze,  
M. M. Nikolaishvili, G. S. Jordanishvili, V. Y. Sandodze, E. G. Chitanava**

*Scientific-Research Center of Radiobiology and Radiation Ecology, Georgian Academy of Sciences,  
Tbilisi, 380003, Georgia; e-mail: kiaz@caucasus.net*

The goal of the work was to investigate the rabbits' radiosensitivity dependence on the initial functional state of the autonomous nervous system (ANS), as assessed by time-frequency parameters of the heart rate variability (HRV). Survival rate and rhythm-cardiologic correlates of the pathological processes following total X-irradiation, at doses of 2 and 12 Gy, were studied with an aid of modern computer technologies of measurement and data analysis. It has been found that the animals with initial prevailing of adrenergic influences on the HRV ("sympathicotronics") are significantly more sensitive to irradiation than those in which the parasympathetic prevalence was evident ("vagotonics"). The most characteristic and determining difference between these two groups of animals is initial level of the sum regulatory influences on the heart rhythm, which is manifested in value of total power of spectral density (TP) of HRV. In the sympathicotronics the TP is significantly lower than in the vagotonics. The primary HRV response to irradiation practically does not differ according to the dose and manifests in sharp suppression of the TP in both groups of the animals. At 12 Gy this process is irreversible. In the sympathicotronics it develops earlier and terminates with death much sooner than in the vagotonics. An average life-span of the rabbits, at this dose, is  $18.8 \pm 2.6$  days in vagotonics, and  $10.3 \pm 1.3$  days in sympathicotronics ( $p < 0.02$ ). At 2 Gy initial sharp decrease of the TP in the vagotonics lasts one week only. Then the sum regulatory influence of the ANS on the heart rate increases (rebound) and this condition, which probably points at general resistance of the organism, could be seen within two months; at the end of third month it stabilizes at the initial level. In the sympathicotronics initial sharp decrease of the TP also occurred, however no rebound was observed. The results obtained show that low initial level of the TP of HRV is sufficiently correct marker for higher radiosensitivity in the sympathotonic rabbits against the vagotonic ones.