

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ И НЕЛИНЕЙНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНООРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ

[В. Ю. Куликов, Е. А. Арчибасова](#)

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Регуляция барорецептивного рефлекса осуществляется за счет многоуровневого и многопараметрического взаимодействия между отделами вегетативной нервной системы (ВНС), имеющего колебательный характер и находящегося в состоянии устойчивой неравновесности, на котором реализуются все регуляторные контуры и процессы, имеющие нелинейный характер. Диапазон колебательных процессов, связанных с характером взаимодействия между отделами ВНС и точками фазовых переходов, реализуется в специфическом пространственно-временном континууме, который в конечном итоге определяет суммарную реактивность систем регуляции барорецептивного рефлекса.

Ключевые слова: БРРК — барорефлекторная регуляция кровообращения, пространство и время, нелинейные взаимодействия, неравновесные системы, стереоспецифичность.

Куликов Вячеслав Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-37, e-mail: Kulikov_42@mail.ru

Арчибасова Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-37

Введение. Особое внимание к оценке механизмов барорефлекторной регуляции кровообращения (БРРК) обусловлено его значением как в поддержании системной и региональной гемодинамик в норме, так и участием в нарушениях, проявляющихся в развитии артериальной гипертензии, острых нарушениях кровообращения, а также при вторичной автономной дисфункции, например у больных с сахарным диабетом [1]. С позиции теории функциональных систем [2] сложный многоуровневый комплекс различных регуляторных структур с большим количеством внутренних и внешних связей, участвующих в регуляции кровообращения, можно условно объединить в понятие единой функциональной системы вегетативного управления. При этом данная система является нелинейной и детерминированно-хаотичной [3].

Понимание механизмов БРРК важно как в плане понимания фундаментальных механизмов регуляции системной и региональной гемодинамик, так и его направленной коррекции с использованием различных медикаментозных и немедикаментозных воздействий. Представляется важным, что решение таких проблем возможно лишь в условиях применения комплекса различных методических, методологических и статистических подходов, позволяющих в условиях клинической практики выявлять звенья регуляции БРРК и прогнозировать исходы при его нарушениях. Совершенно очевидна необходимость более глубокого осмысления тех системных механизмов, которые участвуют в регуляции не только БРРК, но и других процессов как в норме, так и патологии, поскольку необходимость применения новых концептуальных систем для решения фундаментальных задач в области биологии и медицины назрела уже достаточно давно и обусловлена она общим трендом развития фундаментальной науки в целом [4].

Как нам представляется, одним из важных методологических подходов, раскрывающих новые закономерности в межсистемных и межорганных взаимодействиях, является представление об их пространственной организации в рамках нелинейной (неевклидовой) геометрии [5], один из важнейших постулатов которой — рассмотрение поведения определенной структуры, или функции, в 3D-пространстве за счет нелинейных взаимодействий. Понятно, что анализ же этих процессов в двухмерном пространстве (т. е. в системе 2-х координат) существенным образом снижает значимость полученной информации и формирует у исследователя «плоскостное мышление», практически не имеющее ничего общего с реальными процессами.

Не вызывает сомнения тот факт, что в основе всех биологических процессов, их взаимообусловленности, высокой эффективности и строгой избирательности лежит тонкое структурное соответствие взаимодействующих молекул, определяемое, прежде всего, спецификой их пространственной организации. Стереоспецифичность свойственна большинству биомолекул — это характерная особенность молекулярной логики живых клеток. Стерическая конформация органических биомолекул играет исключительно важную роль во многих биохимических процессах, в частности, например при взаимодействии каталитических центров ферментов с субстратами. Для обеспечения нормальных биологических функций молекулы фермента и субстрата должны быть комплементарны, т. е. их структуры должны стерически точно соответствовать друг другу [6]. Известно, что важнейшие органические молекулы, входящие в состав протоплазматических структур (аминокислоты, углеводы и др.), содержат асимметричные атомы углерода и могут существовать в энантиморфных модификациях.

Если под компонентами биоизомерии понимать надмолекулярные образования, выполняющие определенную физиологическую функцию и образующие связную

структуру, то биоизомерами называют живые системы, состоящие из одинаковых компонентов и различающиеся их расположением. Весьма распространенным является энантиоморфизм, т. е. существование систем с левой и правой асимметрией [7]. Смысл асимметрии протоплазмы заключается в том, что из двух термодинамически идентичных энантиоморфных молекул в живых телах присутствует только одна. Исследованию этого явления положила начало работа Л. Пастера (1960), который открыл биологическую изомерию молекул, а позднее доказал, что живые организмы избирательно поглощают один из стереоизомеров. Один из выдающихся российских ученых В. И. Вернадский [8] считал неэквивалентность «правого» и «левого» свойственной только живой природе в отличие от «косной» природы, которой свойственна эквивалентность «правого» и «левого». В. И. Вернадский, отмечая эту особенность пространственной организации живого, подчеркивал принципиально неевклидов характер пространственной асимметрии, свойственной только живым организмам. Для трехмерного Евклидова пространства макромира, в которое вписывается живой организм, «правое» и «левое» тождественны. Отсутствие этой тождественности, резкое проявление левизны в организации живого Вернадский оценивал как свидетельство особенностей биологического пространства. Он выдвигал гипотезу, согласно которой биосферу следует рассматривать как сложную композицию различных неевклидовых пространств организмов и локальных евклидовых пространств неорганических объектов, с которыми взаимодействуют эти организмы [9].

Действительно, огромное число молекулярных структур человеческого организма обладает сродством к молекулам с определенной хиральностью. Так, в природе преобладают аминокислоты и сахара только одной конфигурации, а образование их антиподов подавлено. L-аминокислоты являются естественными для человеческого организма, в то время как D-аминокислоты ускоренно метаболизируются при помощи D-оксидаз. В последние годы активно обсуждаются и ведутся исследования по поиску физико-химических механизмов и возможных сценариев нарушения зеркальной симметрии (факторы преимущества, спонтанное нарушение зеркальной симметрии), последствиям загрязнения организма «неприродными» изомерами и взаимодействию хиральных лекарств с организмом [10].

Таким образом, можно выделить несколько фундаментальных направлений в обозначенной проблеме. Во-первых, это проблема пространственной комплементарности, т. е. узнавание и взаимодействие лиганда с рецепторами, каждый из которых также обладает определенной хиральностью, во-вторых, центральной проблемой является вопрос о случайности или определенности выбора определенных белковых аминокислот в процессе биологической или предбиологической эволюции [10], в-третьих, это проблема получения биологически активных веществ и в первую очередь лекарственных препаратов, обладающих хиральной чистотой, и, в-четвертых, значение хиральной чистоты внутренней среды организма в патогенезе заболеваний, включая опухолевые процессы и старение.

Рассмотрим некоторые примеры в рамках высказанных положений. Так, из 2-х оптических изомеров адреналина только у одного все 3 группы ориентированы таким образом, что они могут соединяться с соответствующими группами рецептора. В этом случае будет наблюдаться максимальная фармакологическая активность, соответствующая D-(—)-адреналину. У L-(+)-адреналина спиртовая гидроксильная группа ориентирована «неправильно» по отношению к поверхности рецептора, и данная молекула может взаимодействовать с рецептором только в 2-х точках. Поэтому природный D-(—)-адреналин обладает в десятки раз большей фармакологической

активностью, чем синтезированный искусственно L-(+)-изомер [11]. Например, левовращающий изомер препарата Талидомида является мощным транквилизатором, а присутствующий в смеси в равных количествах правовращающий изомер обладает тератогенным действием, т. е. приводит к появлению уродств у новорожденных. В некоторых случаях количественные различия в биологической активности 2-х энантиомеров одного и того же соединения выражены очень сильно. Например, D-изомер изопротеренола — лекарственного препарата, применяемого при легких приступах астмы, действует как бронхорасширяющее средство в 50–70 раз активнее, чем L-изомер [12]. Распознавание стереоизомеров вводимого в организм вещества может осуществляться на разных стадиях: при связывании с ферментами и рецепторами, транспортировке через мембраны, в процессах поглощения в клетках и распределения между тканями. Это подтверждает наблюдение за стереоизбирательным метаболизмом применяемого при сердечных заболеваниях Верапамила во время его первого прохождения через печень. В печени быстрее метаболизируется L-изомер, который фармакологически в 8–10 раз активнее D-изомера.

Цель работы: оценить перспективы реактивности барорецептивной регуляции системы кровообращения с использованием клиноортостатической пробы у практически здоровых лиц молодого возраста с использованием различных методических подходов.

Материалы и методы. Клиноортостатическую пробу можно представить в виде замкнутого гиперцикла, проявлением которого является наличие стандартных фиксированных состояний (стоя, сидя, лежа, сидя, стоя). Наличие таких строго фиксированных состояний даёт возможность оценки траектории возврата регуляторных систем к начальной точке (т. е. оценки реакции восстановления), что принципиально важно для выявления индивидуальных вариантов регуляции барорецептивного рефлекса в норме и патологии, поскольку клиноортостатическая проба вызывает системные изменения, связанные с перемещением вектора действия гравитации и перераспределением жидкостей в теле.

Было обследовано 38 практически здоровых лиц (студентов) в возрасте 18–19 лет. Запись кардиоинтервалограммы выполняли с использованием модифицированного аппаратно-программного комплекса фирмы «Нейрософт», КардиоБос [19]. Для анализа были использованы наиболее общие показатели, отражающие механизмы регуляции ВРС и влияющие на его особенности [13]. Это: RRNN, BP, ИЦ, TP, HF, LF, VLF. TP (*Total Power*), mc^2 (общая мощность в диапазоне частот $\leq 0,4$ Гц RRNN, mc (среднее значение интервалов RR), HF (*High Frequency*), mc^2 (мощность в диапазоне высоких (0,15–0,4 Гц) частот (волны длительностью 2,5–6,5 с), LF (*Low Frequency*), mc^2 (мощность в диапазоне низких — 0,04–0,15 Гц) частот (волны длительностью 6,5–25 с), VLF (*Very Low Frequency*), mc^2 (мощность в диапазоне очень низких $\leq 0,04$ Гц) частот (волны длительностью более 25 с), ИЦ — индекс централизации, BP — вариационный размах, ИВР (индекс вегетативного равновесия). Запись кардиоинтервалограммы проводилась в течение 5 мин последовательно: в положении стоя, сидя, лежа, снова сидя и стоя. Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета прикладных программ: Exel 7.0, Statistika 7.0 и Advanced Grapher.

Результаты исследований

1. Анализ изменений основных систем вегетативно-метаболической регуляции при проведении клиноортостатической пробы

**Показатели вегетативно-метаболической регуляции в условиях проведения
клиноортостатической пробы ($M \pm m$)**

N	Этап	TP	HF	LF	VLF
1	Стоя	4244 $\pm$ 1203	1652 $\pm$ 699	1646 $\pm$ 404	986 $\pm$ 211
2	Сидя	3228 $\pm$ 405	883 $\pm$ 224	1096 $\pm$ 113	1247 $\pm$ 204
3	Лежа	3076 $\pm$ 504	981 $\pm$ 223	1151 $\pm$ 191	944 $\pm$ 217
4	Сидя	3361 $\pm$ 402	788 $\pm$ 143	1681 $\pm$ 242	878 $\pm$ 104
5	Стоя	3116 $\pm$ 192	982 $\pm$ 264	1347 $\pm$ 192	852 $\pm$ 104
	Достоверность	НД	НД	$P_{2-4} = 0,004$ $P_{3-4} = 0,02$	$P_{2-5} = 0,04$

В табл. 2 представлены как показатели variability ритма сердца так и факторы, участвующие и их регуляции. Из приведенных данных видно, что в условиях проведения клиноортостатической пробы достоверно изменяются ИВР при переходе из состояния сидя в положение стоя, а также ИЦ, отражающий, как это было показано ещё Р. М. Баевским [14], степень участия в регуляции ВРС надсегментарных структур.

Таблица 2

Основные показатели, отражающие регуляцию ВРС

N	Этапы	RRNN	ВР	ИВР	ИЦ
1	Стоя	710 $\pm$ 21	0,29 $\pm$ 0,03	193 $\pm$ 20	3,9 $\pm$ 0,67
2	Сидя	730 $\pm$ 18	0,28 $\pm$ 0,01	177 $\pm$ 23	2,4 $\pm$ 0,26
3	Лежа	759 $\pm$ 19	0,27 $\pm$ 0,01	220 $\pm$ 40	3,1 $\pm$ 0,46
4	Сидя	724 $\pm$ 18	0,28 $\pm$ 0,01	167 $\pm$ 24	3,4 $\pm$ 0,42
5	Стоя	709 $\pm$ 21	0,29 $\pm$ 0,02	188 $\pm$ 27	3,9 $\pm$ 0,69
	Достоверность	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{1-2} = 0,03$ $P_{3-5} = 0,03$	НД	$P_{3-4} = 0,04$	$P_{1-2} = 0,04$ $P_{2-3} = 0,01$ $P_{2-4} = 0,02$ $P_{2-5} = 0,03$

Линейная оценка полученных данных позволяет высказать несколько предварительных суждений об изменениях как в системах регуляции БРПК, так и оценке его эффекторного звена, представленного изменениями ВРС, на примере RRNN и величины ВР. Изменения в системах регуляции касаются, во-первых, доминирования симпатического отдела ВНС, активность которой фазово изменяется при БРПК, потенцируя изменения вегетативного равновесия и ИЦ и, во-вторых, недостоверными изменениями RRNN и ВР. Сопоставление между собой показателей, отражающих системы регуляции и ВРС, достаточно убедительно показывает наличие в ряде случаев определенных закономерностей, что видно на рис. 1 и 2. Такой анализ позволяет выявить наиболее лабильные и чувствительные к тому или иному воздействию регуляторные контура, на которых необходимо обратить особое внимание. Так, снижение ИЦ в положении сидя и лежа свидетельствует о преобладании в условиях клиностаза ваготропных влияний, сопровождающихся достоверным увеличением средних значений интервалов RR, т. е. увеличением variability сердечного ритма. При ортостазе доминирующее влияние симпатического отдела ВНС восстанавливается на исходном уровне, коррелируя с восстановлением ИЦ. Изменения спектра кардиоритмограммы при переходе

из горизонтального (или сидячего) положения в вертикальное характеризуются в норме снижением интенсивности дыхательных волн и усилением медленных волн сердечного ритма, что свидетельствует о снижении тонуса вагуса и росте симпатических влияний на сердце [15].

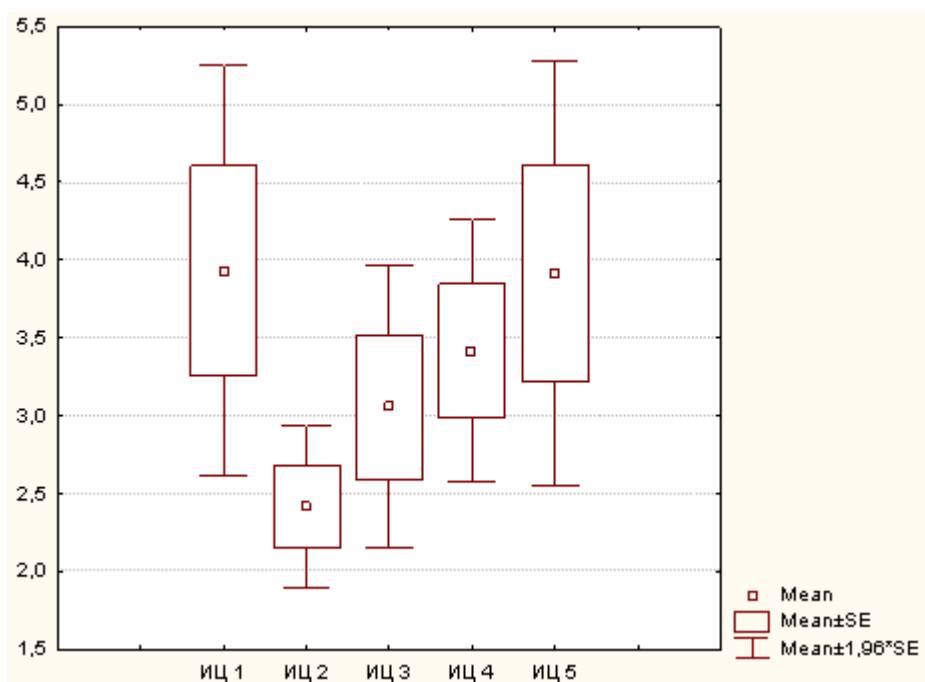


Рис. 1. Изменение ИЦ в условиях проведения клиноортостатической пробы

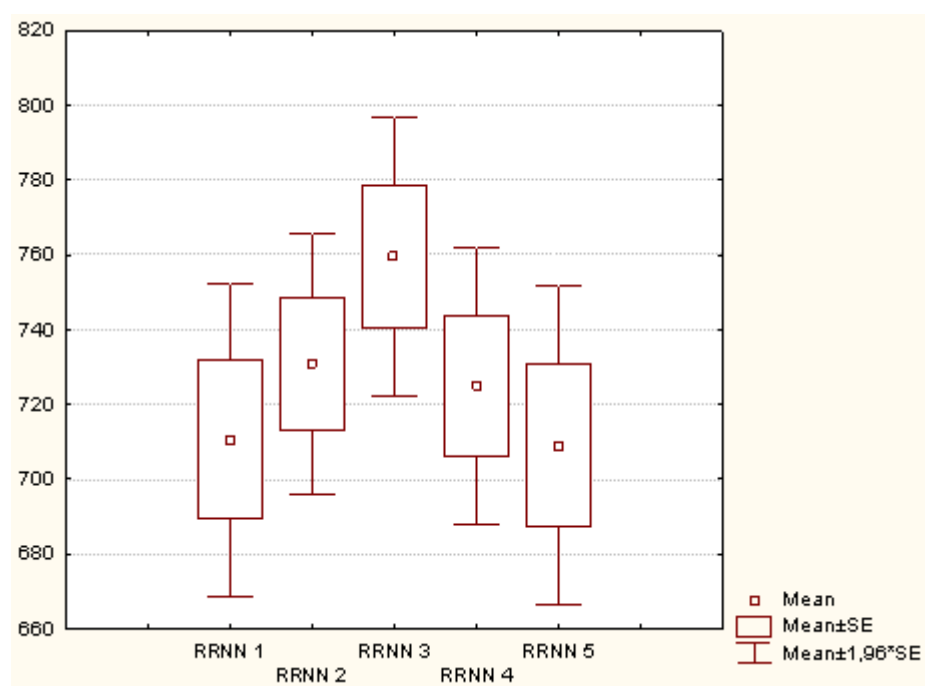


Рис. 2. Изменение RRNN в условиях проведения клиноортостатической пробы

На рис. 3-5 в едином масштабе представлены данные, касающиеся изменения активности основных вегетативно-метаболических факторов, участвующих в регуляции БРРК. Сопоставление этих показателей между собой позволяет оценить лишь наличие определенных закономерностей, изменяющихся в условиях проведения клиноортостаза. Так, на рис. 1 наглядно видно снижение мощности симпатикуса при клиностазе и увеличение при ортостазе. Снижение мощности симпатикуса сопровождается

достоверным увеличением метаболической компоненты (VLF) и не достоверным изменением мощности ваготропных влияний. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что в условиях клиноортостаза основные изменения определяются динамическими изменениями тонуса симпатического отдела ВНС и метаболическими процессами, в то время как вагус находится в условиях стабильного тонуса.

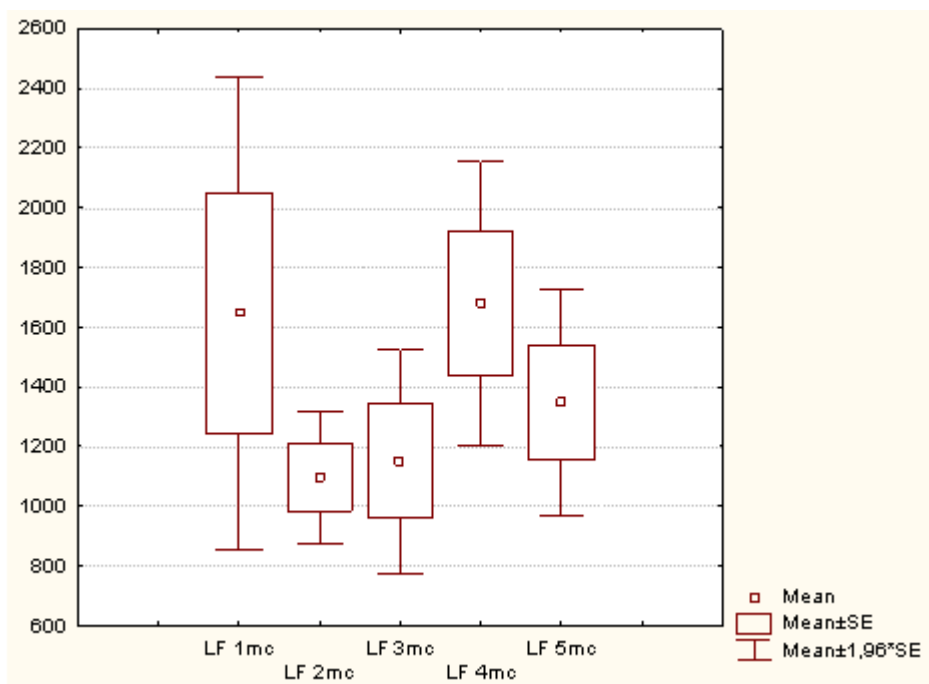


Рис. 3. Изменение LF в условиях проведения клиноортостатической пробы

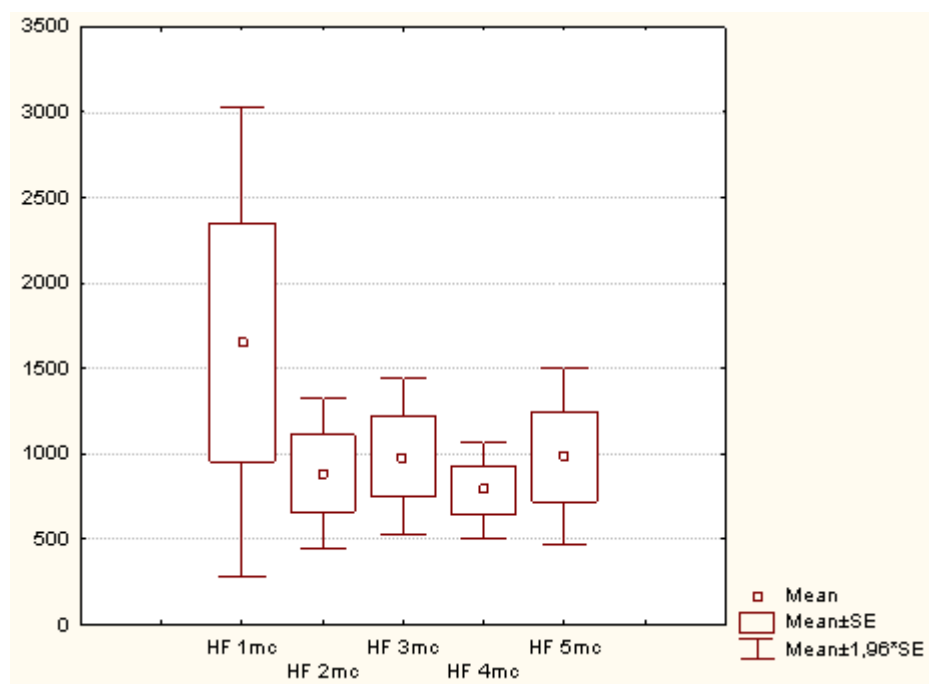


Рис. 4. Изменение HF в условиях проведения клиноортостатической пробы

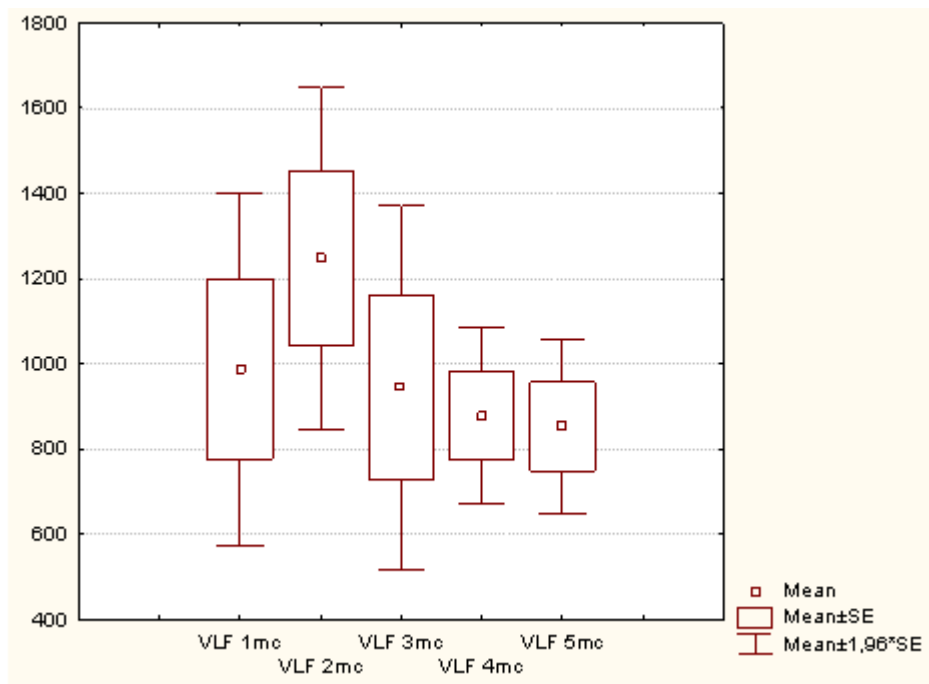


Рис. 5. Изменение VLF в условиях проведения клиноортостатической пробы

Комплексный анализ состояния как регуляторных, так и эффекторных систем возможен, естественно в рамках определенных ограничений, при построении 3D-графиков с анализом нелинейных взаимоотношений, что рассматривается в следующем разделе работы

2. Оценка пространственно-нелинейных взаимодействий в системах регуляции БРПК

Оценка изучаемых показателей в 3D-формате позволяет оценить структуру и характер взаимодействия между изучаемыми характеристиками, что наглядно видно на приводимых ниже 3D-графиках. На осях отложены показатели по их возрастанию от некой виртуальной нулевой точки, что позволяет исследовать структуру межсистемных взаимодействий в условиях увеличения либо уменьшения каждой из изучаемых функций, оценивая их в соответствующих плоскостях (фронтальной, горизонтальной и сагиттальной). Полученный график (рис. 6) отражает структуру пространственных взаимодействий между LF, HF и VLF в исходном положении, т. е. в положении стоя. Из представленного графика видно, что между изучаемыми показателями существуют логически объяснимые закономерности, проявляющиеся в том, что увеличение активности одной величины сопровождается увеличением другой. Наиболее наглядно это видно на примере взаимосвязи между LF и HF. Так, увеличение LF сопровождается увеличением по экспоненте HF (сагиттальная плоскость), взаимосвязь между VLF и HF, а также VLF и LF имеет аналогичный характер, что позволяет сделать вывод о том, что в условиях стоя взаимосвязь между изучаемыми показателями имеет аддитивный (дополнительный) характер, т. е. увеличение активности одного звена ВНС сопровождается увеличением других звеньев. По-существу можно говорить о переходе взаимодействующих между собой систем на новый уровень регуляции, отражающей состояние неравновесности ВНС в целом, которую можно представить в виде суммарного вектора общей мощности (TP), который имеет определенную пространственно-временную ориентацию, формируя при различных функциональных состояниях организма специфическую функциональную систему. Такая пространственно ориентированная функциональная система, естественно, также ориентирована во времени и пространстве, сопровождаясь спектром эндокринно-метаболических перестроек. Каждый из уровней

неравновесности в этом случае характеризуется наличием регуляторных контуров, в основе которых лежит корреляционная матрица в виде наличия линейных и нелинейных межсистемных и межорганых взаимодействий.

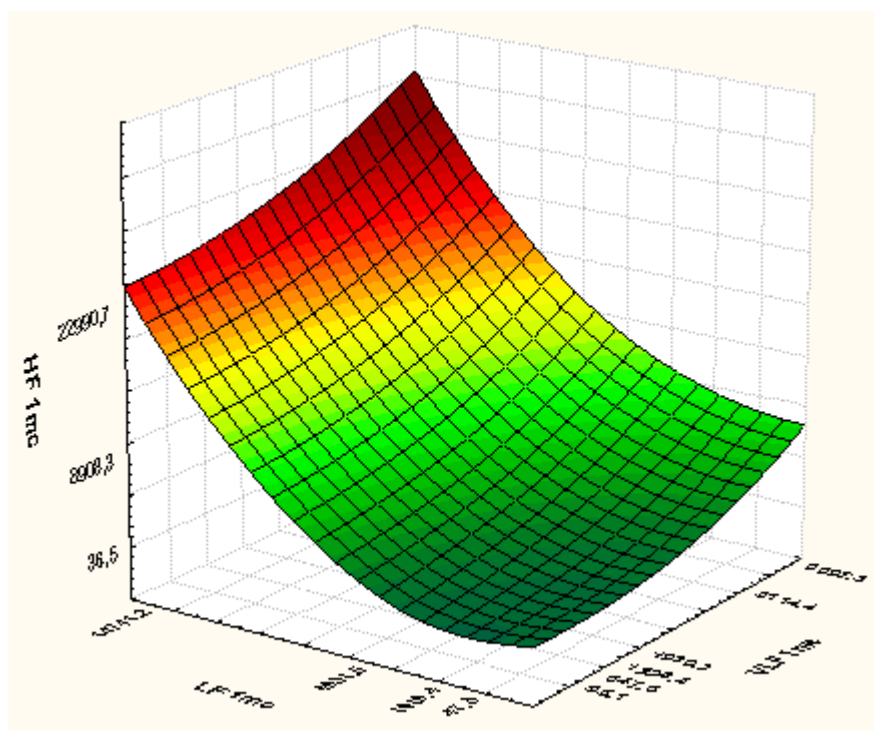


Рис. 6. Изменение соотношения между LF, HF и VLF в условиях проведения клиноортостатической пробы (положение стоя)

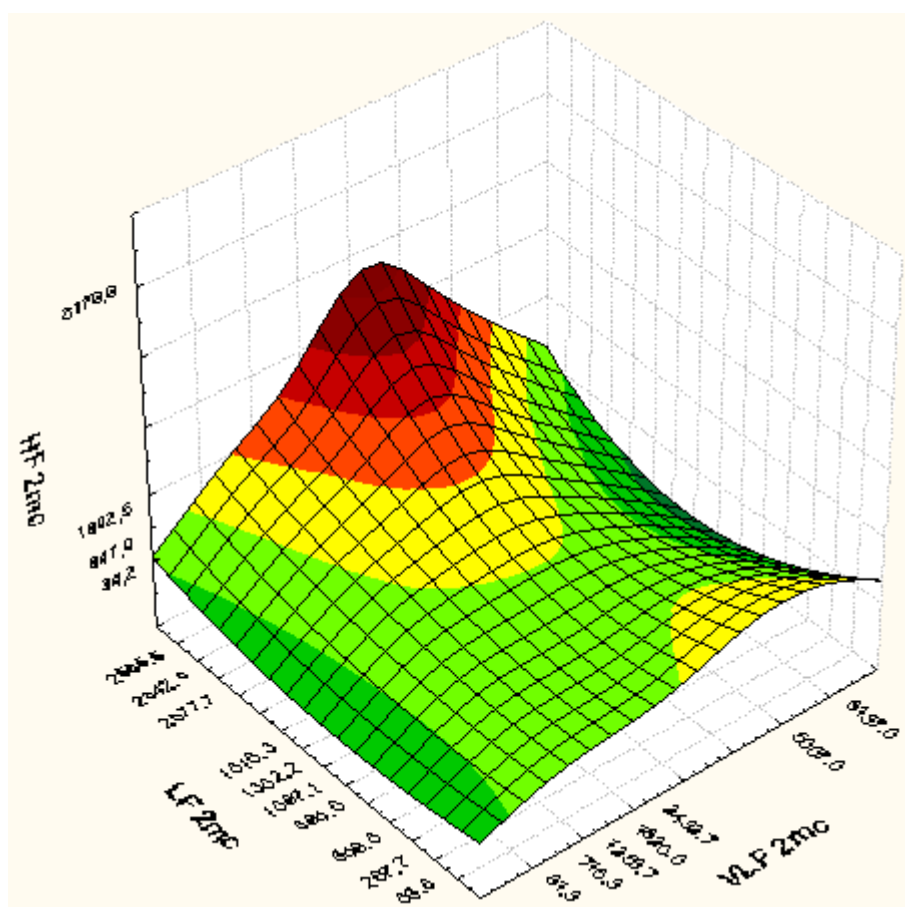


Рис. 7. Изменение соотношения между LF, HF и VLF в условиях проведения

клиноортостатической пробы (положение сидя)

На рис. 7 наглядно видно изменение пространственного вектора при положении сидя. В данном случае фактором, задающим направление пространственного вектора, а значит и определенной функциональной системы, является величина VLF. Действительно, увеличение VLF сопровождается вначале практически линейным увеличением и LF и HF, но при достижении определенной величины, являющейся точкой фазового перехода, увеличение VLF сопровождается снижением величины HF (фронтальная плоскость). На рис. 8 характер этой взаимосвязи представлен в виде нелинейной функции, отражающей наличие фазовой точки перехода, которая свидетельствует о формировании нового вегетативно-метаболического профиля регуляции при переходе из состояния стоя в состояние сидя.

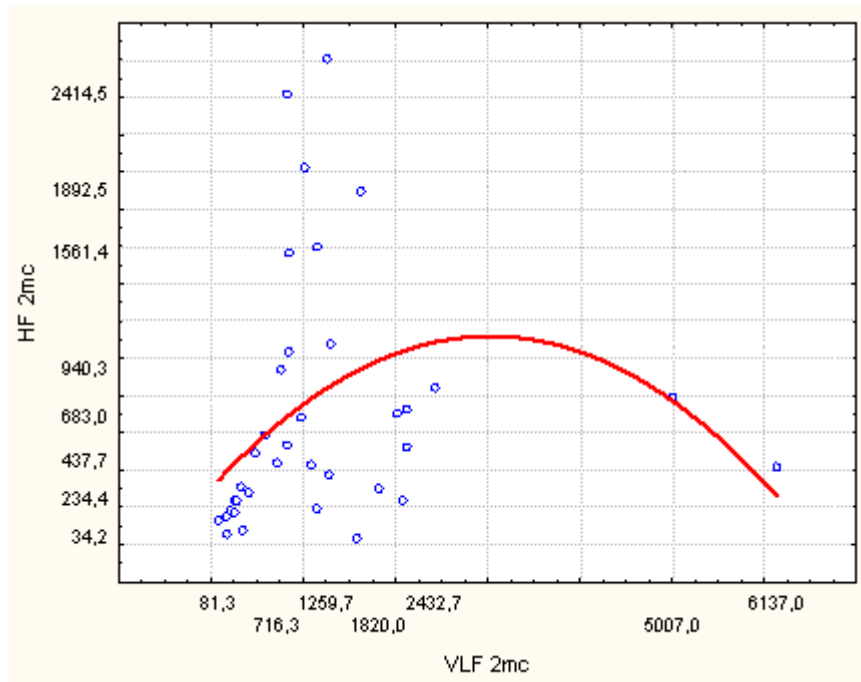


Рис. 8. Взаимосвязь между VLF и HF на втором этапе клиноортостатической пробы (положение сидя)

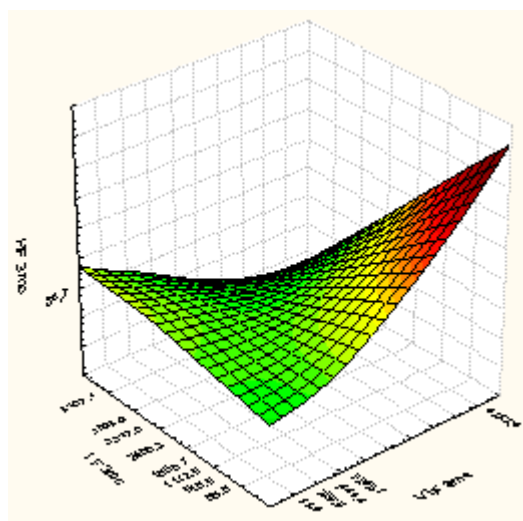


Рис. 9. Изменение соотношения между LF, HF и VLF в условиях проведения клиноортостатической пробы (положение лежа)

В положении лежа (рис. 9) формируется новый пространственный вектор на основе

повышения активности VLF, HF и депрессии LF. Направление этого вектора обозначается красным цветом. Повышение активности парасимпатического отдела ВНС в условиях перехода из состояния сидя в положение лежа определяется повышенным притоком крови к области каротидных и аортальных барорецепторов, повышением тонуса депрессорного отдела сосудодвигательного центра и торможением прессорного отдела, сопровождающегося снижением тонуса симпатического звена ВНС.

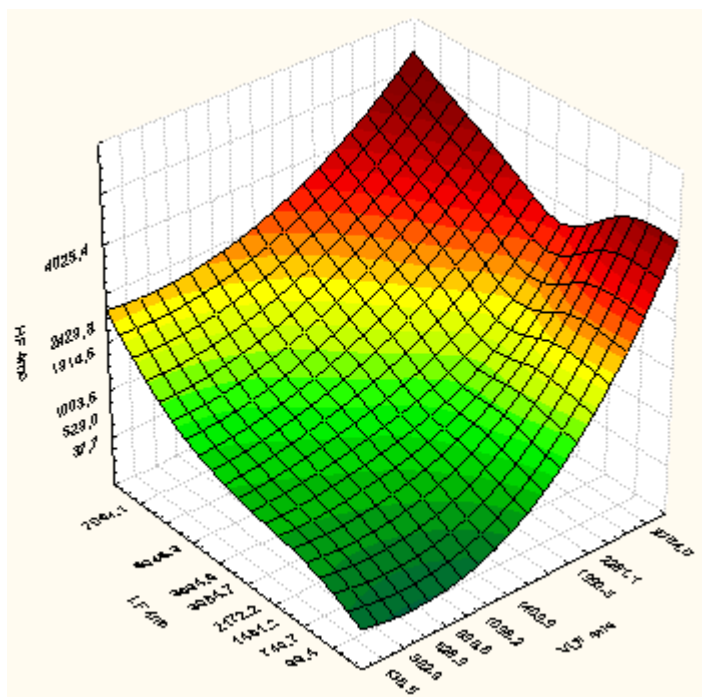


Рис. 10. Изменение соотношения между LF, HF и VLF в условиях проведения клиноортостатической пробы (положение сидя 2)

В положении сидя 2 (рис. 10), т. е. при переходе из состояния лежа в положение сидя наблюдается возвращение пространственного вектора к таковому при состоянии сидя 1 (т. е. переходе из состояния стоя в состояние сидя). На графике хорошо видно синхронное увеличение всех взаимодействующих между собой факторов. Особенно при данном состоянии проявляется взаимосвязь между VLF и HF, что видно на рис. 11, в том время как зависимость между VLF и LF (рис. 12) показывает недостоверные изменения.

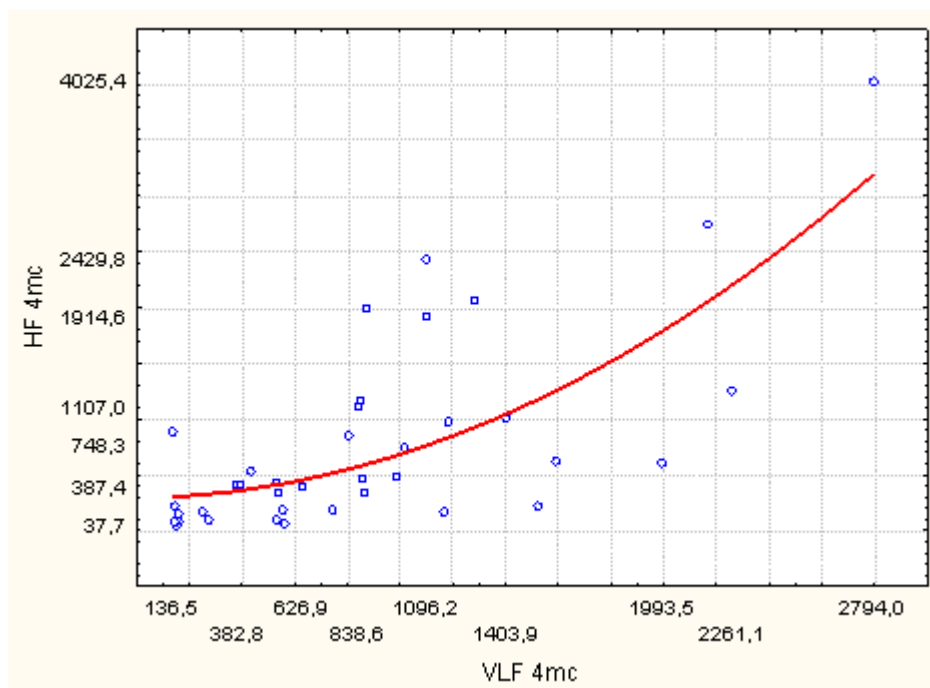


Рис. 11. Взаимосвязь между VLF и HF на четвертом этапе клиноортостатической пробы (положение сидя 2)

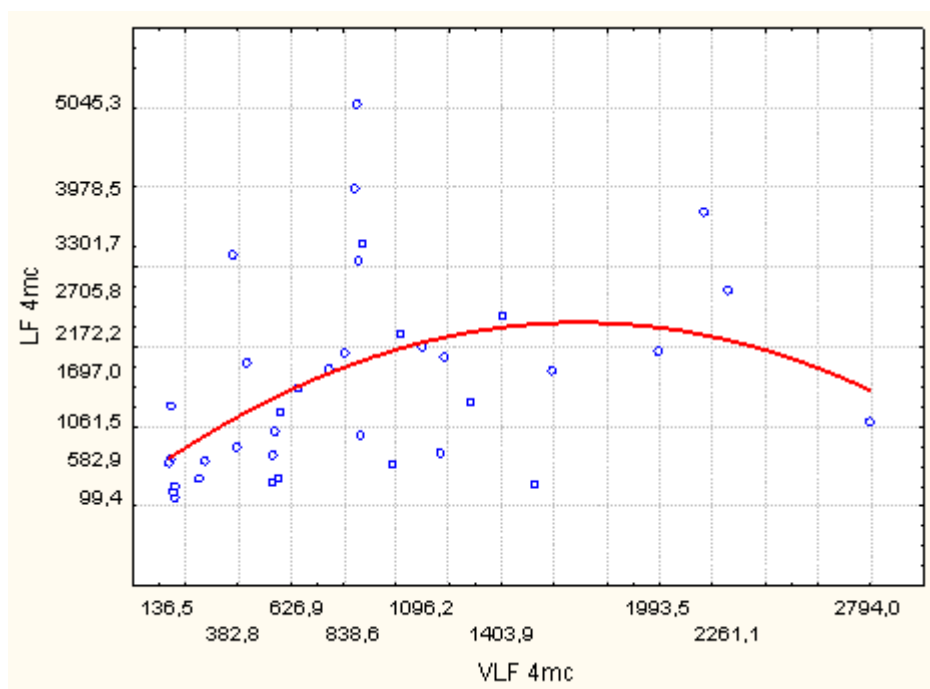


Рис. 12. Взаимосвязь между VLF и LF на четвертом этапе клиноортостатической пробы (положение сидя 2)

Однако между HF и LF проявляется практически линейная и достоверная зависимость (рис. 13), свидетельствующая об аддитивном взаимодействии симпатикуса и парасимпатикуса в условиях ортостаза.

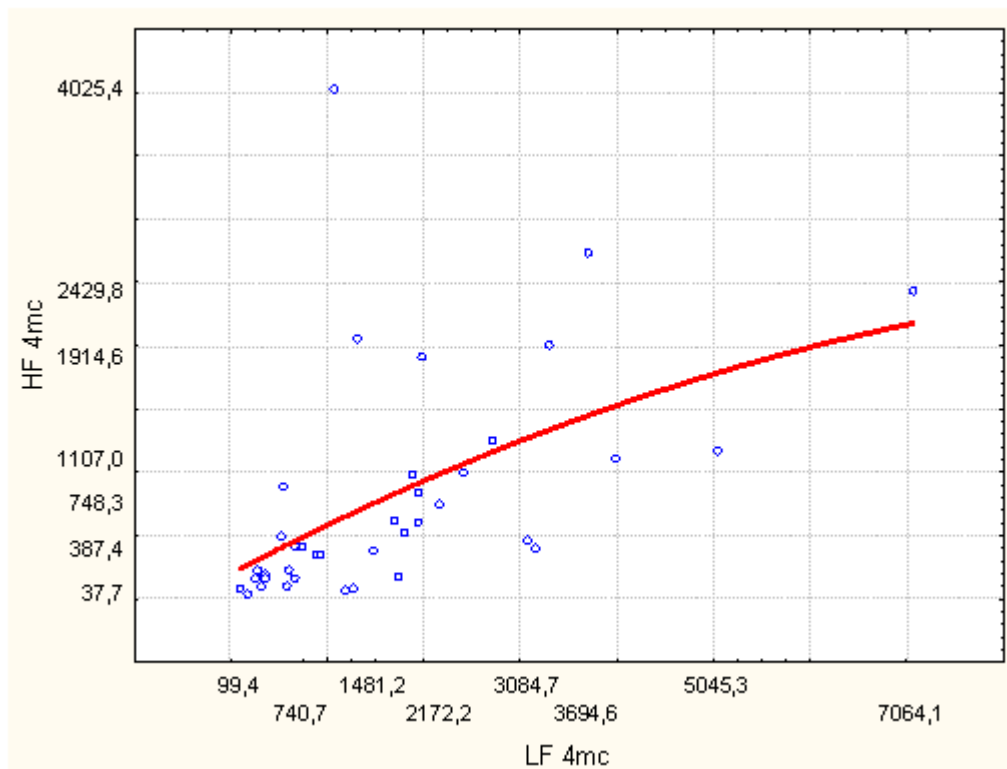


Рис. 13. Взаимосвязь между HF и LF на третьем этапе клиноортостатической пробы (положение сидя 2)

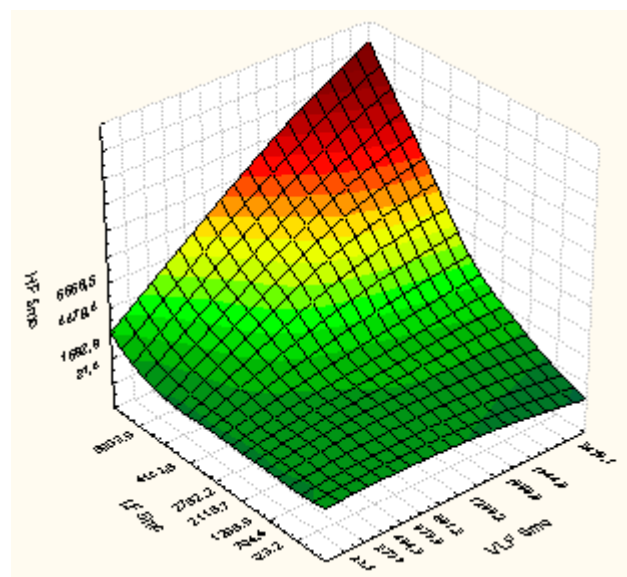


Рис. 14. Изменение соотношения между LF, HF и VLF в условиях проведения клиноортостатической пробы (положение стоя 2)

При возвращении к исходному состоянию (стоя) структура межсистемных дискретных взаимодействий возвращается, отражая, во-первых, реактивность функциональных систем регуляции барорецептивного рефлекса у обследованных лиц и, во-вторых, структуру и адекватность адаптивных реакций, развивающихся при изменении положения тела и связанного с этим изменением гравитационной компоненты внешней среды, что может представлять интерес для клинической практики.

В качестве примера перспективности анализа 3D-графиков для понимания структуры системных взаимодействий не только при проведении клиноортостатической пробы можно

рассмотреть график, представленный на рис. 15, где показано взаимодействие между HF BP и RRNN в исходном состоянии. Анализируя полученные данные во фронтальной плоскости, достаточно наглядно видно увеличение вариабильности (BP) при увеличении мощности вагуса. Но в этих отношениях также существует пространство с фазовым переходом, которое выявляется в горизонтальной плоскости. Нелинейность пространственных взаимодействий изучаемых показателей во фронтальной плоскости видна на рис. 15. Следовательно, пространственный анализ изучаемых показателей в 3D-координатах дает возможность представить структуру взаимодействующих между собой систем как непрерывный континуум дискретно изменяющегося состояния пространственной комплементарности.

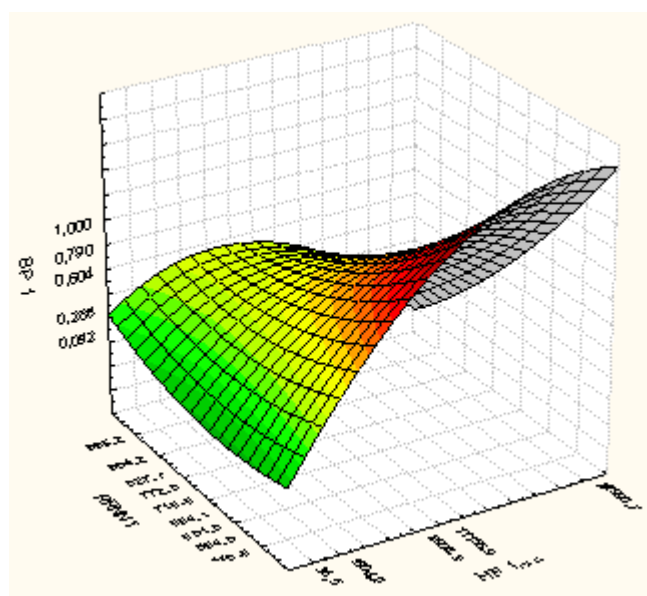


Рис. 15. Изменение соотношения между HF BP и RRNN в условиях проведения клиноортоstaticической пробы (положение стоя 1)

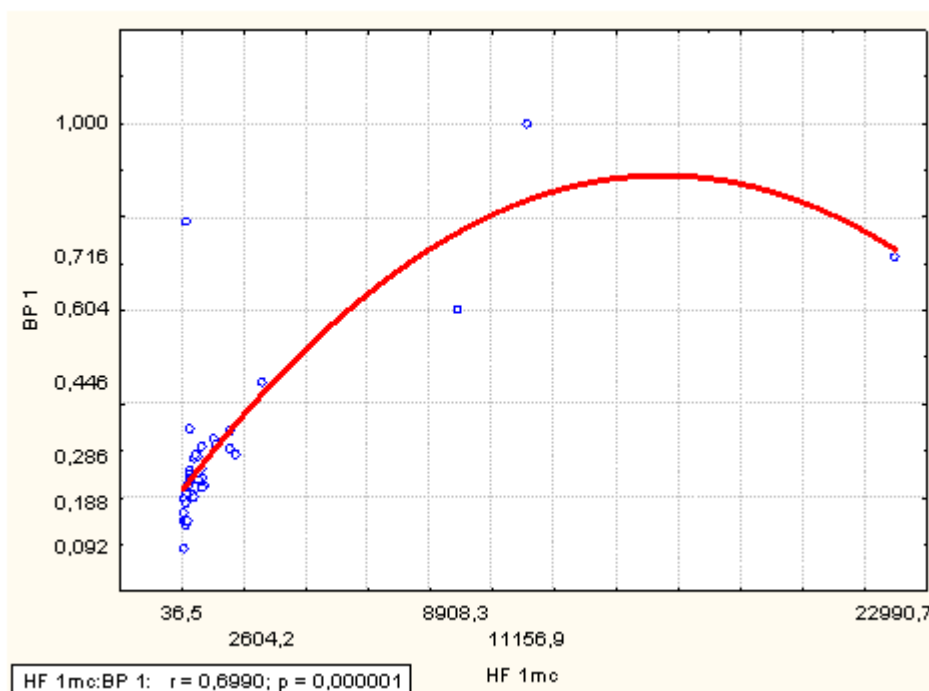


Рис. 16. Изменение соотношения между HF и BP в условиях проведения клиноортоstaticической пробы (положение стоя 1)

Следовательно, пространственный интегральный вектор, как отражение максимума внешней работы и состояния кратковременной устойчивой неравновесности, является областью реализации фазовых переходов и колебательных (переходных) процессов. Естественно, что этот пространственный вектор характеризуется определенным направлением и величиной, а также пространственной траекторией, своего рода фазовым портретом, структура которого зависит от реактивности систем регуляции, как показателя адаптивных возможностей организма в условиях нормы и патологии. Сложная структура фазового портрета ВРС в двухмерной плоскости или в трехмерном пространстве может быть проанализирована с помощью инструментов анализа нелинейной динамики. Одним из таких методических подходов, позволяющих в рамках единого гиперцикла, оценить системные взаимодействия, является феномен построения петли гистерезиса [16].

3. Использование петли гистерезиса в оценке особенностей влияния на функцию сердца системных воздействий при проведении клиноортостатической пробы

Диапазон изменений в рамках единого гиперцикла определенной функции характеризует диапазон её изменчивости, зависящий от реактивности рецепторных комплексов, и отражает в конечном итоге эффективность контуров обратной связи, направленных на поддержание определенных гомеостатических констант и их адаптивную изменчивость, т. е. пластичность, в условиях воздействия экзо- и эндогенных факторов. Построение петли гистерезиса позволяет также оценить эффективность и траекторию реакции восстановления в условиях циклической деятельности (сердечный цикл, циклические спортивные нагрузки, функциональные нагрузки и т. д.). Поскольку важная роль в регуляции ВРС отводится вегетативному балансу, на 1-м этапе данного раздела работы был проведен анализ между ИЦ, как наиболее чувствительного показателя при проведении клиноортостатической пробы, и средним значением интервалов RR (величина RRNN). Действительно, по данным Р. М. Баевского [17], ИЦ, IC — Index of Centralization — отношение $(LF + VLF)/HF$ отражает степень преобладания активности центрального контура регуляции над автономным. В норме величина IC находится в пределах от 1,3 до 2,5. При воздействии стрессорных факторов и при различных заболеваниях величина IC может достигать 5–6. В зарубежных исследованиях используется аналогичный показатель LF/HF , который называют индексом вегетативного баланса. На рис. 17 показан график зависимости между ИЦ и RRNN в объединенной группе обследованных лиц.

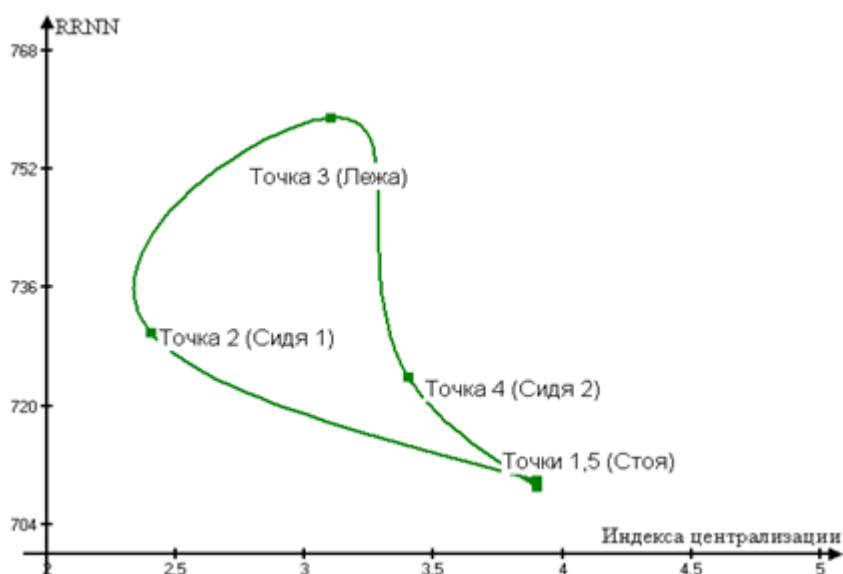


Рис. 17. Зависимости между ИЦ и RRNN в объединенной группе обследованных лиц

Кривая, связывающая точки 1-3, отражает взаимосвязь между ИЦ и RRNN на стадии клиностаза, которая сопровождается увеличением ваготропных воздействий, потенцирующих увеличение вариабельности сердечного ритма. Кривая, связывающая точки 3-5, отражает фазу ортостаза, которая имеет другую траекторию возврата к исходному состоянию, замыкая клиноортостатический гиперцикл как единое целое. Возвращение к исходному состоянию (стоя, точки 1, 5) свидетельствует об эффективности у группы обследованных лиц систем барорефлекторной регуляции, что в перспективе можно использовать в качестве диагностического и оценочного критерия. Для оценки чувствительности использованного подхода на следующем этапе были изучены индивидуальные варианты реагирования на клиноортостатическую пробу. На рис. 18 представлена зависимость между ИЦ и RRNN у юношей и девушек

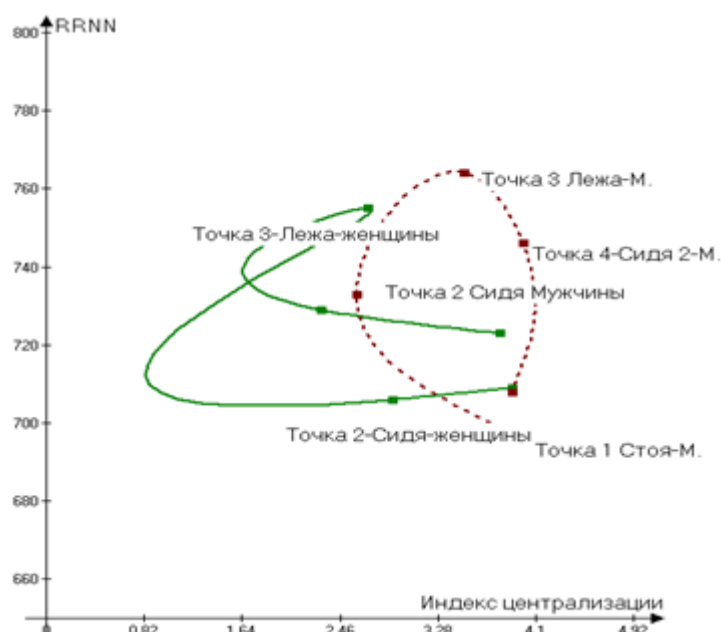


Рис. 18. Зависимость между ИЦ и RRNN у юношей и девушек

Несмотря на то, что в каждой из групп было по 19 обследованных лиц, достоверных гендерных отличий между ними при использовании непараметрических методов анализа получено не было, что соответствует имеющимся в этой области данным [18], хотя траектории петли гистерезиса и отличаются между обследованными группами в основном, очевидно, за счет применения метода сглаживания между точками. Особый интерес, и это естественно, представляет анализ реакции на пробу ваго- и симпатотоников, которые были разделены на группы по индексу Кердо. Эти графики показаны на рис. 19. Предварительный анализ достоверности отличий между группами показал наличие достоверных отличий между симпато- и ваготониками по следующим показателям: RRNN-3 и ИЦ-4 (при $P < 0,02$). На представленных графиках наглядно видны 2 варианта реакции обследованных лиц на предъявляемую нагрузку, один из вариантов характерный для симпатотоников реализуется за счет предпочтительного снижения ИЦ, т. е. перераспределения нагрузки между отделами ВНС без существенного изменения ВРС, в то время как у ваготоников реагирование на клиноортостатическую нагрузку проявляется достоверными изменениями ВРС на фоне достаточно стабильного ИЦ. Показательно, что как ваготоники, так и симпатотоники имеют одинаковую величину показателей в точке «стоя» в исходном состоянии и состоянии возврата, на графике эти

точки находятся в выделенном круге.

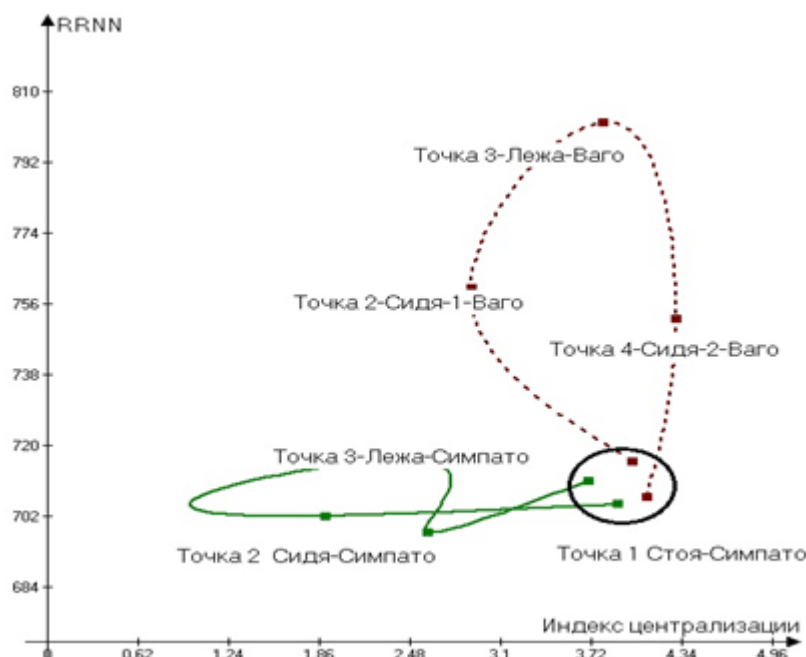


Рис. 19. Зависимость между ИЦ и RRNN у симпато- и ваготоников. В выделенном круге находятся точки, отражающие состояние стоя как исходные, так и возврата

Таким образом, есть основание полагать наличие различных регуляторных контуров, обеспечивающих адаптацию обследованных лиц к условиям клино- и ортостаза в рамках единого гиперцикла. С целью выявления высказанной гипотезы был проведен корреляционный анализ между рядом основных показателей. В табл. 3 показаны корреляции между ИЦ и RRNN у симпато- и ваготоников на всех этапах используемой пробы. Жирным шрифтом выделены достоверные корреляции (при $P < 0,05$), которые характерны только для симпатотоников. Эти корреляции имеют отрицательные значения и полностью соответствуют данным петли гистерезиса. У ваготоников таких достоверных корреляций обнаружено не было.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между ИЦ и RRNN

Положение тела	Отделы ВНС	
	Симпатотоники	Ваготоники
Исходное (стоя)	ИЦ — RRNN = -0,07	ИЦ — RRNN = 0,02
Сидя 1	ИЦ — RRNN = -0,47	ИЦ — RRNN = -0,26
Лежа	ИЦ — RRNN = 0,17	ИЦ — RRNN = 0,12
Сидя 2	ИЦ — RRNN = -0,53	ИЦ — RRNN = -0,28
Стоя 2	ИЦ — RRNN = 0,07	ИЦ — RRNN = -0,20

Поскольку ИЦ является расчетной величиной, зависящей от соотношения основных показателей вегетативно-метаболического баланса ($ИЦ = LF + VLF / HF$), то его изменение может зависеть от комбинаторики взаимодействующих между собой показателей, не отражая истинных регуляторных взаимодействий и снижая тем самым интегральную информативность этого показателя. В связи с этим были рассчитаны

коэффициенты корреляции между вегетативно-метаболическими показателями и RRNN у симпато- и ваготоников, которые приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Достоверные коэффициенты корреляции между RRNN
и вегетативно-метаболическими показателями при $P < 0,05$**

Положение тела	Отделы ВНС	
	Симпатотоники	Ваготоники
Исходное (стоя)	RRNN — VLF = 0,63	RRNN — HF = 0,51
Сидя 1	RRNN — VLF = 0,56 RRNN — HF = 0,51	RRNN — VLF = 0,46
Лежа	Н.Д	RRNN — HF = 0,69
Сидя 2	RRNN — VLF = 0,56	RRNN — VLF = 0,62 RRNN — HF = 0,47
Конечное (стоя)	НД	RRNN — VLF = 0,58 RRNN — HF = 0,46

Из представленных в табл. 4 данных видна существенная разница в тех контурах регуляции, которые формируются в процессе проведения пробы у симпато- и ваготоников. Эта разница свидетельствует о наличии различных адаптивных программ у ваго- и симпатотоников в условиях клиноортостатической нагрузки. Так, уже в исходном состоянии основным фактором регуляции сердечного ритма у симпатотоников является VLF, в то время как у ваготоников — это HF. Наконец, в условиях клиностаза у симпатотоников основными факторами, участвующими в регуляции сердечного ритма, являются VLF и HF, у ваготоников — это VLF. Если в условиях лежа у симпатотоников вообще отсутствуют корреляции, то у ваготоников они определяются опять же показателем HF. Еще более наглядно отличия ваго- и симпатотоников проявляются в реакциях на ортостаз. Хорошо видно, что у ваготоников спектр системных взаимодействий намного богаче, чем у симпатотоников, что свидетельствует о наличии у этих лиц большего разнообразия адаптивных программ и адаптивных модификаций в условиях действия различных внешних и внутренних экстремальных факторов, нарушающих гомеостаз.

Таким образом, на основании полученных данных можно высказать несколько основных положений, определяющих структуру и алгоритм анализа данных, связанных с изучением БРПК:

1. Механизмы регуляции БРПК обусловленные влиянием симпатического и парасимпатического отделов ВНС, основываются на принципах отрицательной и положительной обратных связей, имеющих антагонистический и синергический характер.
2. Вся структура БРПК, включая рецепторные, центральные и периферические эффекторные звенья, является неравновесной системой, для которой характерны нелинейные и колебательные взаимоотношения между системами регуляции, наличие точек фазовых переходов, отражающих смену векторов межсистемных взаимоотношений.
3. Неравновесный характер организации БРПК изменяется в процессе индивидуального развития, влияя на реактивность и качественную структуру систем регуляции и их эффективность в норме и патологии.

4. Баланс в системах регуляции БРРК определяется, как нам представляется, наличием виртуальной точки set point, динамически изменяющейся во времени и пространстве в процессии индивидуального развития и патологии. Фиксация точки set point при патологии может рассматриваться как организованная патология, обусловленная формированием «жестких регуляторных контуров», которые в отличие от «лабильных», например в рамках определенной функциональной системы, не «распадаются» после прекращения воздействия или завершения программы действия.
5. Принципиально важным моментом в понимании всей совокупности взаимодействующих факторов, обеспечивающих функционирование БРРК в норме и патологии, является понимание того, что это взаимодействие происходит в 3D-пространстве, изменяющемся во времени, а не на плоскости в системах 2-х координат. Наличие пространственно-временных закономерностей в регуляции БРРК подразумевает введения новых понятий, таких как, например «пространственная комплементарность», гетерохрония развития, голографические принципы регуляции и т. д.
6. Весь комплекс факторов, участвующих в регуляции БРРК с участием как ВНС, так и эндокринно-метаболических перестроек, можно обозначить как «вегетативно-метаболическое пространство», функционирующее на принципах многоуровневых взаимодействий, структура которых определяется состоянием неравновесности динамически изменяющихся функциональных систем в многомерно-криволинейном пространстве.
7. При нарастании состояния неравновесности система всё быстрее приближается к точке фазового перехода и становится все более чувствительной к регуляторным воздействиям за счет качественного изменения структуры регуляторных контуров, которые базируются на принципах быстрых колебательных процессов, в основе которых лежат донорно-акцепторные, квантово-механические и энергоинформационные процессы.

Следовательно, регуляция барорецептивного рефлекса осуществляется за счет многоуровневого и многопараметрического взаимодействия между отделами ВНС, имеющего колебательный характер и находящегося в состоянии устойчивой неравновесности, на котором реализуются все регуляторные контуры и процессы, имеющие нелинейный характер. Диапазон колебательных процессов, связанных с характером взаимодействия между отделами ВНС и точками фазовых переходов, реализуется в специфическом пространственно-временном континууме, который в конечном итоге определяет суммарную реактивность систем регуляции барорецептивного рефлекса, что может быть использовано в рамках разработки опережающих диагностических и прогностических критериев в клинической практике.

Поскольку биологические системы, как указывалось ранее, подчиняются законам неевклидовой геометрии, т. е. вписаны в криволинейное пространство, в котором реализуются неоднородные пространственно-временные отношения, по-видимому, одним из иллюстраций этого положения является феномен гетерохронии, проявляющийся в неоднородности развития и функционирования различных органов и систем в онтогенезе, что находит свое подтверждение в клинической практике в виде процессов преждевременного старения, эпидемии хронических заболеваний, сопровождающихся локальным повреждением отдельных органов и структур, гетерогенности склерогенных процессов. Наличие и широкое распространение феномена гетерохронии на всех этапах онтогенеза позволяет, основываясь на неоднородности пространственно-временных отношений, ставить вопрос о неоднородности самого понятия «биологическое время».

и биологическое пространство», как одного из фундаментальных свойств биологических систем в целом. Биологическое пространство характеризуется качественно новыми формами и строением, видами симметрии, невозможными для затвердевшего окристаллизованного вещества, проявлениями правизны и левизны в живом веществе на молекулярном и морфологическом уровнях, по-видимому, не совместимым с евклидовым строением пространства организмов, наличием в симметрии организмов кривых линий и поверхностей, резким обособлением пространства организмов от окружающей среды и ростом [20, 21].

Наконец, пространственный интегральный вектор и связанное с ним понятие пространственной комплементарности, как отражение максимума внешней работы и состояния кратковременной устойчивой неравновесности специфической функциональной системы, является областью реализации фазовых переходов и колебательных (переходных) процессов, областью наиболее чувствительной к воздействию «слабых экологических факторов», например, феномен «радиационного гормезиса» [22]. Естественно, что этот пространственный вектор характеризуется определенным направлением и величиной, а также пространственной траекторией, своего рода фазовым портретом, структура которого зависит от реактивности систем регуляции, как показателя адаптивных возможностей организма в условиях нормы и патологии.

Список литературы

1. Оценка спонтанного артериального барорефлекса методом совместного анализа показателей кратковременной изменчивости артериального давления и сердечного ритма / М. И. Богачев [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 1-7.
2. Анохин П. К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций / П. К. Анохин. — М. : Наука, 1973. — С. 5-61.
3. Киселев А. Р. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы / А. Р. Киселев, В. И. Гриднев // Саратовский научно-мед. журн. — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 34-39.
4. Флейшман А. Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике / А. Н. Флейшман. — Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2009. — 194 с.
5. Касинов В. Б. Биологическая изомерия / В. Б. Касинов. — Л. : Изд-во «Наука», 1973. — 267 с.
6. Смирнова И. Г. Оптическая изомерия и биологическая активность лекарственных средств / И. Г. Смирнова, Г. Н. Гильдеева, В. Г. Кукес // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. — 2012. — Т. 53, № 3. — С. 147-156.
7. Серафимов Л. А. Изомерия как общенаучное понятие / Л. А. Серафимов, А. К. Фролова, А. К. Раева // Вестн. МИТХТ. — 2011. — Т. 6, № 6. — С. 54-64.
8. Вернадский В. И. Проблемы биогеохимии. Значение биогеохимии для познания биосферы / В. И. Вернадский. — Л. : Изд-во АН СССР, 1934. — 48 с.
9. Вернадский В. И. Проблемы биогеохимии. О правизне и левизне / В. И. Вернадский. — М.-Л. : Изд-во АН СССР, 1940. — 18 с.
10. Марков И. В. L- и D-изомеры трансмембранных каналов, структура и селективность : автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук / И. В. Марков. — М. : МГУ, 2006. — 22 с.
11. Алексеев В. В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов [Электронный ресурс] / В. В. Алексеев. — Режим доступа :

- (<http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/471.html>). — Дата обращения : 01.09.2015.
12. Голиков С. Н. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ / С. Н. Голиков, С. Г. Кузнецов, Э. П. Зацепин. — Л. : Медицина, 1973. — 184 с.
 13. Бань А. С. Вегетативный показатель для оценки variability ритма сердца спортсменов [Электронный ресурс] / А. С. Бань, Г. М. Загородный. — Режим доступа : (belmapo.by/downloads/sport_med/2011/sport/15.doc). — Дата обращения : 01.09.2015.
 14. Баевский Р. М. Variability сердечного ритма. Медико-физиологические аспекты [Электронный ресурс] / Р. М. Баевский. — Режим доступа : (<http://www.ramena.ru>). — Дата обращения : 01.09.2015.
 15. Конарева И. Н. Показатели кардиоинтервалографии у лиц с разным уровнем агрессивности / И. Н. Конарева // Ученые записки Таврического национального ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. Биология, химия. — 2011. — Т. 24 (63), № 1. — С. 67-78.
 16. Куликов В. Ю. Применение явления гистерезиса в оценке системных взаимодействий при восстановлении основных показателей внешнего дыхания после физической нагрузки [Электронный ресурс] / В. Ю. Куликов, А. В. Абрамцова, Д. И. Волобуев // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2011. — № 3. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=487). — Дата обращения : 08.09.2015.
 17. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. — М. : Медицина, 1979. — 205 с.
 18. Особенности профессиональной спортивной деятельности и риск развития ускоренного старения / М. А. Бабаев [и др.] // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23, № 4. — С. 652-656.
 19. Спектральные характеристики QT-TQ дисперсии у подростков при проведении ортостатической пробы [Электронный ресурс] / О. В. Сорокин [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2013. — № 1. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=922). — Дата обращения : 14.09.2015.
 20. Урманцев Ю. А. Специфика пространственных и временных отношений в живой природе / Ю. А. Урманцев // Пространство, время, движение : сб. научных работ. — М. : «Наука», 1971. — 215 с.
 21. Казначеев В. П. Очерки о природе живого вещества и интеллекта на планете земля / В. П. Казначеев, В. П. Трофимов. — Новосибирск : «Наука», 2004. — 312 с.
 22. Петин В. Г. Радиационный гормезис при действии малых доз ионизирующего излучения : учебное пособие по курсу «Экологическая биофизика» / В. Г. Петин, М. Д. Пронкевич. — Обнинск : ИАТЭ НИЯУ МИФИ, 2012. — 73 с.

EXISTENTIAL AND BAROREFLEX NONLINEAR MECHANISMS OF REGULATION OF CIRCULATION AT PERSONS OF YOUNG AGE IN CONDITIONS OF CLINOORTHOSTATIC TEST PERFORMING

[*V. Y. Kulikov, E. A. Archibasova*](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

Regulation of baroreceptive reflex is carried out due to the multilevel and multiple parameter interaction between departments of the vegetative nervous system (VNS) having oscillatory character and being in a condition of steady nonequilibrium on which all regulatory contours and processes having nonlinear character are realized. Range of the oscillatory processes connected with nature of interaction between departments of VNS and points of phase transitions is realized in a specific existential continuum which finally defines a cooperative reactivity of systems of baroreceptive reflex regulation.

Keywords: BRRC — baroreflex regulations of circulation, space and time, nonlinear interactions, nonequilibrium systems, stereospecificity.

About authors:

Kulikov Vyacheslav Yuryevich — doctor of medical science, professor, honored scientist of the RF, head of normal physiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-37, e-mail: Kulikov_42@mail.ru

Archibasova Elena Alekseevna — candidate of medical science, assistant professor of normal physiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-37

List of the Literature:

1. Assessment of spontaneous arterial baroreflex by method of the joint analysis of indicators of short-term variability of arterial pressure and cardiac rhythm / M. I. Bogachyov [et al.] // Arterial hypertension. — 2007. — Vol. 13, N 1. — P. 1-7.
2. Anokhin P. K. Fundamental issues of the general theory of functional systems. Principles of the systemic organization of functions / P. K. Anokhin. — M. : Science, 1973. — P. 5-61.
3. Kiselev A. R. Oscillatory processes in a vegetative regulation of cardiovascular system / A. R. Kiselev, V. I. Gridnev // Saratov scientific medical journal. — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 34-39.

4. Fleyshman A. N. Variability of cardiac rhythm and slow fluctuations of a hemodynamic. Nonlinear phenomena in clinical practice / A. N. Fleyshman. — Novosibirsk : Publishing house of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, 2009. — 194 p.
5. Kasinov V. B. Biological isomerism / V. B. Kasinov. — L. : Publishing house «Science», 1973. — 267 p.
6. Smirnova I. G. Optical isomerism and biological activity of medicines / I. G. Smirnova, G. N. Gildeev, V. G. Kukes // Bulletin of MSU. Series. 2. Chemistry. — 2012. — Vol. 53, N 3. — P. 147-156.
7. Serafimov L. A. Isomerism as a general scientific concept / L. A. Serafimov, A. K. Frolova, A. K. Rayeva // Bulletin. MTH. — 2011. — Vol. 6, N 6. — P. 54-64.
8. Vernadsky V. I. Biogeochemistry problems. Value of biogeochemistry for knowledge of the biosphere / V. I. Vernadsky. — L. : Publishing house of Academy of Sciences of the USSR, 1934. — 48 p.
9. Vernadsky V. I. Biogeochemistry problems. About the periodicity and leftism / V. I. Vernadsky. — M.-L. : Publishing house of Academy of Sciences of the USSR, 1940. — 18 p.
10. Markov I. V. L- and D-isomers of transmembrane channels, structure and selectivity : theses. ... cand. of physical and math sciences / I. V. Markov. — M.: MSU, 2006. — 22 p.
11. Alekseev V. V. Optical isomerism and pharmacological activity of medicinal preparations [electron resource] / V. V. Alekseev. — Access mode : (<http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/471.html>). — Access date : 01.09.2015.
12. Golikov S. N. Stereospecification of action of medicinal substances / S. N. Golikov, S.G. Kuznetsov, E. P. Zatsepin. — L. : Medicine, 1973. — 184 p.
13. Ban A. S. Vegetative indicator for assessment of variability of cardiac rhythm of athletes [electron resource] / A.S. Ban, G. M. Zagorodny. — Access mode : (belmapo.by/downloads/sport_med/2011/sport/15.doc). — Access date : 01.09.2015.
14. Bayevsky R. M. Variability of cardiac rhythm. Medico-physiological aspects [electron resource] / R. M. Bayevsky. — Access mode : (<http://www.ramena.ru>). — Access date : 01.09.2015.
15. Konareva I. N. Cardiotachography indicators at persons with the different level of aggression / I. N. Konareva // Scientific notes of Taurian national university of V. I. Vernadsky. Series. Biology, chemistry. — 2011. — Vol. 24 (63), N 1. — P. 67-78.
16. Kulikov V. Y. Application of the hysteresis phenomenon in assessment of systemic interactions at restoration of the main indicators of external respiration after an exercise stress [electron resource] / V. Y. Kulikov, A. V. Abramtsova, D. I. Volobuyev // Medicine and education in Siberia: online scientific publication. — 2011. — N 3. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=487). — Access date : 08.09.2015.
17. Bayevsky R. M. Forecasting of states on the verge of norm and pathology / R. M. Bayevsky. — M. : Medicine, 1979. — 205 p.
18. Features of professional sports activity and risk of development of the accelerated aging / M. A. Babayev [et al.] // Achievements of gerontology. — 2010. — Vol. 23, N 4. — P. 652-656.
19. Spectral characteristics of QT-TQ of dispersion at teenagers when carrying out orthostatic test [electron resource] / O. V. Sorokin [et al.] // Medicine and education in Siberia : online scientific publication. — 2013. — N. 1. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=922). — Access date : 14.09.2015.
20. Urmantsev of Yu. A. Specific of the spatial and temporary relations in wildlife / Y. A. Urmantsev // Space, time, movement: scientific works. — M. : «Science», 1971. — 215 p.
21. Kaznacheev V. P. Sketches about the nature of live substance and intelligence on the planet of earth / V. P. Kaznacheev, V. P. Trofimov. — Novosibirsk : «Science», 2004.

— 312 p.

22. Petin V. G. Radiative hormesis at action of small doses of ionizing radiation : manual at the rate «Ecological Biophysics» / V. G. Petin, M. D. Pronkevich. — Obninsk : INPE NRNPU MEPU, 2012. — 73 p.