



УДК 57.054; 57.01; 57.05

EDN JNIOOX

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-338-349>

Влияние контролируемой кровопотери на показатели сердечно-сосудистой системы и барорефлекторную чувствительность анестезированной крысы

Т. С. Туманова ^{✉1}, Г. И. Рыбакова ², В. Г. Александров ²

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Татьяна Сергеевна Туманова, SPIN-код: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tanudoubutsu@yandex.ru

Галина Ивановна Рыбакова, SPIN-код: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Вячеслав Георгиевич Александров, SPIN-код: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

Для цитирования: Туманова, Т. С., Рыбакова, Г. И., Александров, В. Г. (2025) Влияние контролируемой кровопотери на показатели сердечно-сосудистой системы и барорефлекторную чувствительность анестезированной крысы. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 338–349. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-338-349> EDN JNIOOX

Получена 15 ноября 2025; прошла рецензирование 21 ноября 2025; принята 22 ноября 2025.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411787 0-3.1.8).

Права: © Т. С. Туманова, Г. И. Рыбакова, В. Г. Александров (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Снижение объёма циркулирующей крови (ОЦК) вследствие кровопотери инициирует каскад адаптивных реакций, затрагивающих изменения во внутренней среде организма, в работе висцеральных систем, в частности функционировании сердечно-сосудистой системы. Барорефлекс (БР) является механизмом поддержания стабильного уровня системного артериального давления в организме. Можно предположить, что снижение ОЦК при кровопотере приводит к нарушению компенсаторных механизмов кровообращения, в том числе к изменению барорефлекторной чувствительности. Проверка данного предположения стала целью представленного исследования. Эксперименты проводили на анестезированных уретаном крысах линии Wistar, которым моделировали кровопотерю, отбирая 30% объёма циркулирующей крови. В течение эксперимента регистрировали и рассчитывали артериальное давление, частоту сердечных сокращений, индекс шока Альговера. Чувствительность БР оценивали с помощью внутривенного введения синтетического адреномиметика фенилэфрина. В результате проведённых экспериментов было выявлено, что снижение ОЦК на 30% у крыс, анестезированных уретаном, приводит к росту индекса шока, снижению артериального давления и ослаблению БР. Изменение барорефлекторной чувствительности может быть обусловлено нарушением активности областей продолговатого мозга, задействованных в реализации барорефлекса. Для подтверждения данного предположения необходимы дополнительные экспериментальные исследования.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, барорефлекс, кровопотеря, уретан, крысы

Effects of controlled blood loss on cardiovascular system indices and baroreflex sensitivity in anesthetized rat

T. S. Tumanova ^{✉1}, G. I. Rybakova ², V. G. Aleksandrov ²

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Tatiana S. Tumanova, SPIN: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tanudoubutsu@yandex.ru

Galina I. Rybakova, SPIN: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Viacheslav G. Aleksandrov, SPIN: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

For citation: Tumanova, T. S., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. (2025) Effects of controlled blood loss on cardiovascular system indices and baroreflex sensitivity in anesthetized rat. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 338–349. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-338-349> EDN JNIOOX

Received 15 November 2025; reviewed 21 November 2025; accepted 22 November 2025.

Funding: The study was supported by state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411787-0-3.1.8).

Copyright: © T. S. Tumanova, G. I., Rybakova, V. G. Aleksandrov (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract. A reduction in circulating blood volume (CBV) due to blood loss initiates a cascade of adaptive responses affecting changes in the body's internal environment, including the functioning of visceral systems, and, in particular, the cardiovascular system. The baroreflex (BR) is a key mechanism for maintaining stable systemic arterial pressure. We hypothesized that a decrease in CBV due to blood loss leads to a disruption of compensatory circulatory mechanisms, including changes in baroreflex sensitivity. This study aimed to test this hypothesis. Experiments were conducted on urethane-anesthetized Wistar rats, in which blood loss was simulated by withdrawing 30% of the estimated CBV. Arterial pressure, heart rate, and the Algovier shock index were recorded and estimated continuously. BR sensitivity was assessed using intravenous administration of the synthetic adrenergic agonist phenylephrine. A 30% CBV reduction in urethane-anesthetized rats resulted in a decreased arterial pressure, an increased Algovier index, and a weakening of baroreflex sensitivity. The observed reduction in BR sensitivity may result from impaired activity of the medulla oblongata regions involved in the baroreflex. Further experimental studies are required to confirm this hypothesis.

Keywords: cardiovascular system, baroreflex, blood loss, urethane, rats

Введение

Важнейшим механизмом контроля артериального давления (АД) является барорефлекс (БР) (Fu, Ogoh 2019) — компенсаторный механизм, который обеспечивает краткосрочное и долгосрочное поддержание стабильного АД. При этом в случае повышения давления происходит рефлекторное урежение частоты сердцебиений, и наоборот (Su, Miao 2002). Вместе с тем барорефлекторная чувствительность (БРЧ) может меняться в различных условиях, например при эндотоксинемии (Tumanova et al. 2021), артериальной гипертензии (Su, Miao 2002), гипоксии (Zhilyaev et al. 2019), на фоне анестетиков (Su, Miao 2002) и пр. Предполагается, что в таких экстремальных условиях, как кровопотеря, при снижении объёма циркулирующей крови (ОЦК) БРЧ может изменяться. Между тем снижение

ОЦК в результате кровопотери приводит к нарушению компенсаторных механизмов кровообращения — понижению артериального давления, тканевой гипоксии и циркуляторному шоку (Convertino et al. 2016).

Исследования последствий кровопотери на фоне отбора крови проводили на животных моделях (Klemcke et al. 2021; Montgomery et al. 2021; Palacios et al. 2002), где использовали методику поэтапного отбора крови (в количестве от 6,25% до 45% ОЦК), при этом изучение барорефлекторной активности не проводилось. Нарушение снабжения организма кислородом при состоянии шока (Houston 1990) может негативно сказываться на работе нервной системы и рефлекторных механизмов, осуществляющих контроль автономных функций. Тем не менее в литературе преимущественно описывается кровопотеря с точки зрения её влияния

на работу внутренних органов и их компенсаторной активности (Palacios et al. 2002; Rickards 2015; Vantrease et al. 2015), при этом имеется мало работ (Porte et al. 2009), посвящённых механизму влияния кровопотери на барорефлекторную чувствительность и барорецепторы. Часть имеющихся в литературе исследований БРЧ на фоне отбора крови проводили либо без использования анестетиков (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017), либо с введением в качестве анестетиков пропофола, мидазолама и суфентанила (Carrara et al. 1985). Имеются некоторые данные о влиянии кровопотери на барорецепторы. Например, нервная активность артериальных барорецепторов каротидного синуса и аорты падает на 21% при снижении ОЦК на 20% (Tomomatsu, Gilmore 1984). Однако такие исследования единичны, и в них рассматривается только рецепторное звено барорефлекторной дуги, а не барорефлекс в целом.

Для изучения изменения БРЧ в условиях кровопотери у людей используются модели устойчивой центральной гиповолемии, вызванной отрицательным давлением нижней части тела. Это позволяет изучать прогрессивное снижение центрального объёма крови неинвазивно, как во время лёгкого кровотечения у людей в сознании (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017). Схожие исследования проводили на других объектах, например павианах (Hinojosa-Laborde et al. 2014). Тем не менее данная методика не вызывает фактического снижения объёма циркулирующей крови, который сопутствует кровопотере и является одним из важных факторов, оказывающих влияние на организм.

Не до конца понятным остается вопрос: изменяется ли БРЧ при контролируемом снижении ОЦК на объектах, анестезированных уретаном. В связи с этим целью данного исследования стала экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой сила БР может изменяться на фоне снижения ОЦК у крыс, находящихся под уретановой анестезией.

Методы исследования

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar (n = 13, вес 250–270 г). Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и световом режиме 12:12 ч. Усыпление животных после проведения эксперимента про-

изводили путём введения летальной дозы анестетика.

Животные случайным образом были распределены по двум группам: контрольная (n = 8) и экспериментальная (n = 5).

Эксперименты были выполнены в условиях общей анестезии (уретан в/б, 1800 мг/кг). Глубину анестезии оценивали по выраженности роговичного рефлекса и болевой реакции на ущемление хвоста. Температуру животного в течение эксперимента поддерживали на уровне 37°C с помощью гомеотермического контроллера (ML295/R, ADInstruments, Австралия). Проводили хирургическую подготовку животных к эксперименту: трахеостомию для обеспечения свободного дыхания, катетеризацию обеих бедренных артерий для регистрации параметров кровообращения и отбора крови, катетеризацию бедренной вены для внутривенного введения веществ. Артериальный катетер, заполненный гепаринизированным физиологическим раствором (50 ед/мл), подключали к датчику артериального давления (MLT1199, ADInstruments, Австралия), соединённому со входом мостового усилителя (FE224, ADInstruments, Австралия). Сигнал с выхода усилителя поступал на вход устройства сбора данных (PL3508, ADInstruments, Австралия). При помощи пакета программ LabChart 8.0 регистрировали артериальное давление (АД); рассчитывали среднее АД (АДср), систолическое АД (АДсист) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Длительность эксперимента составляла 120 минут. Количество изымаемой крови рассчитывали в частном порядке и отбор крови осуществляли в количестве 30% от ОЦК, что соответствует третьей степени кровопотери (Vorobyov et al. 2001). Отбор крови производили непрерывно в течение 20 минут, начиная с 30-й и заканчивая на 50-й минуте эксперимента. Каждые 10 минут тестировали барорефлекторную чувствительность посредством введения раствора фенилэфрина (135 мкг; 0,05% мг/мл).

БРЧ рассчитывали как отношение модулей изменений ЧСС к АДср (Kirchheim et al. 1998) и характеризовали показателем SLOPE.

Для диагностики геморрагического шока использовали индекс шока Альговера (ИШ), который рассчитывали как отношение ЧСС за одну минуту к АДсист по формуле:

$$\text{ИШ} = \text{ЧСС} / \text{АДсист}$$

Полученные данные обрабатывали при помощи пакета MS Excel и получали среднее и стандартную ошибку среднего ($M \pm \text{SEM}$), для

определения достоверности различий использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни для сравнения данных между сериями и T-критерий Вилкоксона для оценки достоверности данных внутри серий. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В контрольной серии экспериментов АДср не претерпевало достоверных изменений по сравнению с фоновыми значениями, так же как и АДсист, ЧСС. Индекс шока достоверно не изменялся, составляя $3,19 \pm 0,72$; $2,99 \pm 0,78$ и $3,57 \pm 1,19$ на 10-й, 30-й и 120-й минутах эксперимента соответственно. БРЧ также не имела достоверных отличий в контрольных экспериментах. Показатель SLOPE составил $0,82 \pm 0,09$, на 30-й минуте и $0,9 \pm 0,12$ и $0,96 \pm 0,08$ на 10-й и последней минутах (с достоверностью $p = 0,61$ и $p = 0,35$ при сравнении с 30-й минутой эксперимента).

Данные контрольной серии характеризуются линейностью показателей на протяжении эксперимента.

До начала отбора крови значения регистрируемых и рассчитываемых параметров не имели статистически достоверных отличий (табл. 1).

В экспериментальной серии АДср на 10-й минуте эксперимента составляло 106 ± 20 мм рт. ст., а на 30-й минуте — 103 ± 29 мм рт. ст. В течение 10 минут после начала отбора крови АДср падало до 71 ± 20 мм рт. ст., снижаясь на $30 \pm 6\%$ и опускаясь ниже контрольных ($p = 0,01$) и фоновых ($p = 0,007$) значений. Спустя еще 10 минут, на 50-й минуте эксперимента, АДср составляло 54 ± 17 мм рт. ст. и не изменялось, стабилизируясь на достигнутом уровне до конца эксперимента (рис. 1). В контрольной серии показатель АДср к 50-й минуте эксперимента составлял 105 ± 26 мм рт. ст. ($p = 0,003$).

В экспериментальной серии через 10 минут после начала отбора крови АДсист уменьшалось и в среднем составляло 91 ± 28 мм рт. ст., что представляло собой падение на $31 \pm 16\%$ по сравнению с 30-й минутой эксперимента ($p = 0,008$) и на $34 \pm 19\%$ ($p = 0,005$) в сравнении с контрольными значениями, которые в эту минуту составляли 147 ± 25 мм рт. ст. (рис. 2). До конца

Табл. 1. Абсолютные величины учитываемых показателей до отбора крови

Параметры	Группа	10-ая мин	20-ая мин	30-ая мин
АДср, мм рт. ст.	контрольная	105 ± 9	115 ± 19	116 ± 25
	экспериментальная	106 ± 20	108 ± 23	103 ± 29
АДсист, мм рт. ст.	контрольная	127 ± 13	142 ± 24	147 ± 34
	экспериментальная	139 ± 21	139 ± 32	133 ± 32
ЧСС, уд/мин	контрольная	398 ± 62	405 ± 70	428 ± 91
	экспериментальная	375 ± 66	390 ± 36	384 ± 49
ИШ	контрольная	$3,19 \pm 0,72$	$2,92 \pm 0,72$	$2,99 \pm 0,78$
	экспериментальная	$2,71 \pm 0,4$	$2,62 \pm 0,53$	$3,01 \pm 0,73$
SLOPE, %	контрольная	$0,9 \pm 0,12$	$0,82 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,09$
	экспериментальная	$1,15 \pm 0,25$	$0,85 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,17$

Table 1. Absolute values of key physiological parameters prior to hemorrhage

Parameters	Group	10 th min	20 th min	30 th min
Mean ABP, mmHg	control	105 ± 9	115 ± 19	116 ± 25
	experimental	106 ± 20	108 ± 23	103 ± 29
SBP, mm Hg	control	127 ± 13	142 ± 24	147 ± 34
	experimental	139 ± 21	139 ± 32	133 ± 32
HR, BPMs	control	398 ± 62	405 ± 70	428 ± 91
	experimental	375 ± 66	390 ± 36	384 ± 49
SI	control	3.19 ± 0.72	2.92 ± 0.72	2.99 ± 0.78
	experimental	2.71 ± 0.4	2.62 ± 0.53	3.01 ± 0.73
SLOPE, %	control	0.9 ± 0.12	0.82 ± 0.08	0.82 ± 0.09
	experimental	1.15 ± 0.25	0.85 ± 0.13	1.29 ± 0.17

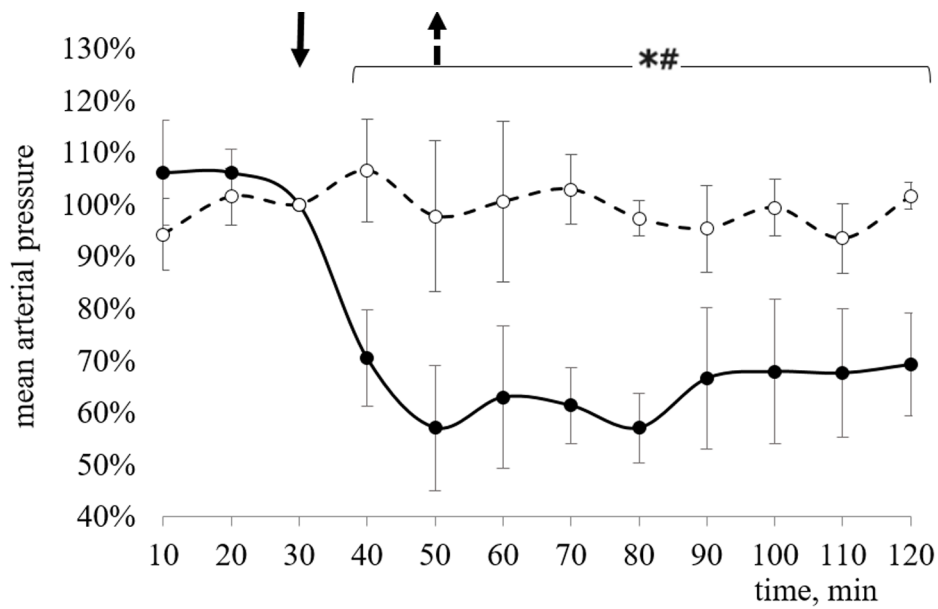


Рис. 1. Изменение АДср в ходе эксперимента. По оси абсцисс — время от начала регистрации. По оси ординат — средняя величина, выраженная в процентном отношении к 30-й минуте эксперимента. Пунктирная линия — контрольная серия. Сплошная линия — экспериментальная серия. Стрелками обозначены момент начала и окончания отбора крови. * — статистически достоверное отличие показателя от 30-й минуты эксперимента, # — достоверное отличие показателя от контрольных значений

Fig. 1. Mean arterial pressure (MAP) during the experiment. The x-axis is the time from the start of recording. The y-axis is MAP expressed as a percentage of the value at the 30-minute baseline. The dotted line is the control series. The solid line is the experimental series. Arrows indicate the start and end of blood withdrawal. * — significant difference from the 30-minute baseline, # — significant difference from the control series

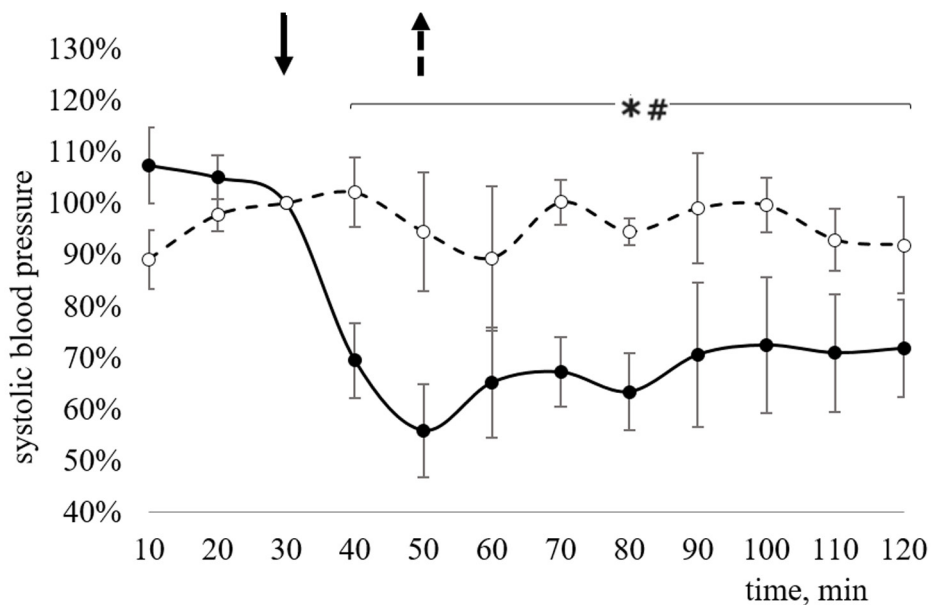


Рис. 2. Изменение систолического артериального давления на протяжении эксперимента. Обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 2. Systolic blood pressure during the experiment. Conventions are as in Figure 1

эксперимента АДсист оставалось на достигнутом уровне.

В экспериментальной серии ЧСС, составляя 375 ± 66 уд/мин на 10-й минуте эксперимента, 384 ± 49 уд/мин на 30-й минуте и 412 ± 57 уд/мин на 120-й минуте, не претерпевала достоверных изменений до конца эксперимента ($p = 0,55$), что косвенно подтверждало предположение о снижении барорефлекторной чувствительности в ответ на кровопотерю (рис. 3).

Индекс шока Альговера в экспериментальной серии составлял $2,71 \pm 0,4$ на 10-й минуте экс-

перимента и $3,01 \pm 0,73$ на 30-й минуте и начинал рост после начала отбора крови, к 50-й минуте увеличиваясь в среднем на 123% ($p = 0,008$) и достигая $6,15 \pm 2,09$. К 60-й минуте эксперимента средний индекс шока хотя и уменьшался до $4,54 \pm 0,54$, тем не менее оставался достоверно выше показателей, зарегистрированных до начала отбора крови. На достигнутом уровне данный показатель оставался до конца эксперимента (рис. 4).

Показатель SLOPE после начала отбора крови в течение 10 минут уменьшался с $1,29 \pm 0,17$

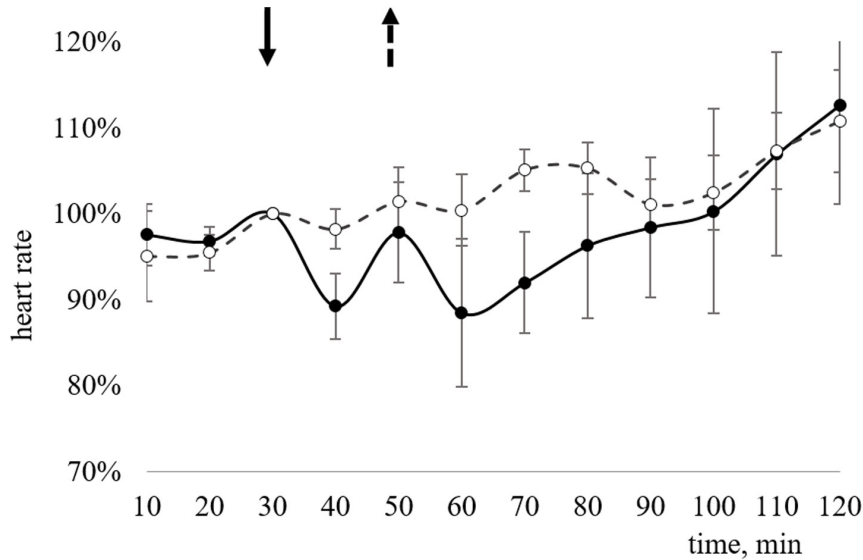


Рис. 3. Изменение частоты сердечных сокращений в ходе эксперимента. Обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 3. Heart rate during the experiment. Conventions are as in Figure 1

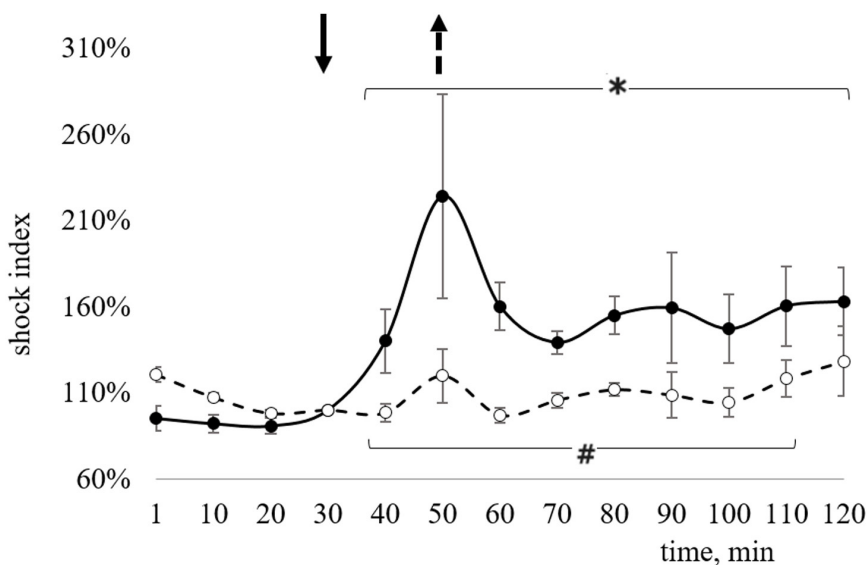


Рис. 4. Изменение показателя индекса шока Альговера в ходе эксперимента. Обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 4. Algotver shock index during the experiment. Conventions are as in Figure 1

до $0,64 \pm 0,13$ (рис. 5). В дальнейшем падение БРЧ продолжилось, и к 50-й минуте эксперимента БРЧ снизилась на $79 \pm 4\%$ по сравнению с показателями до начала отбора ($p = 0,03$) и на 76% в сравнении с контрольными показателями ($p = 0,009$), достигнув $0,34 \pm 0,06$. К 90-й минуте эксперимента показатель БРЧ постепенно возрастал, однако по-прежнему оставался достоверно ниже контрольных значений. В опытах контрольной серии отсутствовала подобная тенденция к падению БРЧ.

Таким образом, в экспериментальной серии отбор 30% от объёма циркулирующей крови приводит к ослаблению БРЧ и падению показателей артериального давления. При этом ЧСС не претерпевает достоверных изменений, что также косвенно подтверждает предположение о снижении барорефлекторной чувствительности в ответ на кровопотерю. Также наблюдается рост индекса шока.

Обсуждение результатов

Величина системных показателей кровообращения, в том числе АДср, АДсист, ЧСС, SLOPE, в контрольных экспериментах была стабильной и на 10-й минуте опыта соответствовала результатам других авторов (Brezennoff 1973; Gan et al. 2012; Guarini et al. 1996; Tumanova et al. 2021; Wei et al. 2009; Yu et al. 2014). Таким образом, соотнесение контрольных экспериментов с экспериментальной серией является корректным способом оценки состояния животного в условиях кровопотери.

По Рикардсу (Rickards 2015), кровопотерю в зависимости от снижения ОЦК делят на четыре степени. Степень I (кровопотеря $\leq 15\%$ ОЦК) и степень II (кровопотеря 15–30% ОЦК) характеризуются компенсаторной реакцией, увеличением как ЧСС, так и сосудистого сопротивления для компенсации падения сердечного выброса с последующим поддержанием артериального давления. В литературе и клинической практике эти две степени считают лёгкой кровопотерей и часто объединяют в одну. Компенсаторные изменения в организме при кровопотере запускают механизмы, маскирующие состояние пациента с последующим ухудшением состояния (Gagnon et al. 2016). Степень III (кровопотеря 30–40% ОЦК) характеризуется относительной брадикардией, вазодилатацией, гипотонией и церебральной гипоперфузией. Степень IV (кровопотеря $>40\%$ ОЦК) связана с глубокой гипотензией, тахикардией и вазоконстрикцией. Во время этой стадии поступление крови и кислорода к тканям не соответствует метаболическим потребностям, что приводит к гибели клеток и органной недостаточности.

В наших экспериментах кровопотеря III степени характеризовалась снижением АД и отсутствием достоверных изменений со стороны ЧСС. По данным Шиллера и соавторов (Schiller et al. 2017), а также других исследователей, моделирование кровопотери у добровольцев при помощи методики отрицательного давления нижней части тела приводило к падению АДср, уменьшению сердечного выброса и ударного

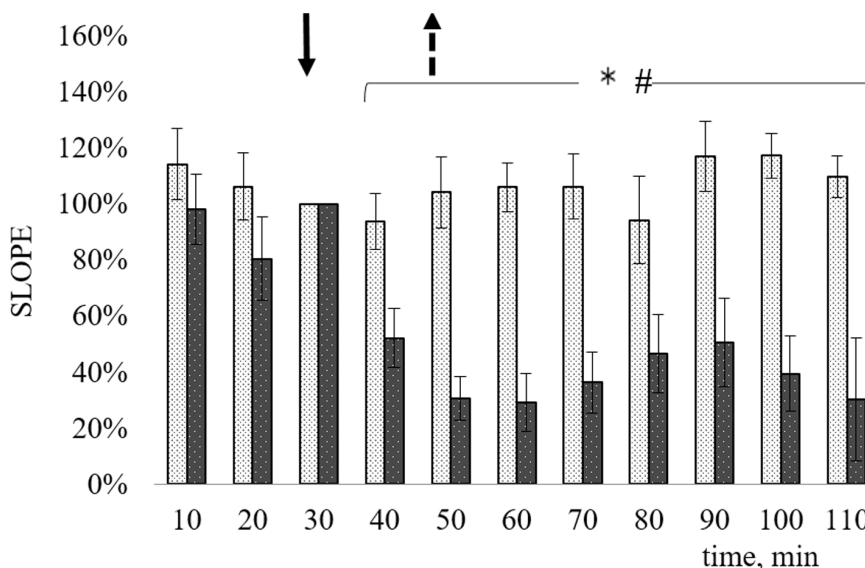


Рис. 5. Изменение линии SLOPE на протяжении эксперимента. Светлый цвет — контрольная серия. Темный цвет — экспериментальная серия. Остальные обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 5. Baroreflex sensitivity during the experiment (SLOPE). The light bar is the control series. The dark bar is the experimental series. The other conventions are as in Figure 1

объёма. При этом регистрировался рост ЧСС (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017). Похожие данные были получены на животных моделях кровопотери у павианов (Hinojosa-Laborde et al. 2014) и свиней (Montgomery et al. 2021), где использовали методику поэтапного отбора крови (в количестве от 6,25% до 45% ОЦК) и методику отрицательного давления нижней части тела. Оказалось, что оба способа моделирования кровопотери приводят к снижению АД сист и сердечного выброса с одновременным ростом ЧСС и ИШ.

Ряд исследователей отмечает двухфазный рост ЧСС в ответ на кровопотерю, а также влияние на этот рост используемого анестетика (Heslop et al. 2002; Holobotovskyy et al. 2004). По данным Холоботовского с соавторами (Holobotovskyy et al. 2004), под уретановой анестезией двухфазный ответ ЧСС на кровопотерю сохраняется так же, как у бодрствующих крыс, в то время как при анестезии галотаном или барбитуратом второго пика роста ЧСС не наблюдалось. Сами авторы при этом отмечают, что «механизм и физиологическое значение этого второго пика ЧСС неясны и ждут дальнейшего изучения» (Holobotovskyy et al. 2004).

По данным Паласиоса с коллегами (Palacios et al. 2002), отбор 17,5 мл/кг ОЦК у крыс, анестезированных тиобутабарбитаном, приводил к падению среднего артериального давления с последующим его возвращением к исходному уровню через час после завершения отбора крови. Также авторы отмечали постепенный рост ЧСС, не прекращающийся даже после восстановления АД ср (Palacios et al. 2002). В наших экспериментах 30% ОЦК составлял примерно 17,98 мл/кг, однако в качестве анестетика использовали уретан. У другой группы исследователей самцы крыс с травмой конечностей, наркотизированные кетаминотом или без использования анестезии, при отборе 37% ОЦК демонстрировали снижение АД и ЧСС, в то время как отбор 50% ОЦК вызывал глубокое падение АД при отсутствии изменений со стороны ЧСС (Klemcke et al. 2021). В экспериментах с использованием уретана в качестве анестетика было зарегистрировано падение АД на 35% и ЧСС на 11% при отборе 15% ОЦК (Heslop et al. 2002).

Таким образом, в острых экспериментах на крысах во время кровопотери падению АД при использовании разных анестетиков может соответствовать разная реакция ЧСС. Уретан является анестетиком, оказывающим минимальное влияние на состояние кардиореспираторной системы и рефлекторные механизмы контроля автономных функций (Silver et al. 2021).

При моделировании кровопотери компенсаторные механизмы могут приводить к тому, что показатели системы кровообращения остаются в нормальном интервале (Hall, Drobatz 2021). В этом случае информативным показателем, позволяющим оценить кровопотерю, является индекс шока, представляющий собой отношение частоты сердечных сокращений к систолическому артериальному давлению (Hall, Drobatz 2021). В наших экспериментах данный показатель возрастал к моменту окончания отбора крови до значений $6,2 \pm 0,9$. Похожие результаты получили и другие авторы — $7,0 \pm 1,5$ и $6,8 \pm 2$ при моделировании III класса кровопотери на анестезированных крысах (Choi et al. 2016). Также в экспериментах на анестезированных собаках происходило изменение индекса шока — он повышался вместе с увеличением объёма кровопотери животного (Talbot et al. 2023). Таким образом можно сказать, что отбор 30% ОЦК приводил к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы, а отсутствие рефлекторного роста ЧСС в ответ на снижение показателей АД косвенным путём предполагало ослабление барорефлекса.

В наших экспериментах наблюдалось ослабление барорефлекторной чувствительности в ответ на отбор крови. Подобные результаты были получены и другими исследователями — барорефлекторная чувствительность при кровопотере ослаблялась в острых экспериментах на свиньях под анестезией (Carrara et al. 1985) и у добровольцев без использования анестетиков (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017). Несмотря на различия в дизайне экспериментов, во всех исследованиях при кровопотере изменения физиологических параметров имеют схожие тенденции.

Известно, что при прогрессирующем падении АД имеют место две отдельные фазы (Porter et al. 2009; Schadt, Ludbrook 1991). Первая — начальная, опосредованная артериальными барорецепторами. При ней падение сердечного выброса компенсируется симпатически опосредованным увеличением периферического сопротивления, так что АД поддерживается на нормальном уровне. Вторая, симпатико-ингибирующая, фаза развивается резко — объём крови падает на критическую величину (примерно 20–30%). Данная фаза характеризуется прекращением симпатической вазоконстрикторной активности, брадикардией, глубоким падением артериального давления. Судя по ответной реакции АД в наших экспериментах, отбор 30% ОЦК привёл к ответам, схожим с развитием симпатико-ингибирующей фазы. Отсутствие роста

ЧСС в ответ на кровопотерю косвенно подтверждает снижение БРЧ.

Имеются данные о том, что развитию второй, симпато-ингибирующей, фазы способствуют как центральные, так и периферические факторы, включая изменение афферентной активности сердца (Evans et al. 1994), центральную активацию опиоидных рецепторов (Evans, Ludbrook 1990; Evans et al. 1991, 2001; Pelaez et al. 2002), ГАМКергических рецепторов (Dean 2004; Pelaez et al. 2002) и/или серотонинергических рецепторов ствола мозга (Dean, Vago 2002; Evans et al. 1993, 2001; Kung et al. 2010; Pelaez et al. 2002; Vantrease et al. 2015).

При снижении ОЦК сигналы от барорецепторов обрабатываются рядом структур, в частности ядром солитарного тракта (ЯСТ) и зоной рострального вентролатерального продолговатого мозга (Kawada, Sugimachi 2016). В этих участках находятся адренергические нейроны, образующие «тонический вазомоторный центр», поддерживающий фоновое возбуждения в состоянии покоя (Reis et al. 1989). Парасимпатическая активность модулируется в двойном ядре и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (Robertson et al. 2012). Реакция данных областей играет важную роль в вегетативном ответе на кровопотерю.

Во время падения артериального давления при кровопотере активируются серотониновые нейроны ядра шва и нейроны ростровентролатерального мозгового вещества, которые, в свою очередь, обеспечивают серотонин-положительные проекции на ядро солитарного тракта, а разрушение серотонин-положительных нервных окончаний в ЯСТ ослабляет симпатическое восстановление после кровопотери (Vantrease et al. 2015). Именно в ядре солитарного тракта замыкаются рефлекторные дуги барорефлекса. Возможно, нарушение именно этого механизма имеет место при сильном падении артериального давления с последующим ослаблением БРЧ.

В результате проведенных экспериментов нами была подтверждена выдвинутая гипотеза — на фоне снижения ОЦК на 30% барорефлекторная чувствительность ослабляется. Предположительно, это произошло вследствие изменения активности областей продолговатого мозга, вовлечённых в барорефлекторную реакцию. Однако данное предположение требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований и были одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (заключение Комиссии № 09/14 от 14 сентября 2022 г.).

Ethics Approval

Animal experiments were conducted in accordance with international guidelines for biomedical research and were approved by the Committee for the Care and Use of Laboratory Animals at the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Commission Conclusion No. 09/14 dated 14 September 2022).

Вклад авторов

- а. Туманова Татьяна Сергеевна — идея работы, проведение экспериментов, обработка данных и обсуждение результатов, подготовка рукописи;
- б. Рыбакова Галина Ивановна — проведение экспериментов, обработка данных;
- в. Александров Вячеслав Георгиевич — идея работы, планирование экспериментов, обсуждение результатов, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Tatiana S. Tumanova — conceptualization, experimental work, data processing, discussion, manuscript preparation;
- b. Galina I. Rybakova — experimental work, data processing;
- c. Viacheslav G. Aleksandrov — conceptualization, experiment planning, discussion, manuscript editing.

Благодарности

Авторы выражают благодарность О. А. Крючковой за помощь в проведении экспериментов.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to O. A. Kryuchkova for her assistance in conducting the experiments.

References

- Brezenoff, H. E. (1973) Cardiovascular responses to noradrenaline in the rat before and after administration of various anaesthetics. *British Journal of Pharmacology*, vol. 49, no. 4, pp. 565–572. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1973.tb08531.x> (In English)
- Carrara, M., Babini, G., Baselli, G. et al. (1985) Blood pressure variability, heart functionality, and left ventricular tissue alterations in a protocol of severe hemorrhagic shock and resuscitation. *Journal of Applied Physiology*, vol. 125, no. 4, pp. 1011–1020. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00348.2018> (In English)
- Choi, S. B., Choi, J. Y., Park, J. S., Kim, D. W. (2016) ATLS hypovolemic shock classification by prediction of blood loss in rats using regression models. *Shock*, vol. 46, no. 1, pp. 92–98. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000574> (In English)
- Convertino, V. A., Hinojosa-Laborde, C., Muniz, G. W., Carter, R 3rd. (2016) Integrated compensatory responses in a human model of hemorrhage. *Journal Visualized Experiments*, vol. 117, article 54737. <https://doi.org/10.3791/54737> (In English)
- Dean, C. (2004) Hemorrhagic sympathoinhibition mediated through the periaqueductal gray in the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 354, no. 1, pp. 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.054> (In English)
- Dean, C., Bago, M. (2002) Renal sympathoinhibition mediated by 5-HT (1A) receptors in the RVLM during severe hemorrhage in rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 282, no. 1, pp. R122–R130. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2002.282.1.R122> (In English)
- Evans, R. G., Haynes, J. M., Ludbrook, J. (1993) Effects of 5-HT-receptor and alpha 2-adrenoceptor ligands on the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in conscious rabbits. *British Journal of Pharmacology*, vol. 109, no. 1, pp. 37–47. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1993.tb13528.x> (In English)
- Evans, R. G., Ludbrook, J. (1990) Effects of mu-opioid receptor agonists on circulatory responses to simulated haemorrhage in conscious rabbits. *British Journal of Pharmacology*, vol. 100, no. 3, pp. 421–426. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb15822.x> (In English)
- Evans, R. G., Ludbrook, J., Ventura, S. (1994) Role of vagal afferents in the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in unanaesthetized rabbits. *Journal of the autonomic nervous system*, vol. 46, no. 3, pp. 251–260. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(94\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0165-1838(94)90042-6) (In English)
- Evans, R. G., Ludbrook, J., Woods, R. L., Casley, D. (1991) Influence of higher brain centres and vasopressin on the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in rabbits. *Journal of the autonomic nervous system*, vol. 35, no. 1, pp. 1–14 [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(91\)90033-y](https://doi.org/10.1016/0165-1838(91)90033-y) (In English)
- Evans, R. G., Ventura, S., Dampney, R. A., Ludbrook, J. (2001) Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, vol. 28, no. 5–6, pp. 479–487. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2001.03473.x> (In English)
- Fu, Q., Ogoh, S. (2019) Sex differences in baroreflex function in health and disease. *The Journal of Physiological Sciences*, vol. 69, no. 6, pp. 851–859. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00727-z> (In English)
- Gagnon, D., Schlader, Z. J., Adams, A. et al. (2016) The effect of passive heat stress and exercise-induced dehydration on the compensatory reserve during simulated hemorrhage. *Shock*, vol. 46, no. 3, pp. 74–82. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000653> (In English)
- Gan, X. B., Liu, T. Y., Xiong, X. Q. et al. (2012) Hydrogen sulfide in paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in chronic heart failure rats. *PLOS One*, vol. 7, no. 11, article e50102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050102> (In English)
- Guarini, S., Bazzani, C., Ricigliano, G. M. et al. (1996) Influence of ACTH-(1-24) on free radical levels in the blood of haemorrhage-shocked rats: Direct ex vivo detection by electron spin resonance spectrometry. *British Journal of Pharmacology*, vol. 119, no.1, pp. 29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15673.x> (In English)
- Hall, K., Drobotz, K. (2021) Volume resuscitation in the acutely hemorrhaging patient: historic use to current applications. *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 8, article 638104. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.638104> (In English)
- Heslop, D. J., Keay, K. A., Bandler, R. (2002) Haemorrhage-evoked compensation and decompensation are mediated by distinct caudal midline medullary regions in the urethane-anaesthetised rat. *Neuroscience*, vol. 113, no. 3, pp. 555–567. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00161-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00161-6) (In English)
- Hinojosa-Laborde, C., Shade, R. E., Muniz, G. W. et al. (2014) Validation of lower body negative pressure as an experimental model of hemorrhage. *Journal of applied physiology*, vol. 116, no. 4, pp. 406–415. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00640.2013> (In English)
- Holobotovskyy, V. V., Arnolda, L. F., McKittrick, D. J. (2004) Effect of anaesthetic and rat strain on heart rate responses to simulated haemorrhage. *Acta physiologica Scandinavica*, vol. 180, no. 1, pp. 29–38. <https://doi.org/10.1046/j.0001-6772.2003.01218.x> (In English)
- Houston, M. C. (1990) Pathophysiology of shock. *Critical care nursing clinics of North America*, vol. 2, no. 2, pp. 143–149. (In English)
- Kawada, T., Sugimachi, M. (2016) Open-loop static and dynamic characteristics of the arterial baroreflex system in rabbits and rats. *The journal of physiological sciences*, vol. 66, no. 1, pp. 15–41. <https://doi.org/10.1007/s12576-015-0412-5> (In English)

- Kirchheim, H., Just, A., Ehmke, H. (1998) Physiology and pathophysiology of baroreceptor function and neuro-hormonal abnormalities in heart failure. *Basic Research in Cardiology*, vol. 93, no. 1, pp. s001–s022. <https://doi.org/10.1007/s003950050190> (In English)
- Klemcke, H. G., Calderon, M. L., Crimmins, S. L. et al. (2021) Effects of ketamine analgesia on cardiorespiratory responses and survival to trauma and hemorrhage in rats. *Journal of applied physiology*, vol. 130, no. 5, pp. 1583–1593. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00476.2020> (In English)
- Kung, L.-H., Glasgow, J., Rusza, J. A. et al. (2010) Serotonin neurons of the caudal raphe nuclei contribute to sympathetic recovery following hypotensive hemorrhage. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 298, no. 4, pp. R939–R953. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00738.2009> (In English)
- Montgomery, L. D., Montgomery, R. W., Bodo, M. et al. (2021) Thoracic, peripheral, and cerebral volume, circulatory and pressure responses to PEEP during simulated hemorrhage in a pig model: A case study. *Journal of Electrical Bioimpedance*, vol. 12, no. 1, pp. 103–116. <https://doi.org/10.2478/joeb-2021-0013> (In English)
- Palacios, B., Lim, S. L., Pang, C. C. (2002) Role of endothelin ET(A)- and ET(B)-receptors in haemodynamic compensation following haemorrhage in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*, vol. 135, no. 4, pp. 876–882. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704530> (In English)
- Pelaez, N. M., Schreihof, A. M., Guyenet, P. G. (2002) Decompensated hemorrhage activates serotonergic neurons in the subependymal parapyramidal region of the rat medulla. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 283, no. 3, pp. R688–R697. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00154.2002> (In English)
- Porter, K., Ahlgren, J., Stanley, J., Hayward, L. F. (2009) Modulation of heart rate variability during severe hemorrhage at different rates in conscious rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 150, no. 1–2, pp. 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.04.009> (In English)
- Reis, D. J., Ruggiero, D. A., Morrison, S. F. (1989) The C1 area of rostral ventrolateral medulla: a central site integrating autonomic responses to hemorrhage. *Resuscitation*, vol. 18, no. 2–3, pp. 269–288. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(89\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0300-9572(89)90028-2) (In English)
- Rickards, C. A. (2015) Cerebral blood-flow regulation during hemorrhage. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 1585–1621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140058> (In English)
- Robertson, D., Diedrich, A., Chapeau, M. W. (2012) Editorial on arterial baroreflex issue. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 172, no. 1–2, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.10.010> (In English)
- Rosenberg, A. J., Kay, V. L., Anderson, G. et al. (2022) The reciprocal relationship between cardiac baroreceptor sensitivity and cerebral autoregulation during simulated hemorrhage in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 241, article 103007. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103007> (In English)
- Schadt, J. C., Ludbrook, J. (1991) Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 260, no. 2, pp. H305–H318. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.2.H305> (In English)
- Schiller, A. M., Howard, J. T., Convertino, V. A. (2017) The physiology of blood loss and shock: New insights from a human laboratory model of hemorrhage. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 242, no. 8, pp. 874–883. <https://doi.org/10.1177/1535370217694099> (In English)
- Silver, N. R. G., Ward-Flanagan, R., Dickson, C. T. (2021) Long-term stability of physiological signals within fluctuations of brain state under urethane anesthesia. *PLOS ONE*, vol. 16, no. 10, article e0258939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258939> (In English)
- Su, D. F., Miao, C. Y. (2002) Arterial baroreflex function in conscious rats. *Acta pharmacologica Sinica*, vol. 23, no. 8, pp. 673–679. (In English)
- Talbot, C. T., Zersen, K. M., Hess, A. M., Hall, K. E. (2023) Shock index is positively correlated with acute blood loss and negatively correlated with cardiac output in a canine hemorrhagic shock mode. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 261, no. 6, pp. 874–880. <https://doi.org/10.2460/javma.22.11.0521> (In English)
- Tomomatsu, E., Gilmore, J. P. (1984) Blood volume changes and high and low pressoreceptor activity in cats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 247, no. 5, pp. R833–R836. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.247.5.R833> (In English)
- Tumanova, T. S., Kokurina, T. N., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. (2021) Increased systemic level of endotoxin attenuates baroreflex and cardiovascular effects of infralimbic cortex electrostimulation in anesthetized rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 57, no. 6, pp. 1471–1479. <https://doi.org/10.1134/S0022093021060235> (In English)
- Vantrease, J. E., Dudek, N., DonCarlos, L. L., Scrogin, K. E. (2015) 5-HT_{1A} receptors of the nucleus tractus solitarius facilitate sympathetic recovery following hypotensive hemorrhage in rats. *American journal of physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 309, no. 2, pp. H335–H344. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00117.2015> (In English)
- Vorobyov, A. I., Gorodetsky, V. M., Shulutko, E. M., Vasilyev, S. A. (2001) *Ostraya massivnaya krvopoterya [Acute massive blood loss]*. Moscow: GEOTAR-MED Publ., 176 p. (In Russian)

- Wei, S. G., Zhang, Z. H., Yu, Y., Felder, R. B. (2009) Systemically administered tempol reduces neuronal activity in paraventricular nucleus of hypothalamus and rostral ventrolateral medulla in rats. *Journal of hypertension*, vol. 27, no. 3, pp. 543–550. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283200442> (In English)
- Yu, S., Mochizuki, T., Katoh, T. et al. (2014) Hypocapnia delays subsequent bupivacaine cardiotoxicity in rats under sevoflurane anesthesia. *Springerplus*, vol. 3, article 371. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-371> (In English)
- Zhilyaev, S. Yu., Platonova, T. F., Alekseeva, O. S. et al. (2019) Adaptivnye mekhanizmy barorefleksnoy regulatsii serdechno-sosudistoy sistemy pri ekstremal'noy giperoksii [Adaptive mechanisms of baroreflex regulation of the cardiovascular system during extreme hyperoxia]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*, vol. 55, no. 5, pp. 316–323. <https://doi.org/10.1134/S0044452919050152> (In Russian)