

О.В. Денефіль

## Значення адрено- і холіноблокаторів у забезпеченні автономного балансу серцевого ритму за різних типів погоди

*У досліджах на щурах віком 4,5–5 міс було досліджено вплив адрено- і холіноблокаторів на автономний баланс серцевого ритму при I, II і III типах погоди. Блокаду  $\beta$ -адренорецепторів викликали введенням анаприліну (1,5 мг/кг), M-холінорецепторів – атропіну сульфату (1,0 мг/кг). Електрокардіограми для наступного математичного аналізу записували в контролі та через 30 хв після введення препаратів. Виявлено, що в щурів-самців при I типі погоди найбільша вихідна активність симпатичної ланки автономної нервової системи. Висока реактивність  $\beta$ -адренорецепторів спостерігається при всіх типах погоди у тварин обох статей. Атропін блокує периферичні M-холінорецептори у самців за II і III типів погоди, самиць – усіх типів. Компенсаторно посилюється вплив симпатичної ланки у самців за всіх типів погоди, самиць – I і II. Таким чином, у тварин виявлено статеві відмінності при адаптації до погоди, які пов'язані з різною реактивністю адрено- і холінорецепторів.*  
Ключові слова:  $\beta$ -адренорецептори, M-холінорецептори, погода, щури.

### ВСТУП

Варіації природних геліогеофізичних факторів значно впливають на виникнення і загострення хвороб серцево-судинної, нервової систем, порушення функцій вищої нервової діяльності [4, 17]. Висока захворюваність і смертність від кардіоваскулярної патології, пов'язана зі зростанням геофізичної активності, свідчить, що існуючі лікарські препарати не мають етіопатогенетичної дії щодо відновлення електромагнітної рівноваги в організмі [12]. Ось чому сучасна медицина може допомогти тільки 5–10 % людей, чиє здоров'я потребує корекції при несприятливих погодних умовах [1]. Вивчення причин виникнення та механізмів розвитку підвищеної чутливості до змін метеорологічної ситуації та адаптації до них допоможе розробити адекватні методи профілактики та лікування цієї залежності.

Існує багато класифікацій типів погоди, але у медицині найчастіше застосовують наступну [10, 11]:

© О.В. Денефіль

– I тип погоди – умови антициклону, коли спостерігається рівний хід метеоеlementів, зміни атмосферного тиску до 5 гПа за добу, температури повітря – до 3 °C за добу, швидкості руху повітря – до 5 м/с, відносна вологість повітря – 55–70 %, хмарність мала, опади відсутні;

– II тип погоди – помірні міждобові зміни метеоеlementів, зміни атмосферного тиску 5–10 гПа за добу, температури повітря – 5–10 °C за добу, відносна вологість повітря – 60–85 %, помірний вітер, можлива слабка циклонічна активність;

– III тип погоди – циклонічна активність, швидкі зміни ходу метеоеlementів, коливання атмосферного тиску – більше ніж 10 гПа за добу, зміни температури повітря – 10–15 °C за добу, відносна вологість – 85–100 %, виражена хмарність, значні опади, швидкість вітру більша за 12–15 м/с.

Виділяють наступні механізми дії метеорологічних чинників на організм людини: на центральну нервову систему,

умовно-рефлекторну діяльність, автономну нервову та ендокринну системи. Однією з провідних ланок формування геліометеотропних реакцій організму людини і тварини є зміна тону су симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи (АНС), збільшення утворення медіаторів адренергічної та холінергічної дії. Так, у хворих на ішемічну хворобу серця під впливом несприятливих метеоумов знижується сумарна активність симпатичного і парасимпатичного відділів АНС на роботу серця, виникає дисбаланс у роботі її відділів, що свідчить про неоднорідність патофізіологічних реакцій при змінах метеоумов [7]. Надмірні та хаотичні зміни рівня флуктуацій атмосферного тиску призводять до коливань психічної активності, негативно впливають на роботу серця, розумову працездатність, настрій, самопочуття, збільшують варіабельність серцевого ритму, активують центральні механізми автономної регуляції серцевої діяльності [5].

Нині у медицині широко застосовуються препарати, що змінюють активність АНС, зокрема адреноблокатори і холіноблокатори.  $\beta$ -Адреноблокатори в сучасній терапії є групою вибору при лікуванні хворих із серцево-судинною патологією, зокрема ішемічною хворобою серця [3, 14, 15, 16], а М-холіноблокатори переважно застосовуються у хірургічній практиці, анестезіології [9]. У літературі не знайдено даних щодо дослідження їх впливу на автономний баланс серцевого ритму у статевому аспекті та при змінах погодних умов як у клінічній практиці, так і в експерименті.

Мета нашої роботи – вивчити вплив  $\beta$ -адреноблокатора анаприліну та М-холіноблокатора атропіну сульфату на автономний баланс серцевого ритму у щурів різної статі за I, II і III типів погоди.

## МЕТОДИКА

В експерименті використано 200 білих нелінійних щурів (99 самців і 101 самиця)

віком 4,5–5 міс. Тваринам для блокади  $\beta$ -адренорецепторів внутрішньоочеревинно вводили анаприлін (1,5 мг/кг) [13], для блокади М-холінорецепторів – внутрішньом'язово – 0,1%-й розчин атропіну сульфату (1 мг/кг) [6]. Неселективний  $\beta$ -адреноблокатор анаприлін для експерименту вибрали тому, що тривалість його дії та період змін метеоумов тривають однаково – до 3 год. Використана доза препарату проявляє адренолітичну дію через 30 хв після ін'єкції. Атропін виявляє свою холінолітичну дію не раніше ніж через 20 хв після введення розчину, максимум – 30–40 хв [9]. У контролі та через 30 хв після введення адрено- та холіноблокатора щурам у II стандартному відведенні записували електрокардіограми (не менше ніж 120 кардіоінтервалів) з їх наступним математичним аналізом. За допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R. Така кількість їх вважається достатньою, щоб визначити наступні показники: моду ( $M_0$ ) – значення інтервалу R-R, яке зустрічається найчастіше протягом досліджуваного періоду, характеризує адренергічні впливи на серцевий ритм, визначає гуморальний шлях регуляції серцевим ритмом; амплітуду моди ( $AM_0$ ) – число інтервалів R-R, які відповідають значенню  $M_0$ , відображає активність центрального контуру регуляції, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви; варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) – різницю між максимальним і мінімальним значеннями тривалості інтервалів R-R, відображає активність парасимпатичного відділу АНС. Використовуючи значення  $\Delta X$ ,  $M_0$  і  $AM_0$ , обчислювали додаткові показники: індекс напруження (ІН) регуляторних систем за формулою  $IN = AM_0 / (2 \cdot \Delta X \cdot M_0)$ , який є відображенням центральних регуляторних впливів на серце; показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) за формулою  $ПАПР = AM_0 / M_0$ , який відображає відповідність між функціонуванням синоат-

ріального вузла і симпатичними впливами на нього; вегетативний показник ритму (ВПР) за формулою  $ВПР = 1/(Mo \cdot \Delta X)$ , який служить для оцінки ролі вагусного тону у формуванні ритму: чим він менший, тим більше вегетативний тонус зміщений у бік парасимпатикотонії і навпаки; індекс вегетативної рівноваги (ІВР) за формулою  $ІВР = A Mo / \Delta X$ , який кількісно характеризує співвідношення холінергічних і адренергічних впливів на серце [2].

Ці показники всебічно висвітлюють відношення між симпатичним і парасимпатичним відділами АНС на рівні периферичної ланки і часто знаходять застосування в клінічних і експериментальних дослідженнях для кількісної оцінки адренергічно-холінергічного балансу в умовах норми і патології.

Показники  $Mo$  і  $A Mo$  характеризують активність, симпатичного відділу АНС, а  $\Delta X$  – надійність і адаптаційні можливості функціонування системи “синаотріальний вузол – блукаючий нерв”. Його зміни можуть свідчити, з одного боку, про коливання тону центрального апарату еферентної холінергічної іннервації серця, закладеного в довгастому мозку, а, з іншого – про можливості реалізації цих коливань на рівні пейсмеркерних клітин синаотріального вузла. Збільшення тону ядер блукаючих нервів призводить до перемикання генерації імпульсів із справжніх пейсмеркерів синаотріального вузла на латентні. Вони менш чутливі до дії ацетилхоліну і продукують імпульси з меншою частотою. При зменшенні парасимпатичного тону відбувається зворотний процес – перемикання генерації імпульсів на справжні пейсмеркери з вищою здатністю до автоматизму. Ці безперервні перемикання, які носять пристосувальний характер, зумовлюють неоднакову тривалість інтервалів R–R від удару до удару. Навіть при однаковій частоті ритму варіаційний розмах між найменшою і найбільшою тривалістю R–R може істотно відрізнятись. Прийнято вва-

жати, що адаптаційні можливості системи “синаотріальний вузол – блукаючий нерв” (тобто автономного контура регуляції серцевого ритму за Р.М. Баєвським) тим потужніші, чим більший варіаційний розмах. І навпаки, звуження діапазону коливань інтервалів R–R розглядають як обмеження пристосувальних резервів серця.

Дослідження виконували за I, II і III типів погоди. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики. Визначали середньоарифметичне значення ( $M$ ), стандартну похибку ( $m$ ) за критерієм t Стьюдента. При  $P < 0,05$  зміни показників вважали вірогідними.

Усі втручання на тваринах проводили з дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [8].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни показників серцевого ритму при дії  $\beta$ -адреноблокатора у тварин різної статі подано у табл. 1.

У контролі в самців за I типу погоди порівняно з II і III відмічено найбільший вплив адренергічної ланки АНС. Зокрема,  $Mo$  менша за I типу порівняно з II типом погоди на 7,45 % ( $P < 0,001$ ), з III – на 9,96 % ( $P < 0,001$ ). Також за I типу порівняно з III спостерігається більше напруження регуляторних механізмів (ІН вищий на 23,82 %,  $P < 0,05$ ). За I типу погоди порівняно з III більші такі показники, як ПАПР (характеризує роль симпатичних впливів у функціонуванні синаотріального вузла) на 15,94 % ( $P < 0,01$ ) і ВПР на 19,07 % ( $P < 0,02$ ).  $A Mo$ ,  $\Delta X$ , ІВР достовірно не мінялися при змінах погоди. Отримані результати можна охарактеризувати як початкову стадію стресової відповіді (стадію тривоги) при I типі погоди [2].

Збільшення активності симпатичного відділу АНС можливо є реакцією адаптації до погодних умов, яка сприяє оптимальній емоційності, меншій тривожності щурів,

забезпечує їх вищу рухову активність.

В інтактних самиць ні один показник не залежить від змін погоди. Такі результати можна розцінювати як хорошу адаптацію

**Таблиця 1. Зміни автономного балансу серцевого ритму під впливом анаприліну в щурів при різних типах погоди**

Показник	I тип		II тип		III тип	
	Самці	Самиці	Самці	Самиці	Самці	Самиці
Мода, $10^{-3}$ с						
контроль	107,17±1,13	112,91±1,19	115,16±1,01	113,80±1,06	117,84±1,38	110,38±1,39
дослід	131,80±3,13	156,14±5,67	150,00±3,06	153,00±2,37	129,75±2,42	145,75±2,85
	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{самці}} < 0,001$ $p_{\text{самці}} < 0,002$	$p_{\text{I-II}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{I-III}} < 0,001$ $p_{\text{II-III}} < 0,001$	$p_{\text{самці}} < 0,001$ $p_{\text{контроль}} < 0,001$
Амплітуда моди, %						
контроль	34,08±1,02	30,78±1,56	33,06±1,76	31,46±1,52	31,59±1,59	29,06±1,20
дослід	30,00±1,70	25,71±4,34	24,71±2,47	19,60±1,51	24,37±2,41	25,12±3,23
	$p_{\text{контроль}} < 0,05$		$p_{\text{контроль}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,05$	
Варіаційний розмах, $10^{-3}$ с						
контроль	7,25±0,38	8,09±0,56	7,61±0,43	7,80±0,50	8,06±0,47	8,18±0,38
дослід	8,40±0,37	14,57±2,01	10,57±0,65	12,20±1,31	13,12±1,09	10,00±1,40
	$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,002$ $p_{\text{самці}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} < 0,02$	$p_{\text{контроль}} < 0,002$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-III}} < 0,001$	
Індекс напруження, $10^3$ ум.од.						
контроль	25,65±2,26	20,07±1,84	21,56±2,28	21,35±1,94	19,54±2,00	18,20±1,65
дослід	14,17±1,48	7,90±3,38	8,23±1,34	6,26±1,14	8,15±1,70	10,74±2,62
	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,002$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-III}} < 0,02$	$p_{\text{контроль}} < 0,02$
Показник адекватності процесів регуляції, $10^2$ ум.од.						
контроль	3,20±0,11	2,74±0,14	2,88±0,16	2,77±0,14	2,69±0,14	2,66±0,12
дослід	2,30±0,17	1,67±0,31	1,65±0,16	1,28±0,10	1,89±0,19	1,73±0,23
	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,002$ $p_{\text{самці}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} < 0,02$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,01$ $p_{\text{I-III}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$
Вегетативний показник ритму, $10^2$ ум.од.						
контроль	14,47±0,94	12,37±0,69	12,40±0,65	12,74±0,72	11,71±0,68	11,98±0,63
дослід	9,28±0,54	5,28±1,13	6,47±0,45	6,02±0,70	6,26±0,64	7,75±0,94
	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{самці}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} < 0,002$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-III}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$
Індекс вегетативної рівноваги, $10^2$ ум.од.						
контроль	54,50±4,71	44,98±4,13	49,46±4,89	48,29±4,31	45,86±4,63	39,69±3,41
дослід	36,75±3,29	23,94±9,53	24,68±3,95	19,15±3,52	21,02±4,42	31,08±7,33
	$p_{\text{контроль}} = 0,002$	$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,01$ $p_{\text{I-III}} < 0,02$	

Примітки. Тут і в наступній таблиці: контроль – достовірні результати порівняно з контролем; I–II, I–III – достовірні результати порівняно з I типом погоди; II–III – достовірні результати порівняно з II типом погоди; самці – достовірні результати між самцями і самицями.

тварин даного віку до змін навколишнього середовища, яка направлена на оптимальне забезпечення їх дітородної функції.

Відмічено різницю показників залежно від статі. Так, за I типу погоди у самиць менший вплив симпатичного відділу АНС (значення  $M_o$  більше на 5,36 %,  $P < 0,001$ ), ПАПР менший на 14,37 %,  $P < 0,01$ ). За III типу погоди, навпаки, у самиць більші адренергічні впливи на серцевий ритм, що реалізуються за допомогою гуморальної регуляції ( $M_o$  менша на 6,33 %,  $P < 0,001$ ). За II типу погоди не відмічено значної різниці у регуляції серцевим ритмом тварин різної статі.

При аналізі  $M_o$ , який у нашому експерименті найбільше реагує на зміни погоди, виявлено протилежно направлені результати в тварин різної статі: у самців вплив адренергічної ланки регуляції найвищий за I, найнижчий за III типу погоди, а в самиць навпаки – найменший за II і I, найбільший за III типу. Ці результати можуть свідчити про те, що в тварин при різних типах погоди тонус симпатичного відділу АНС різний: у самців він найвищий за I типу погоди, самиць – III (рис. 1).

Уведення анаприліну в самців призводить до блокади адренергічного впливу у регуляції серцевим ритмом за всіх типів погоди. Така доза препарату викликає найбільшу реакцію з боку гуморального шляху регуляції серцевим ритмом за II типу

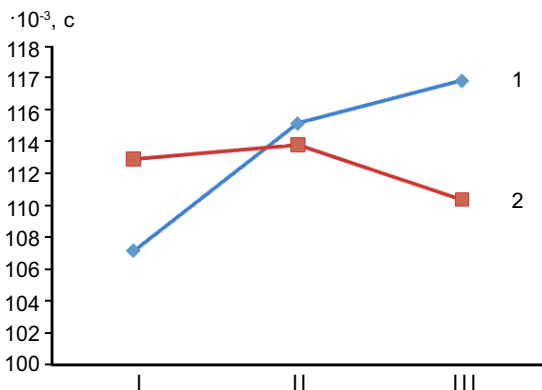


Рис. 1. Зміни моди у самців (1) і самиць (2) за I, II і III типів погоди

погоди. Відмічено зростання показника за I типу на 22,98 % ( $P < 0,001$ ), II – 30,25 % ( $P < 0,001$ ), III – 10,11 % ( $P < 0,001$ ). Спостерігається залежність  $M_o$  від метеорологічної ситуації. Вона найвища за II типу (порівняно з I типом на 13,81 %,  $P < 0,001$ , з III – на 15,61 %,  $P < 0,001$ ).

Блокування активності центрального контуру регуляції симпатичними нервами (АМо) при цій дозі препарату відмічено за всіх типів погоди у самців, але найвища реакція була знов за II типу. Так, за I типу АМо зменшилася на 11,97 % ( $P < 0,05$ ), II – 25,26 % ( $P < 0,01$ ), III – 22,86 % ( $P < 0,05$ ).

Як за I, так і за III типів погоди зменшується тонус симпатичної нервової системи, але зміни  $M_o$  та АМо носять діаметрально протилежний характер (рис. 2). Отримані результати можуть свідчити про різні механізми дії  $\beta$ -адреноблокатора за I, II і III типів погоди: при I типі більше гальмується гуморальний шлях регуляції, III – центральний, II – обидва шляхи.

Дія анаприліну також посилювала холінергічні хронотропні впливи на серце.  $\Delta X$  підвищувався за всіх типів погоди: за I типу на 15,86 % ( $P < 0,05$ ), II – 38,90 % ( $P < 0,001$ ), III – 62,78 % ( $P < 0,001$ ). Спостерігається більше значення цього показника за II і III типів погоди порівняно з I (на 25,83 %,  $P < 0,02$  і 56,19 %,  $P < 0,001$ ), що є процесом адаптації до гіпоксичних умов атмосфери, яке необхідне для зменшення потреб міокарда в кисні.

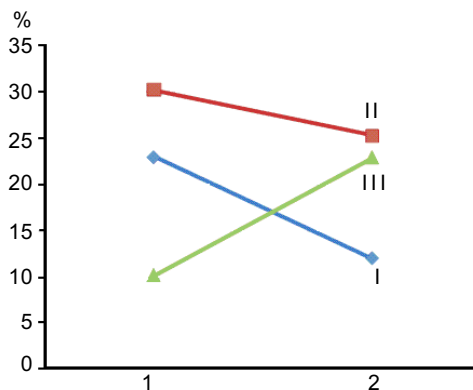


Рис. 2. Динаміка показників моди (1) та амплітуди моди (2) у самців за I, II і III типів погоди

Оскільки підвищення  $\Delta X$  за II, а особливо за III типу погоди виявилось більшим, ніж  $M_0$  та  $A_{M_0}$ , можна зробити висновок, що у реакції на введення анаприліну має значення не стільки ослаблення адренергічного тону, скільки посилення холінергічної імпульсації. Ці результати узгоджуються з законом Анохіна: чим більша дія, тим більша протидія, тобто  $\beta$ -адреноблокувальний ефект (дія) проявляється у зростанні парасимпатичних впливів (протидія). Тобто ефект від дії анаприліну найбільший за III типу погоди, що може опосередковано вказувати на більшу чутливість  $\beta$ -адренорецепторів за цих умов.

Зміни ІН у тварин за всіх типів погоди демонструють звільнення серця з-під адренергічного контролю, ослаблення центрального симпатичного тону, зростання ролі автономного контуру „блукуючий нерв – синоатріальний вузол”. Найбільше зниження напруженості регуляторних механізмів відмічено за II (61,83 %,  $P < 0,001$ ) і III (58,59 %,  $P < 0,001$ ) типів погоди, найменше – за I (44,76 %,  $P < 0,001$ ). Максимальна значення ІН зареєстровано у самців за I порівняно з II і III типами метеорологічної ситуації.

Зменшення ПАПР, ВПР, ІВР за всіх типів погоди також свідчить про значення симпатичних і зростання парасимпатичних впливів (найбільше за III типу).

Слід відмітити, що максимальне значення ВПР та ІВР у самців було за I типу погоди порівняно з II і III.

Введення анаприліну призводить до блокади адренергічного впливу у регуляції серцевим ритмом за всіх типів погоди і в самиць. Значення  $M_0$  відмічено за всіх типів погоди: за I типу на 38,29 % ( $P < 0,001$ ), II – 34,45 % ( $P < 0,001$ ), III – 32,04 % ( $P < 0,001$ ). Достовірне зменшення  $A_{M_0}$  було тільки за II типу погоди (на 37,70 %;  $P < 0,001$ ). Отримані результати свідчать про гальмування гуморального шляху регуляції за всіх типів погоди, а за II типу також пригнічується ще й центральний контур

регуляції симпатичними нервами. Якщо при II типі погоди зміни однакові у тварин обох статей, то при III типі у самців більше гальмується центральний контур, а самиць – гуморальний шлях регуляції, при I типі реакція відмічена тільки в самців.

Дія анаприліну викликала зростання холінергічних хронотропних впливів на серце у самиць за I (на 80,10 %,  $P < 0,002$ ) і II (56,41 %,  $P < 0,002$ ) типів погоди.

Найбільше зниження напруженості регуляторних механізмів відмічено у самиць – II (70,68 %,  $P < 0,001$ ) і I (60,64 %,  $P < 0,002$ ) типів погоди, найменше – за III (40,99 %,  $P < 0,02$ ).

Зменшення показників ПАПР, ВПР, ІВР вказує на зниження симпатичних і зростання парасимпатичних впливів (найбільше за I типу погоди, найменше – III).

Прослідковується різниця показників між самцями і самицями. Так, у останніх за I і III типу погоди більше значення  $M_0$ , за I типу більша  $\Delta X$ , менший ВПР. Спостерігається різна направленість змін  $\Delta X$ : у самців цей показник найменший при I типі погоди, збільшується за III типу; у самиць найбільший за I, знижується за III (рис. 3). Отже, тonus парасимпатичного відділу АНС залишається стабільним при дії адреноблокатора і має статеві відмінності при різних типах погоди.

Отже, дія неселективного  $\beta$ -адренобло-

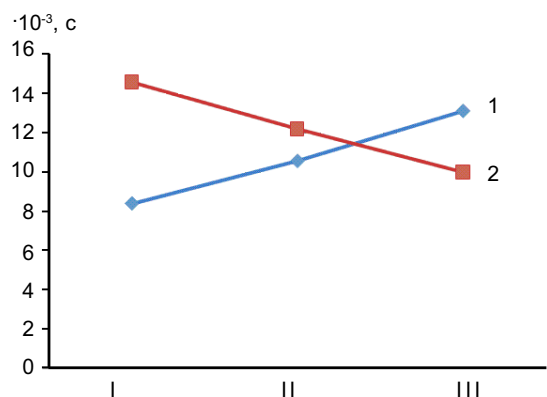


Рис. 3. Динаміка показника варіаційного розмаху у самців (1) та самиць (2) за I, II і III типів погоди

катора анаприліну призводить до зменшення адренергічних і зростання холінергічних впливів на серцевий ритм за всіх типів погоди у тварин обох статей. У самців і самиць спостерігаються різні механізми забезпечення цього.

Оскільки було отримано результати, що баланс АНС зміщується у бік парасим-

патичного відділу, метою наступних дослідів було з'ясувати деякі механізми цього явища. Блокаду М-холінорецепторів тому проводили розчином атропіну сульфату в щурів різної статі (табл. 2).

Уведення М-холіноблокатора у самців призводить до значних змін автономного балансу за всіх типів погоди, що прояв-

**Таблиця 2. Вплив атропіну на автономний баланс серцевого ритму щурів за різних типів погоди**

Показник	I тип		II тип		III тип	
	Самці	Самиці	Самці	Самиці	Самці	Самиці
Мода, $\cdot 10^{-3}$ с						
контроль	107,17 $\pm$ 1,13	112,91 $\pm$ 1,19	115,16 $\pm$ 1,01	113,80 $\pm$ 1,06	117,84 $\pm$ 1,38	110,38 $\pm$ 1,39
		$p_{\text{самці}} < 0,001$	$p_{\text{I-II}} < 0,001$		$p_{\text{I-III}} < 0,001$	$p_{\text{самці}} < 0,001$
дослід	97,80 $\pm$ 1,47	109,67 $\pm$ 2,24	110,12 $\pm$ 1,33	107,89 $\pm$ 1,18	105,86 $\pm$ 1,30	110,33 $\pm$ 2,42
	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{самці}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{I-III}} < 0,002$
			$p_{\text{I-II}} < 0,001$		$p_{\text{II-III}} < 0,05$	
Амплітуда моди, %						
контроль	34,08 $\pm$ 1,02	30,78 $\pm$ 1,56	33,06 $\pm$ 1,76	31,46 $\pm$ 1,52	31,59 $\pm$ 1,59	29,06 $\pm$ 1,20
дослід	43,70 $\pm$ 4,25	39,11 $\pm$ 3,41	39,75 $\pm$ 2,90	34,67 $\pm$ 2,42	39,29 $\pm$ 2,71	33,89 $\pm$ 2,40
	$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,05$		$p_{\text{контроль}} < 0,02$	
Варіаційний розмах, $10^{-3}$ с						
контроль	7,25 $\pm$ 0,38	8,09 $\pm$ 0,56	7,61 $\pm$ 0,43	7,80 $\pm$ 0,50	8,06 $\pm$ 0,47	8,18 $\pm$ 0,38
дослід	6,40 $\pm$ 0,93	6,44 $\pm$ 0,44	5,50 $\pm$ 0,33	6,00 $\pm$ 0,24	6,14 $\pm$ 0,77	6,56 $\pm$ 0,60
		$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,002$	$p_{\text{контроль}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,05$
Індекс напруження, $10^3$ ум.од.						
контроль	25,65 $\pm$ 2,26	20,07 $\pm$ 1,84	21,56 $\pm$ 2,28	21,35 $\pm$ 1,94	19,54 $\pm$ 2,00	18,20 $\pm$ 1,65
					$p_{\text{I-III}} < 0,05$	
дослід	43,65 $\pm$ 7,92	29,38 $\pm$ 3,55	33,94 $\pm$ 3,66	27,39 $\pm$ 2,61	34,04 $\pm$ 6,00	26,93 $\pm$ 4,86
	$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,02$	$p_{\text{контроль}} < 0,01$		$p_{\text{контроль}} < 0,001$	
Показник адекватності процесів регуляції, $10^2$ ум.од.						
контроль	3,20 $\pm$ 0,11	2,74 $\pm$ 0,14	2,88 $\pm$ 0,16	2,77 $\pm$ 0,14	2,69 $\pm$ 0,14	2,66 $\pm$ 0,12
		$p_{\text{самці}} < 0,01$			$p_{\text{I-III}} < 0,01$	
дослід	4,49 $\pm$ 0,46	3,58 $\pm$ 0,32	3,62 $\pm$ 0,27	3,20 $\pm$ 0,19	3,71 $\pm$ 0,25	3,10 $\pm$ 0,25
	$p_{\text{контроль}} < 0,01$	$p_{\text{контроль}} < 0,02$	$p_{\text{контроль}} < 0,05$		$p_{\text{контроль}} < 0,001$	
Вегетативний показник ритму, $10^2$ ум.од.						
контроль	14,47 $\pm$ 0,94	12,37 $\pm$ 0,69	12,40 $\pm$ 0,65	12,74 $\pm$ 0,72	11,71 $\pm$ 0,68	11,98 $\pm$ 0,63
					$p_{\text{I-III}} < 0,02$	
дослід	18,50 $\pm$ 2,06	14,76 $\pm$ 1,07	16,95 $\pm$ 1,07	15,63 $\pm$ 0,45	16,75 $\pm$ 1,89	15,38 $\pm$ 0,86
			$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,001$	$p_{\text{контроль}} < 0,002$
Індекс вегетативної рівноваги, $10^2$ ум.од.						
контроль	54,50 $\pm$ 4,71	44,98 $\pm$ 4,13	49,46 $\pm$ 4,89	48,29 $\pm$ 4,31	45,86 $\pm$ 4,63	39,69 $\pm$ 3,41
дослід	84,69 $\pm$ 14,87	63,91 $\pm$ 7,57	74,62 $\pm$ 7,89	59,47 $\pm$ 6,19	72,27 $\pm$ 13,08	58,33 $\pm$ 9,75
		$p_{\text{контроль}} < 0,05$	$p_{\text{контроль}} < 0,01$		$p_{\text{контроль}} < 0,001$	

ляється вірогідним зростанням адренергічних впливів як гуморальним шляхом (за I типу Мо зменшується на 8,74 %,  $P < 0,001$ , II – на 4,38 %,  $P < 0,01$ ; за III – на 10,17 %,  $P < 0,001$ ), так і центральним контуром регуляції симпатичними нервами (за I типу АМо зростає на 28,23 %,  $P < 0,05$ , II – на 20,24 %,  $P < 0,05$ ; за III – на 24,37 %,  $P < 0,02$ ). Також за II і III типів погоди знижується холінергічні впливи:  $\Delta X$  за II типу зменшується на 27,73 % ( $P < 0,001$ ), III – на 23,82 % ( $P < 0,01$ ). Ці результати узгоджуються з законом Анохіна: чим більша дія, тим більша протидія, тобто, периферичний М-холіноблокувальний ефект (дія) проявляється у зростанні симпатичних впливів (протидія). За I типу погоди активність адренергічного відділу АНС у самців найбільша як у контролі, так і після введення атропіну. Очевидно, що висока вихідна активність центрального контуру регуляції через симпатичні нерви є адаптацією до I типу погоди. Ці результати узгоджуються із законом “вихідного рівня”: чим вищий вихідний рівень, тим у більш дієвому і напруженому стані знаходиться система чи орган, тим менша відповідь можлива при дії подразників.

Відмічено значне зростання напруженості регуляторних механізмів: за I типу погоди на 70,17 % ( $P < 0,05$ ), II – на 57,42 % ( $P < 0,01$ ), за III – на 74,21 % ( $P < 0,001$ ).

Істотне підвищення ПАПР (за I типу погоди на 40,31 %,  $P < 0,01$ , за II – на 25,69 %,  $P < 0,05$ , за III – на 37,92 %,  $P < 0,001$ ), ВПР (за II типу погоди на 36,69 %,  $P < 0,001$ , за III – на 43,04 %,  $P < 0,001$ ), ІВР (за II типу погоди на 50,87 %,  $P < 0,01$ , за III – на 57,59 %,  $P < 0,001$ ) вказує на посилення симпатичних впливів. Але якщо за всіх типів погоди це відбувається внаслідок зростання симпатичних, а за II і III типів ще й зменшення парасимпатичних впливів.

У самиць дія атропіну викликала підвищення адренергічних впливів за I і II типів

погоди (за I типу на 27,06 %,  $P < 0,05$ ) зросла АМо, за II типу на 5,19 %,  $P < 0,001$  зменшилася Мо), а також зниження парасимпатичної регуляції ( $\Delta X$  зменшився за I типу на 20,40 %,  $P < 0,05$ , II – на 23,08 %,  $P < 0,002$ , за III – на 19,81 %,  $P < 0,05$ ). Тобто використана доза атропіну викликає у самиць блокаду М-холінорецепторів за всіх типів погоди.

Тільки за I типу погоди спостерігається значне достовірне зростання напруженості регуляторних механізмів на 46,39 % ( $P < 0,02$ ).

Істотне підвищення ПАПР (за I типу погоди на 30,66 %,  $P < 0,02$ ), ВПР (за II типу погоди на 22,68 %,  $P < 0,001$ , за III – на 28,38 %,  $P < 0,002$ ), ІВР (за I типу погоди на 42,08 %,  $P < 0,05$ ) вказує на посилення симпатичних впливів. Але якщо за I типу погоди це відбувається як за рахунок зростання симпатичних і зменшення парасимпатичних впливів, то за II і III типів – тільки зменшення холінергічних.

Спостерігається статеві різниця на введення атропіну за різних типів погоди: у самців за I типу переважають адренергічні впливи. Очевидно, що у самиць менший симпатичний контроль з боку АНС є одним із пристосувальних механізмів, що забезпечує більшу адаптацію до гіпоксичних умов атмосфери за рахунок киснезберігального ефекту.

Отже, М-холіноблокатор атропін призводить до підвищення адренергічних і зменшення холінергічних впливів на серцевий ритм за всіх типів погоди у тварин обох статей. У самців і самиць спостерігаються різні механізми забезпечення цього.

Таким чином, дія організму тварин на введення  $\beta$ -адреноблокатора атропіну у дозі 1,5 мг/кг та блокатора М-холінорецепторів атропіну сульфату в дозі 1,0 мг/кг змінюється при різних типах погоди і залежить від статі, що при проведенні додаткових досліджень може бути використано у клініці при призначенні дози фармакологічних препаратів хворим.



## ВИСНОВКИ

1. В інтактних щурів-самців за I типу погоди спостерігається вища вихідна активність симпатичної нервової системи, що є одним з механізмів адаптації до погодних умов.

2.  $\beta$ -Адреноблокатор анаприлін викликає зменшення адренергічних впливів у регуляції серцевим ритмом за всіх типів погоди у тварин обох статей. Крім зменшення гуморальних впливів на серцевий ритм послаблюється активність центрального контуру регуляції, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви: у самців за всіх типів метеорологічної ситуації, самиць – за II типу. За всіх типів погоди у самців, I і II типів у самиць збільшується холінергічна ланка регуляції.

3. Безпосередній ефект від введення неселективного M-холіноблокатора атропіну (зменшення парасимпатичних впливів) у самців проявляється за II і III типів погоди, самиць – усіх типів. Компенсаторно посилюються адренергічні впливи у самців за всіх типів погоди, самиць – I і II.

Таким чином, у результаті аналізу представлених матеріалів стає очевидним, що існує статеві відмінності у регуляторних механізмах автономного забезпечення тварин за різних типів погоди. Надалі буде проведено аналіз впливу  $\alpha$ -адреноблокаторів за різних типів погоди у статевому аспекті.

### О.В. Денефіль

#### ВЛИЯНИЕ АДРЕНО- И ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ АВТОНОМНОГО БАЛАНСА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ПОГОДЫ

В опытах на крысах (4,5–5 мес) было исследовано влияние адрено- и холинблокаторов на вегетативный баланс сердечного ритма при I, II и III типах погоды. Блокаду  $\beta$ -адренорецепторов вызывали введением анаприлина (1,5 мг/кг), M-холинорецепторов – атропина сульфата (1,0 мг/кг). Электрокардиограммы для последующего математического анализа записывали в контроле и через 30 мин после введения препаратов. Выявлено, что у крыс-самцов при I типе погоды наибольшая исходная активность

симпатического звена вегетативной нервной системы. Высокая реактивность  $\beta$ -адренорецепторов наблюдается при всех типах погоды у животных обоего пола. Атропин блокирует периферические M-холинорецепторы у самцов при II и III типах погоды, самок – всех типах. Компенсаторно увеличивается влияние симпатического звена у самцов при всех типах погоды, самок – I и II. Таким образом, у животных выявлены половые различия при адаптации к погоде, которые связаны с реактивностью адрено- и холинорецепторов.

Ключевые слова:  $\beta$ -адренорецепторы, M-холинорецепторы, погода, крысы.

### O. V. Denefil

#### SIGNIFICANCE OF ADRENO- AND CHOLINORECEPTORS IN CARDIAC RHYTHM REGULATION DURING DIFFERENT WEATHER TYPES

In the experiments of 4,5–5 months old rats, we studied the influences of adrenal and cholinoblockators on the autonomic balance of cardiac rhythm during the I, II and III types of weather. Blockade of  $\beta$ -adrenoreceptors and M-cholinoreceptors was evoked by anapriline (1,5 mg/kg) and atropine sulfate (1,0 mg/kg), respectively. Electrocardiograms for further analysis were registered in control and 30 minutes after injections of the blockers. It was shown that male rats have the highest activity of sympathetic nervous system under weather type I. High reactivity of  $\beta$ -adrenoreceptors was determined under all weather types in males and females. In males, atropine blocks the autonomic M-cholinoreceptors under weather types II and III, while in females this effect is detected under all weather types. Furthermore, in males we detected a compensatory increase of sympathetic nervous system during all weather types, while in females such an increase was detected during weather types I and II. Collectively, we determined sex differences in adaptation to weather type changes which are connected to different reactivity of adreno- and cholinoreceptors.

Key words:  $\beta$ -adrenoblocators, M- cholinoblocators, type of weather, rats.

*I.Ya. Horbachevskyy Ternopil State Medical University*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенев А.П. Учение о здоровье и проблемы адаптации (теория и практика валеологических исследований). – Ставрополь: СГУ, 2000. – 204 с.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
3. Волков В.И., Дыкун Я.В., Титаренко Н.В. Сравнительное исследование влияния метопролола и карведилола на клиническое течение острого инфаркта

- миокарда и параметры нейрогуморальной активации // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 5. – С. 13–17.
4. Григор'єв П.Є., Циганков К.В., Вайсерман О.М. та ін. Залежність розподілу інсультів по півкулях головного мозку від геліогеофізичних факторів // Тавр. медико-біол. вестник. – 2009. – **12**, № 3 (47). – С. 24–29.
  5. Делюков А.А., Горго Ю.П. Флуктуации атмосферного давления инфранизких частот и метеочувствительности людей разного возраста // Пробл. старения и долголетия. – 2000. – 9, № 4. – С. 348–357.
  6. Денефіль О.В. Роль холінергічних механізмів у розвитку адреналінової міокардіодистрофії у тварин з різною резистентністю до гіпоксії : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львів, 1993. – 16 с.
  7. Дорошко Т.Н., Булгак А.Г. Влияние гелиометеофакторов на показатели симпатической и парасимпатической активности по данным анализа вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной мерцательной аритмией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2005. – № 1. – С. 6–9.
  8. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – **8**, № 1. – С. 142–145.
  9. Кузьмин А.И., Каленикова Е.И., Зарецкая М.В. Влияние атропина на физостигмин- и стресс-стимулированную секрецию катехоламинов надпочечниками: микродиализное исследование у бодрствующих крыс // Рос. физиол. журн. – 1999. – **85**, № 7. – С. 867–877.
  10. Овчарова В. Ф. Определение содержания кислорода в атмосферном воздухе на основе метеорологических параметров (давления, температуры, влажности) с целью прогнозирования гипоксического эффекта атмосферы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 1981. – № 2. – С. 29–34.
  11. Руководство по составлению медицинских прогнозов погоды к комплексной профилактике метеотропных реакций / Под ред. И.И. Григорьевы. – М.: Рос. гос. мед. ун-та, 1993. – 19 с.
  12. Тетерина Т. П. Свет, глаз, мозг. Принципы цветолечения. – Кн. 1. – Калуга: Изд-во Н. Бочкарёвой, 2000. – 208 с.
  13. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. – К.: Здоровья, 1991. – С. 106.
  14. Armanious S., Wong D.T., EtcHELLS E. Successful implementation of perioperative beta-blockade utilizing a multidisciplinary approach // Can. J. Anesth. – 2003. – **50**. – P. 131–136.
  15. Devereaux P.J., Scott Beattie W., Choi P.T.L. How strong is the evidence for the use of perioperative b-blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. – 2005. – **331**. – P. 313–321.
  16. Lindholm L., Carlsberg B., Samuelsson O. Shouted b-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. – 2005. – **366**. – P. 1545–1553.
  17. StoupeL E. Cardiac arrhythmia and geomagnetic activity // Ind. Passing Electrophysiol. J. – 2006. – **6**, № 1. – P. 49–53.

*Терноп.мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського*

*Матеріал надійшов до редакції 02.07.2010*