

## СТАН АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЗА УМОВ ВИКЛЮЧЕННЯ БЕТА<sub>1</sub>-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ АСОЦІАТИВНОЇ КОРИ МОЛОДИХ ЩУРІВ ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ ВПЛИВІ

*У літературі обговорюється модуляція чутливості бета-адренорецепторів кори великих півкуль за змінених умов функціонування організму, але обмаль даних про вплив гіпоксичного середовища на чутливість бета-адренорецепторів кори великих півкуль у молодому організмі, що можна дослідити в експерименті на щурах. Метою експерименту було виявити функціональні наслідки виключення бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі щурів молодого віку при інкубації в гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску. Виключення бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі тварин молодого віку не може суттєво компенсувати регуляторні впливи на серцевий ритм, які відбулися при інкубації в гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску. Гіпоксичний вплив призводив у молодих щурів до значного зменшення чутливості бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** молоді щури, бета<sub>1</sub>-адренорецептори, гіпоксичне середовище, знижений атмосферний тиск.

ВСТУП. У молодому організмі мозок надзвичайно чутливий до недостатнього кисневого забезпечення [1]. Сучасна література обговорює метаболічні та регуляторні наслідки гіпоксичного впливу на тканину мозку, що вирішує питання про формування довготривалої адаптації чи розвиток порушення функції з наступними патогенетичними змінами [2–4]. Дані про несприятливий вплив певних метеоумов і типів погоди на здоров'я людини потребують подальшого детального вивчення [5].

У літературі обговорюється модуляція чутливості бета-адренорецепторів кори великих півкуль за змінених умов функціонування організму [6], але обмаль даних про вплив гіпоксичного середовища на чутливість бета-адренорецепторів кори великих півкуль у молодому організмі, що можна дослідити в експерименті на щурах.

Метою експерименту було виявити функціональні наслідки виключення бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі щурів молодого віку при інкубації в гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проведено на нелінійних молодих щурах обох статей віком 1–1,5 місяця масою 70–100 г. Експеримент

© Н. М. Волкова, 2015.

виконано при метеоситуації I типу, що виключало несприятливий вплив природних змін атмосферних умов. В експериментальній групі (10 тварин) реєстрували кардіоінтервалограму до гіпоксії, після гіпоксичного впливу, після трепанації черепа (були окремі групи з правобічною і лівобічною трепанацією в проекції кіркової ділянки Ос2L), після введення бета<sub>1</sub>-адреноблокатора небівололу (0,5 мг/кг) через трепанаційний отвір на поверхню кори великих півкуль з подальшим автоматичним аналізом даних на персональному комп'ютері. В контрольній групі (10 тварин) здійснили аналогічний порядок експерименту, за винятком гіпоксичного впливу. При аналізі результатів кардіоінтервалографії визначали середнє значення (M), стандартне відхилення, варіаційний розкид (ΔX), моду (Mo), амплітуду моди (AMo), індекс напруження (IH), вегетативний показник ритму (ВГР). Вплив гіпоксичної атмосфери створювали за допомогою зниження тиску на 50,76 гПа (0,05 атм) в апараті Комовського й утримування занаркотизованого щура під скляним дзвоном протягом 1 год.

Усіх тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Дослідження виконували відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями

Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Комісія з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявила.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** В експерименті дослідили зміни механізмів автономного контролю серцевого ритму за умов гіпоксичного ефекту атмосфери і при блокуванні бета<sub>1</sub>-адренергічних рецепторів правої і лівої кіркової ділянки Ос2L. Введення небіволулу молодим тваринам контрольної групи викликало значне зниження напруженості процесів регуляції, про що свідчило зменшення ІН і ВПР. Ефекти

блокування бета<sub>1</sub>-адренергічних рецепторів правої і лівої кіркової ділянки були однаковою мірою виражені в щурів контрольної групи. Стан автономної регуляції після здійснення трепанації не змінювався.

Інкубація молодих тварин у гіпоксичному середовищі призвела до суттєвого збільшення тривалості і варіабельності серцевого циклу, зменшення АМо, ІН і ВПР (табл. 1).

Блокування бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у експериментальній групі після гіпоксичного впливу незначно змінювало дані показники, хоча в разі правобічного введення небіволулу зміни автономної регуляції були більш помітними. За відсутності гіпоксії небіволул викликав у контрольній групі набагато яскравіший ефект (табл. 1, 2). Таким чином, гіпоксичний вплив

Таблиця 1 – Стан автономної регуляції в молодих щурів із трепанацією справа

Показник		Група тварин		
		інтактні	після гіпоксії	після введення небіволулу
М, с	к	0,13±0,01	–	0,116±0,001 <sup>□</sup>
	е	0,13±0,01	0,296±0,002*	0,344±0,004* <sup>#□</sup>
ΔХ, с	к	0,003±0,001	–	0,004±0,001 <sup>□</sup>
	е	0,003±0,001	0,031±0,011*	0,028±0,002 <sup>#□</sup>
Мо, с	к	0,13±0,01	–	0,116±0,001 <sup>□</sup>
	е	0,13±0,01	0,288±0,002*	0,3618±0,004* <sup>#□</sup>
АМо, %	к	48,2±2,04	–	29,500±1,185 <sup>□</sup>
	е	45,3±3,78	4,500±0,636*	24,600±3,879* <sup>#□</sup>
ІН, ум. од.	к	44803,170±60,330	–	29409,437±86,795* <sup>□</sup>
	е	41182,590±57,834	24,597±2,349*	128,234±25,259* <sup>#□</sup>
ВПР, ум. од.	к	2224,313±24,670	–	2016,555±98,714 <sup>□</sup>
	е	1941,585±8,672	11,649±1,106*	10,285±0,819* <sup>#□</sup>

Примітки:

1. \* – p<0,05 порівняно з інтактними тваринами.
2. \* – p<0,05 порівняно зі станом одразу після гіпоксичного впливу.
3. □ – p<0,05 порівняно з лівобічним введенням речовини.
4. # – p<0,05 порівняно з контрольною групою.
5. к – контрольна група тварин, яких не піддавали гіпоксії.
6. е – експериментальна група тварин, які зазнали гіпоксичного впливу.

Таблиця 2 – Стан автономної регуляції в молодих щурів із трепанацією зліва

Показник		Група тварин		
		інтактні	після гіпоксії	після введення небіволулу
М, с	к	0,13±0,01	–	0,25±0,001**
	е	0,13±0,01	0,27±0,001	0,276±0,001*
ΔХ, с	к	0,003±0,001	–	0,012±0,001*
	е	0,003±0,001	0,006±0,001	0,005±0,001*
Мо, с	к	0,13±0,01	–	0,253±0,001*
	е	0,13±0,01	0,27±0,001	0,276±0,001*
АМо, %	к	48,2±2,04	–	37,5±1,802
	е	45,3±3,78	38,6±1,334	36,2±1,396
ІН, ум. од.	к	44803,170±60,330	–	5841,896±64,171*
	е	41182,590±57,834	12234,045±97,711	12683,761±9,012**
ВПР, ум. од.	к	2224,313±24,670	–	310,378±7,979*
	е	1941,585±8,672	625,466±5,782	697,790±3,206**

Примітки:

1. \* – p<0,05 порівняно з інтактними тваринами.
2. \* – p<0,05 порівняно зі станом одразу після гіпоксичного впливу.
3. # – p<0,05 порівняно з контрольною групою.
4. к – контрольна група тварин, яких не піддавали гіпоксії.
5. е – експериментальна група тварин, які зазнали гіпоксичного впливу.

призводив у молодих щурів до значного зменшення чутливості бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі.

Відомо, що завдяки D-енантіомеру небіволол є конкурентним і селективним блокаторм бета<sub>1</sub>-адренергічних рецепторів. Завдяки L-енантіомеру він чинить слабку судинорозширювальну дію внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном або оксидом азоту. Небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту [7–9].

Хоча небіволол і дозволяє обмежити навантаження на міокард та відносно покращити в такий спосіб стан метаболічного забезпечення серцевого м'язу, має деякий судинорозширювальний ефект, цей засіб не можна вважати доречним для покращення функціонального стану асоціативних ділянок кори великих півкуль

при метеоситуації III типу, коли знижується вміст кисню в атмосфері. З літератури відомо, що для здійснення ефективної вищої нервової діяльності тканина головного мозку має високу потребу в кисні. Водночас є дані про інтенсивність споживання кисню в головному мозку близько 34 % [1, 10], що спонукає продовжувати пошуки засобів профілактики і корекції метеотропних реакцій.

**ВИСНОВКИ.** Виключення бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі щурів молодого віку не може суттєво компенсувати регуляторні впливи на серцевий ритм, які відбулися при інкубації в гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску. Гіпоксичний вплив призводив у молодих щурів до значного зменшення чутливості бета<sub>1</sub>-адренорецепторів в асоціативній корі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / A. Chen, L. J. Xiong, Y. Tong, M. Mao // *Biomed Rep.* – 2013. – 1 (2). – P. 167–176.
2. Lei Xi Intermittent Hypoxia and Human Diseases / Lei Xi, Tatiana V. Serebrovskaya. – Springer Science & Business Media, 2012. – 316 p.
3. Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans / D. Kimmerly, D. O'Leary, R. Menon [et al.] // *J. Physiol.* – 2005. – 569, № 1. – P. 331–345.
4. Ozben T. Pathophysiology of cerebral ischemia: mechanisms involved in neuronal damage / T. Ozben // *Jugoslav. Med. Biochem.* – 2002. – 21, № 2. – P. 89–90.
5. Ермакова Л. Н. Влияние метеорологических условий на самочувствие человека / Л. Н. Ермакова, Е. С. Ермакова // *Географ. вестн.* – 2012. – 2 (21). – С. 45–52.
6. Ani Das V. Enhanced  $\beta$ -adrenergic receptors in the brain and pancreas during pancreatic regeneration in weanling rats / V. Ani Das, Remya Robinson, C. S. Paulose // *Molecular and Cellular Biochemistry.* – 2006. – 289, Issue 1–2. – P. 11–19.
7. Mason R. P. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol / R. P. Mason, T. D. Giles, J. R. Sowers // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2009. – 54, № 2. – P. 123–128.
8. Münzel T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker / T. Münzel, T. Gori // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – 54, № 16. – P. 1491–1499.
9. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release / O. Kamp, M. Metra, S. Bugatti [et al.] // *Drugs.* – 2010. – 70, № 1. – P. 41–56.
10. Wolff C. B. Normal cardiac output, oxygen delivery and oxygen extraction / C. B. Wolff // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – 599. – P. 169–182.

Н. М. Волкова

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

### СОСТОЯНИЕ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ ВЫКЛЮЧЕНИЯ БЕТА<sub>1</sub>-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ МОЛОДЫХ КРЫС ПРИ ГИПОКСИЧЕСКОМ ВЛИЯНИИ

#### Резюме

В литературе обсуждается модуляция чувствительности бета-адренорецепторов коры больших полушарий при изменившихся условиях функционирования организма, но мало данных о влиянии гипоксиче-

ской среды на чувствительность бета-адренорецепторов коры больших полушарий в молодом организме, что можно исследовать в эксперименте на крысах. Целью эксперимента было выявить функциональные последствия выключения бета<sub>1</sub>-адренорецепторов в ассоциативной коре крыс молодого возраста при инкубации в гипоксической среде в условиях пониженного атмосферного давления. Выключение бета<sub>1</sub>-адренорецепторов в ассоциативной коре животных молодого возраста не может существенно компенсировать регуляторные влияния на сердечный ритм, которые произошли при инкубации в гипоксической среде в условиях пониженного атмосферного давления. Гипоксическое влияние приводило у молодых крыс к значительному снижению чувствительности бета<sub>1</sub>-адренорецепторов в ассоциативной коре.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** молодые крысы, бета<sub>1</sub>-адренорецепторы, гипоксическая среда, пониженное атмосферное давление.

**N. M. Volkova**

*I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY*

## **AUTONOMOUS REGULATION OF HEART RATE IN CONDITIONS OF BLOCKING THE BETA 1-ADRENERGIC RECEPTORS IN ASSOCIATIVE CORTEX OF YOUNG RATS WITH HYPOXIC EXPOSURE**

### **Summary**

*The literature discusses modulation of beta-adrenergic receptors sensitivity of the cerebral cortex under changed conditions for the functioning of the body. However, very little data on the effect of the hypoxic environment to the sensitivity of beta-adrenergic receptors of the cerebral cortex in a young body, which possible to investigate in experiments on rats. The aim of the experiment was to determine the functional consequences of the exclusion of beta<sub>1</sub>-adrenergic receptors in the associative cortex in young rats after incubation in hypoxic environment under conditions of low atmospheric pressure. Blocking the beta<sub>1</sub>-adrenergic receptors in young rat's associative cortex can significantly offset the regulatory effects on heart rate that occurred during incubation in the hypoxic environment under conditions of low atmospheric pressure. Hypoxic effect in young rats resulted in a significant decrease in sensitivity beta<sub>1</sub>-adrenergic receptors in the associative cortex.*

**KEY WORDS:** young rats, beta<sub>1</sub>-adrenergic receptors, hypoxic environment, reduced atmospheric pressure.

*Отримано 25.05.15*

**Адреса для листування:** Н. М. Волкова, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.