

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

## Оригінальні дослідження

УДК 616.839-06:61\6.12-008.313-02:612.26]-092.9

DOI

### ВПЛИВ БЛОКУВАННЯ $M_1$ -ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ АСОЦІАТИВНОЇ КОРИ ДОРΟΣЛИХ ЩУРІВ НА АВТОНОМНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ ВПЛИВІ

©Н. М. Волкова

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** Моделювання атмосферної гіпоксії в експерименті на щурах дозволяє більш детально дослідити участь речовин медіаторної дії у формуванні адаптації регуляторних систем мозку до гіпоксичного впливу. Метою експерименту було виявити функціональні наслідки блокування  $M_1$ -холінорецепторів в асоціативній корі дорослих щурів у гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску. За умов експериментальної гіпоксії спостерігали функціональну перебудову включення холінергічних структур до механізмів автономного контролю серцевого ритму. Інкубація дорослих щурів у гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску, аналогічному природним умовам III типу погоди, призводить до активації холінергічної регуляції серцевого ритму.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** блокування  $M_1$ -холінорецепторів, асоціативна кора, знижений атмосферний тиск.

**Вступ.** Моделювання атмосферної гіпоксії в експерименті на щурах дозволяє більш детально дослідити участь речовин медіаторної дії у формуванні адаптації регуляторних систем мозку до гіпоксичного впливу. Зокрема, регуляторні зміни при блокуванні центральних  $M_1$ -холінорецепторів при гіпоксичному ефекті атмосфери вивчені недостатньо. Відомо, що автономна регуляція кровообігу у метеочутливих осіб відрізняється схильністю до змін судинного тону в басейні зовнішньої і внутрішньої сонних артерій із явищами застою крові у судинному руслі асоціативних ділянок парієтальної кори і появи головного болю при метеоситуації III типу [1]. Внаслідок цих змін у гомеостатичних механізмах мозку в метеочутливих осіб відбувається зниження розумової працездатності та прискорюється формування психосоматичних розладів [2]. Отже, експериментальне дослідження механізмів автономної регуляції серцевого ритму при гіпоксичному впливі є актуальним питанням.

Для впливу на холінергічні механізми в експерименті можна застосувати пірензепін, який селективно блокує  $M_1$ -холінорецептори і випускається у розчині для парентерального введення. Оскільки препарат не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, його вплив на нейрони кори великих півкуль щура можна здійснити шляхом безпосереднього нанесення на поверхню півкулі у гострому експерименті [3]. З літератури відомо про зв'язки парієтальної і асоціативної зорової кори зі структурами дорсоцентрального стріатуму [4], але немає даних про ефекти блокування  $M_1$ -холінорецепторів у асоціативних полях кори головного мозку на автономну регуляцію серцевого ритму.

**Мета дослідження.** Метою експерименту було виявити функціональні наслідки блокуван-

ня  $M_1$ -холінорецепторів в асоціативній корі дорослих щурів у гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на нелінійних дорослих щурах обох статей віком 6–8 місяців масою 175–230 г. Усі експерименти проведені при метеоситуації I типу, що виключало несприятливий вплив природних змін атмосферних умов. В експериментальній групі (по 10 тварин) реєстрували кардіоінтервалограму до гіпоксії, після гіпоксичного впливу, після трепанації черепа (були окремі групи з правобічною і з лівобічною трепанацією в проекції кіркової ділянки Oc2L), після введення  $M_1$ -холіноблокатора пірензепіну (1 мг/кг) через трепанаційний отвір на поверхню кори великих півкуль, із подальшим автоматичним аналізом даних на персональному комп'ютері. В контрольній групі (по 10 тварин) здійснили аналогічний порядок експерименту, за виключенням гіпоксичного впливу. При аналізі результатів кардіоінтервалографії обраховували середнє значення, стандартне відхилення, варіаційний розкид ( $\Delta X$ ), моду ( $M_0$ ), амплітуду моди ( $AM_0$ ), індекс напруження ( $IN$ ), вегетативний показник ритму ( $ВПР$ ). 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 Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

**Результати й обговорення.** У тварин контрольної групи виключення  $M_1$ -холінорецепторів викликало деяке зниження ІН і ВПР. Отже, у інтактних дорослих щурів  $M_1$ -холінорецептори беруть участь у функціонуванні надсегментарного рівня регуляції серцевого ритму. У щурів експериментальної групи, які уже отримали гіпоксичний вплив, введення пірензепіну через трепанацій-

ний отвір викликало зростання ІН і ВПР, отже  $M_1$ -холінорецепторні структури за даних умов були залучені переважно до нейронних ланцюгів, через які здійснювалась парасимпатична регуляція. Таким чином, за умов експериментальної гіпоксії спостерігали функціональну перебудову включення холінергічних структур до механізмів автономного контролю серцевого ритму.

У дорослих тварин після перебування в гіпоксичному середовищі достовірно зростала середня тривалість кардіоциклу і варіабельність серцевого ритму, знижувався ІН, що оцінили як ознаку парасимпатикотонії, яка, в порівнянні з інтактним станом, зберігалася після введення пірензепіну (табл. 1).

Таблиця 1. Показники автономної регуляції у дорослих щурів із трепанацією справа

Показник		Група тварин		
		інтактні	після гіпоксії	ефект пірензепіну
М, с	к	0,17±0,01	–	0,18±0,01
	е	0,17±0,01	0,26±0,01♦	0,17±0,01#
ΔХ, с	к	0,005±0,001	–	0,008±0,001
	е	0,005±0,001	0,009±0,001♦	0,006±0,001#
Мо, с	к	0,17±0,01	–	0,18±0,01
	е	0,17±0,01	0,27±0,01	0,17±0,001#
АМо, %	к	36,0±0,82	–	31,60±4,93
	е	36,0±1,0	19,50±0,50♦	28,20±3,61#
ІН, ум. од.	к	19034,86±53,63	–	10085,04±49,71
	е	19034,86±53,63	4034,82±110,97♦	12761,85±90,74#
ВПР, ум. од.	к	1088,34±56,33	–	633,32±8,66
	е	1088,34±56,33	413,82±0,77	906,08±52,43#

Примітки:  
 1. ♦ –  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами;  
 2. # –  $p < 0,05$  порівняно з ефектом гіпоксичного впливу;  
 3. # –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою;  
 4. к – контрольна група тварин, які не піддавалися гіпоксії;  
 5. е – експериментальна група тварин, які отримали гіпоксичний вплив.

Введення пірензепіну зліва призвело до зменшення варіабельності серцевого циклу (табл. 2). Показники серцевого ритму після право- і лівобічного введення пірензепіну суттєво не відрізнялися у всіх групах дорослих щурів.

У дорослих щурів обмеження метаболічних затрат нейронів при гіпоксії досягається завдяки парасимпатикотонії, що дозволяє сповільнити серцевий ритм і підтримати кровообіг, адекватний потребам мозку. Отримані дані можна пояснити реакціями негайної адаптації організму, спрямованими на підтримання кисневого гомеостазу [5], а відтак і змінами енергозалежних процесів у життєдіяльності нервових клітин, зокрема іонної проникності, рецепторних функцій мембранних білків, синаптичної передачі збудження. Посилення парасимпатичних енергозберігаючих механізмів регуляції серцевого ритму у дорослих

тварин після перебування в гіпоксичному середовищі обмежує функціональні резерви нервової системи і опосередковано зменшує кровопостачання асоціативної кори. Водночас відомо, що немає безпосередньої парасимпатичної іннервації судин головного мозку. За даними літератури, змінюється хеморефлекторна чутливість рефлексогенних структур, що посилює наслідки гіпоксичного впливу [6]. Варто зауважити в даному контексті, що у лабораторних тварин розвиток інтегративних функцій мозку відрізняється від людини. Тому при гіпоксичному впливі метеоситуації ІІІ типу перехід автономного контролю на енергозберігаючі парасимпатичні механізми може розглядатися як природна адаптивна реакція.

У людини як соціального організму велике значення вищих інтегративних функцій у життєдіяльності вимагає залучення надсегментарних

Таблиця 2. Показники автономної регуляції у дорослих щурів із трепанацією зліва

Показник		Група тварин		
		інтактні	після гіпоксії	ефект пірензепіну
M, с	к	0,17±0,01	–	0,16±0,01*
	е	0,17±0,01	0,19±0,01♦	0,17±0,01♦‡
ΔX, с	к	0,005±0,001	–	0,007±0,001♦*
	е	0,005±0,001	0,008±0,001	0,006±0,001♦‡
Mo, с	к	0,17±0,01	–	0,16±0,01*
	е	0,17±0,01	0,19±0,01♦	0,17±0,01♦‡*
АМо, %	к	36,0±0,82	–	31,50±1,15
	е	36,0±1,0	23,50±0,52	25,0±0,20
ІН, ум. од.	к	19034,86±53,63	–	16459,66±9,60
	е	19034,86±53,63	7399,68±6,07♦	11308,30±4,10♦#
ВПР, ум. од.	к	1088,34±56,33	–	948,99±3,13*
	е	1088,34±56,33	629,72±1,59♦	904,66±4,33♦#

Примітки:

- ♦ –  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами;
- ‡ –  $p < 0,05$  порівняно з ефектом гіпоксичного впливу;
- # –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою;
- к – контрольна група тварин, які не піддавалися гіпоксії;
- е – експериментальна група тварин, які отримали гіпоксичний вплив.

енергозатратних механізмів автономного контролю. За нашими попередніми даними, у метеостійких осіб зі збалансованими регуляторними механізмами навіть за умов гіпоксичного впливу атмосфери при метеоситуації III типу функціональні резерви дозволяють підтримати достатній рівень розумової працездатності. У метеочутливих людей при метеоситуації III типу гіпоксичний вплив призводить до виснаження функціональних резервів і компенсаторної активації парасимпатичних енергозберігаючих впливів [7], що подібно до регуляторних реакцій у щурів, які ми спостерігали в експерименті. В літературі обговорюється зниження когнітивних функцій у щурів при експериментальній помірній гіпоксичній гіпоксії [8].

За даними літератури, у людини асоціативні зони кори залучені як до поведінкових і когнітивних функцій, так і до гомеостатичних регуляторних механізмів [9]. Обмеження функціонального навантаження на міокард і запобігання загибелі збудливих клітин у периферійній нервовій системі через енергозберігаючі холінергічні механізми [10], залучення яких ми спостерігали за умов ек-

периментальної гіпоксії у щурів, не можна вважати достатньою адаптивною реакцією для людини. Відомо, що у людини холінергічна передача в корі великих півкуль необхідна для здійснення когнітивних функцій і поведінкових реакцій [11]. Отже, отримані нами дані спонукають продовжувати пошуки засобів покращання функціонального стану асоціативних ділянок кори великих півкуль у людини для підтримання розумової працездатності за несприятливих метеоумов.

**Висновки.** За умов експериментальної гіпоксії спостерігали функціональну перебудову включення холінергічних структур до механізмів автономного контролю серцевого ритму. Інкубація дорослих щурів у гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску, аналогічному природним умовам III типу погоди, призводить до активації холінергічної регуляції серцевого ритму.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно дослідити функціональний стан холінергетичних структур асоціативних ділянок кори великих півкуль за умов поєднаного впливу адаптогенних речовин і зниженого атмосферного тиску.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волкова Н. М. Метеотропні зміни регіонарного кровообігу головного мозку і їх адаптивне значення / Н. М. Волкова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 32–35.
2. Волкова Н. М. Психологічний статус працездатних осіб у періоді пізньої дорослості за несприятливих

метеоумов / Н. М. Волкова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 14–17.

3. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review / S. J. Broyd, C. Demanuele, S. Debener [et al.] // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 279–296.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

4. Cheatwooda J. The associative striatum: cortical and thalamic projections to the dorsocentral striatum in rats / J. Cheatwooda, R. Reepa, J. Corwinb // *Brain Research*. – 2003. – Vol. 968, № 1. – P. 1–14.

5. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко, Т. А. Цыбина, Э. Л. Германова // *Вестник Российской АМН*. – 2007. – № 2. – С. 3–13.

6. Ткачук С. С. Деякі ендокринні кореляти антистресорної дії мелатоніну у інтактних та пренатально стресованих самців щурів / С. С. Ткачук // *Буковинський медичний вісник*. – 1998. – № 3–4. – С. 149–153.

7. Волкова Н. М. Ефективність автономної регуляції кровообігу у метеочутливих осіб / Н. М. Волкова // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2012. – № 1. – С. 23–28.

8. Physostigmine reverses cognitive dysfunction caused by moderate hypoxia in adult mice / A. Bekker, M. Haile, K. Gingrich [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 739–743.

9. Davis S. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography / S. Davis, N. Dennis, N. Buchler // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 530–541.

10. Ballanyi K. Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia / K. Ballanyi // *The Journal of Experimental Biology*. – 2004. – Vol. 207, № 18. – P. 3201–3212.

11. Newman E. L. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models / E. L. Newman, K. Gupta, J. R. Climer [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2012. – Vol. 6, № 24. – P. 3089–3096.

## **EFFECT OF BLOCKING M<sub>1</sub>-CHOLINERGIC RECEPTORS IN ASSOCIATIVE CORTEX OF ADULT RATS ON AUTONOMIC REGULATION OF HEART RATE DURING HYPOXIC EXPOSURE**

**©N. M. Volkova**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** Simulation of the atmospheric hypoxia in experiments on rats allows to explore more detail the neurotransmitter substances involved in the formation of adaptation of the brain regulatory systems to hypoxic exposure. The aim of the experiment was to determine the functional consequences of blocking M<sub>1</sub>-cholinergic receptors at associative cortex in adult rats in the hypoxic environment under conditions of low atmospheric pressure. In the experiment with hypoxic influence, the functional reorganization of cholinergic structures involvement to different mechanisms for heart rate autonomus control were observed. Incubation of adult rats with hypoxic environment under conditions of low atmospheric pressure, that was similar to natural conditions of weather type III, leads to activation of cholinergic regulation of heart rhythm.

**KEY WORDS:** M<sub>1</sub>-cholinergic receptors blocking, associative cortex, reduced atmospheric pressure.

Отримано 23.10.2015