УДК 616.12-001:577.175.5-085.217.24/32-02:612.223]-092.9-055

О.В. ДЕНЕФІЛЬ
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Статеві особливості механізмів впливу блокаторів адрено- і холінорецепторів на тварин при розвитку адреналінового ураження серця за різних типів погоди

Зміни клімату на Землі спричинюють зростання захворюваності та смертності серед населення. Одні вчені пояснюють це збільшенням температури навколишнього середовища, інші – змінами барометричного тиску, вологості, поривами вітру, зниженням парціального тиску кисню [8-11]. Значно потерпають від перепадів температури хворі з серцево-судинною патологією, захворюваннями шлунково-кишкового тракту. З лікувальною метою вони приймають блокатори адрено- чи холінорецепторів, які іноді дають небажаний ефект. Також зростає кількість стресів, які призводять до надмірного виділення катехоламінів, збільшення чутливості організму до них при змінах погоди. Мета роботи – вивчити механізми впливу адрено- і холіноблокаторів при дії адреналіну за I, II і III типів погоди.

Метеріали і методи дослідження. Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях (n=166) і самицях (n=159) віком 3,5–5 місяців. Реєстрували електрокардіограми в контролі через 30 хв після введення тваринам анаприліну чи атропіну, через 30, 60 і 180 хв після введення адреналіну. Вивчали варіабельність серцевого ритму,

© Денефіль О.В., 2013

визначали [1] моду (*Mo*, мс), амплітуду моди (*AMo*,%), варіаційний розмах (ΔX, мс).

Адреналінове ураження серця спричинювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням 0,18%-го розчину адреналіну гідротартрату (“Адреналін-Дарниця”, Україна) з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла тварини [3]. Для блокади β-адренорецепторів внутрішньоочеревинно вводили розчин анаприліну (“Здоров’я”, Україна) з розрахунку 1,5 мг/кг маси тіла тварини [7]. Блокування *M*-холінорецепторів здійснювали внутрішньом’язовим уведенням 0,1%-го розчину атропіну сульфату (“Дарниця”, Україна) з розрахунку 1 мг/кг маси тіла тварини [6].

Дослідження проведено за I, II і III типів погоди. Для визначення типів погоди використовували такі характеристики [5]:

I тип погоди – умови антициклону, спостерігається рівний хід метеоелементів; протягом доби зміни атмосферного тиску не перевищують 3,75 мм рт.ст., середньої температури повітря –3 °С, швидкості руху повітря 5 м/с; відносна вологість повітря становить 55...70%, хмарність мала, опади відсутні;

II тип погоди характеризується добовими змінами атмосферного тиску на (3,75...7,5) мм рт.ст. і середньої температури повітря на 5...10 °С; відносна вологість повітря становить 60...85%, можлива слабка циклонічна активність;

III тип погоди проявляється швидкими змінами ходу метеоелементів, протягом доби коливання атмосферного тиску перевищують 7,5 мм рт. ст., градієнт зміни середньої температури повітря –10...15 °С; відносна вологість повітря становить 85...100%, хмарність у верхніх шарах атмосфери 10 балів, виражена хмарність у нижніх шарах, значні опади, швидкість вітру понад 12...15 м/с. III тип погоди характеризується зниженням відсотка кисню в атмосфері та є найнесприятливішим для хворих із серцево-судинною патологією [4];

IV тип погоди для території області не трапляється.

Дані про тип погоди отримували зі зведень обласної метеорологічної станції, попередньо вивчали можливий хід метеоелементів з Інтернету (http://www.gismeteo.ru/towns/33415.htm).

Усі втручання та забій щурів проводили, дотримуючись принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2].

Результати досліджень та їх обговорення. При введенні адреналіну на тлі дії анаприліну спостерігалася смертність тварин, яка залежала від статі і типу погоди. За найбільш характерного для Тернополя II типу погоди смертності серед тварин не було. Очевидно, тварини пристосувалися до нього. Смертність серед самиць за I типу погоди і серед самців за III типу погоди зареєстрована через 10...15 хв після введення адреналіну, серед самиць за III типу погоди – через 1 год після ін’єкції адреналіну. Для з’ясування механізмів пошкоджувального впливу адреналіну на тлі блокади бета-адренорецепторів було проаналізовано зміни показників кардіоінтервалографії (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців при розвитку адреналінового ураження серця на тлі дії анаприліну за I, II і III типів погоди

Умови дослідження	Показник		
	Mo	*AMo*	ΔX
I тип погоди			
Контроль	0,1101±0,0010	34,50±1,08	0,0075±0,0004
30 хв анаприлін	0,1318±0,0031[&]	30,00±1,70[&]	0,0084±0,0004
30 хв адреналін	0,1525±0,0044[&,#]	31,70±2,63	0,0100±0,0012[&]
60 хв адреналін	0,1567±0,0086[&,#]	31,10±2,05	0,0108±0,0008[&,#]
180 хв адреналін	0,1608±0,0204[&]	32,50±2,69	0,0084±0,0010
II тип погоди			
Контроль	0,1130±0,0009	31,84±1,38	0,0083±0,0005
30 хв анаприлін	0,1500±0,0031[&]	24,71±2,47[&]	0,0106±0,0006[&]
30 хв адреналін	0,1597±0,0044[&]	28,43±2,74	0,0073±0,0007[#]
60 хв адреналін	0,1557±0,0039[&]	31,86±1,79[#]	0,0063±0,0004[&,#]
180 хв адреналін	0,1504±0,0047[&]	36,43±1,59[&,#]	0,0069±0,0005[&,#]
III тип погоди			
Контроль	0,1155±0,0009	31,33±1,14	0,0087±0,0004
30 хв анаприлін	0,1308±0,0020[&]	23,50±2,08[&]	0,0134±0,0010[&]
30 хв адреналін	0,1462±0,0042[&,#]	26,87±1,87[&]	0,0131±0,0013[&]
60 хв адреналін	0,1527±0,0053[&,#]	30,25±2,99	0,0114±0,0009[&]
180 хв адреналін	0,1390±0,0068[&]	25,87±2,50[&]	0,0114±0,0016

Примітки: & – достовірність різниці порівняно з контролем; # – достовірність різниці порівняно з введенням анаприліну

У групах зі смертністю серед тварин спостерігаються значні відхилення показників *Mo*, ΔX. Наприклад, за I типу погоди у самиць після введення анаприліну активність парасимпатичної ланки автономної нервової системи (АНС) зросла на 67,87% ($p<0,01$), а через 30 хв після ін'єкції адреналіну вона збільшилася порівняно з контролем на 23,53% ($p>0,05$). Гуморальні симпатичні впливи на діяльність серця зменшилися відповідно на 38,33% ($p<0,001$) і 45,16% ($p<0,001$). Отже, спостерігається значне зростання парасимпатичної регуляції, яке було виражене більше, ніж зниження симпатичних впливів.

За III типу погоди у самців після введення анаприліну показник ΔX зріс на 53,21% ($p<0,01$), через 30 хв після ін'єкції адреналіну порівняно з контролем він залишався більшим на 50,07% ($p<0,002$). Значення Мо зросло відповідно на 13,25% ($p<0,001$) і 26,63% ($p<0,001$). Отже, у самців також значно посилилася холінергічна регуляція. В обох випадках коливання були різкими, відхилення функціонування парасимпатичної ланки АНС після введення анаприліну становили понад 50% вихідних даних. Тобто ще до введення адреналіну спостерігалося значне збільшення холінергічних впливів на серце. Ін'єкція адреналіну, очевидно, потенціювала дію анаприліну, спричинила ще більшу брадикардію і зупинку серця.

Таблиця 2

Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самиць при розвитку адреналінового ураження серця на тлі дії анаприліну за I, II і III типів погоди

Умови дослідження	Показник		
	Mo	*AMo*	ΔX
I тип погоди			
Контроль	0,1129±0,0009	30,70±1,09	0,0087±0,0004
30 хв анаприлін	0,1546±0,0045[&]	25,00±3,36	0,0139±0,0016[&]
30 хв адреналін	0,1639±0,0055[&]	28,71±5,47	0,0111±0,0021
60 хв адреналін	0,1676±0,0058[&]	25,86±3,27	0,0111±0,0019
180 хв адреналін	0,1776±0,0158[&]	30,00±5,26	0,0107±0,0015
II тип погоди			
Контроль	0,1137±0,0010	31,39±1,19	0,0080±0,0005
30 хв анаприлін	0,1530±0,0024[&]	19,60±1,51[&]	0,0122±0,0013[&]
30 хв адреналін	0,1605±0,0044[&]	22,50±2,06[&]	0,0107±0,0013
60 хв адреналін	0,1633±0,0038[&,#]	27,20±2,28[#]	0,0097±0,0011
180 хв адреналін	0,1503±0,0038[&]	29,90±2,15[#]	0,0081±0,0018
III тип погоди			
Контроль	0,1109±0,0009	30,55±1,13	0,0082±0,0003
30 хв анаприлін	0,1477±0,0032[&]	25,11±2,85	0,0098±0,0013
30 хв адреналін	0,1587±0,0043[&,#]	24,75±2,76	0,0112±0,0012[&]
60 хв адреналін	0,1539±0,0028[&]	32,00±2,91	0,0069±0,0007[#]
180 хв адреналін	0,1540±0,0057[&]	34,75±2,55[#]	0,0064±0,0005[&,#]

Примітки: & – достовірність різниці порівняно з контролем; # – достовірність різниці порівняно з введенням анаприліну

У самиць за III типу погоди зростала, а потім знижувалася активність парасимпатичної ланки АНС на серцеву діяльність. Після введення анаприліну значення ΔX збільшилися порівняно з контролем на 21,85% ($p>0,05$), через 30 хв після введення адреналіну – на 37,08% ($p<0,02$). Через 1 год після введення адреналіну показники знизилися порівняно з контролем на 16,23% ($p>0,05$), через 3 год – на 22,32% ($p<0,01$). Значення *Mo* у досліджувані періоди були більші за контрольні відповідно на 31,41% ($p<0,001$); 43,13% ($p<0,001$); 38,73% ($p<0,001$); 38,85% ($p<0,001$). Смертність у цій групі тварин настала через 1 год після введення адреналіну і показник ΔX знижувався на 53,31% у проміжку між 30 і 60 хв після його введення. Отже, різке зниження понад 50% вагусних впливів на діяльність серця спричинювало загибель тварин.

Очевидно, що сильне зростання чи зниження холінергічних механізмів регуляції у щурів зумовлює різко виражений автономний дисбаланс та загибель тварин. Можливо, за цих умов хворим, які вживають бета-адреноблокатори, потрібно уникати стресів і зменшувати дозу препарату, оскільки рецептори стають чутливішими до них.

При блокаді *M*-холінорецепторів смертність спостерігається тільки у самців за III типу погоди через 10...15 хв після введення адреналіну. При аналізі показників автономної регуляції серцевого ритму виявлено певні особливості (табл. 3).

Таблиця 3

Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців при розвитку адреналінового ураження серця на тлі дії атропіну за I, II і III типів погоди

Умови дослідження	Показник		
	Mo	*AMo*	ΔX
I тип погоди			
Контроль	0,1101±0,0010	34,50±1,08	0,0075±0,0004
Атропін	0,0978±0,0015[&]	43,70±4,25[&]	0,0064±0,0009
30 хв адреналін	0,1019±0,0022[&]	39,80±3,10	0,0064±0,0004[&]
60 хв адреналін	0,1028±0,0022[&]	47,40±2,81[&]	0,0050±0,0003[&]
180 хв адреналін	0,1039±0,0029[&]	42,90±2,73[&]	0,0058±0,0004[&]
II тип погоди			
Контроль	0,1130±0,0009	31,84±1,38	0,0083±0,0005
Атропін	0,1101±0,0013	39,75±2,90[&]	0,0055±0,0003[&]
30 хв адреналін	0,1107±0,0016	37,87±3,63	0,0056±0,0005[&]
60 хв адреналін	0,1155±0,0015	33,62±2,83	0,0076±0,0011
180 хв адреналін	0,1192±0,0029[&,#]	37,25±5,19	0,0077±0,0010[#]
III тип погоди			
Контроль	0,1155±0,0009	31,33±1,14	0,0087±0,0004
Атропін	0,1059±0,0013[&]	39,29±2,71[&]	0,0061±0,0008[&]
30 хв адреналін	0,1064±0,0028[&]	38,14±2,53[&]	0,0050±0,0004[&]
60 хв адреналін	0,1061±0,0023[&]	39,43±4,42	0,0059±0,0007[&]
180 хв адреналін	0,1104±0,0021[&]	34,00±2,21	0,0073±0,0009

Примітки: & – достовірність різниці порівняно з контролем; # – достовірність різниці порівняно з введенням атропіну

Через 30 хв після введення атропіну холінергічні впливи на діяльність серця зменшилися на 29,76% ($p<0,01$). Симпатична активність після введення атропіну зросла: *Mo* знизилася на 8,34% ($p<0,001$), *AMo* збільшилася на 25,38% ($p<0,01$). Через 30 хв після введення адреналіну спостерігається подальше послаблення вагусних впливів на серцеву діяльність. Порівняно з контролем значення ΔX зменшилося на 42,83% ($p<0,001$). Симпатична регуляція в цей час залишилася без змін: *Mo* була менша порівняно з контролем на 7,85% ($p<0,01$), *AMo* – більша на 21,73% ($p<0,02$). Послаблення парасимпатичних впливів на діяльність серця було найбільшим за III типу погоди. Для уточнення механізмів регуляції додатково обчислювали індекс напруження [1]. Після введення атропіну порівняно з контролем він зріс на 84% ($p<0,02$), через 30 хв після введення адреналіну – на 101,39% ($p<0,001$).

Отже, після введення адреналіну спостерігалося значне напруження регуляторних механізмів за рахунок послаблення парасимпатичних впливів на діяльність серця. Очевидно, що різко виражений дисбаланс у регуляції з боку АНС спричинював смертність серед тварин. Провідна роль у цьому випадку належить зниженню холінергічної регуляції, зростанню напруження регуляторних механізмів.

Висновок. Реактивність адрено- і холінорецепторів залежить від типу погоди у щурів обох статей. Найменша реактивність виявлена в усіх тварин за II типу погоди, найбільша – за III типу у самців і самиць, за I типу погоди – у самиць. Різко виражені коливання тонусу парасимпатичного відділу автономної нервової системи щурів призводять до їхньої загибелі. При блокаді адрено- і холінорецепторів

найбільше чутливі до ушкоджувального впливу адреналіну щури-самці за III типу погоди.

У подальшому проаналізуємо вплив адрено- та холіноблокаторів на показники артеріального тиску та пульсу за різних типів погоди у хворих з патологією серцево-судинної системи.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Баевский Р.М.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с. 2. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринол. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145. 3. *Маркова Е.А.* Показатели состояния перикисного окисления липидов в сердечной мышце взрослых и старых животных при развитии адреналиновой миокардиодистрофии / Е.А. Маркова, И.Р. Мисула // Пробл. старения и долголетия. – 1992. – Т.2, № 1. – С. 14–16. 4. *Милейковский М.Ю.* Влияние метеорологических факторов на риск развития сосудистых заболеваний: возможности профилактики / М.Ю. Милейковский // Практична ангіологія. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 72–74. 5. *Руководство* по составлению медицинских прогнозов погоды к комплексной профилактике метеотропных реакций / Под ред. И.И. Григорьева. – М.: Рос. гос. мед. ун-т, 1993. – 19 с. 6. *Хара М.Р.* Вплив атропіну на холінергічну регуляцію серця некастрованих і кастрованих щурів різної статі / М.Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 1. – С. 149–150. 7. *Чекман И.С.* Биохимическая фармакодинамика / И.С. Чекман. – К. : Здоров'я, 1991. – С. 106. 8. *Influence* of local factors in the relationship between mortality and heat waves: Castile-La Mancha *(1975–2003)* / J. Montero, I. Miron, J. Criado-Álvarez et al. // Sci Total Environ. – 2012. – Vol. 414. – P. 73–80. 9. *Figueiredo E.* Influence of meteorological elements on osteoarthritis pain: a review of the literature / E. Figueiredo, G. Figueiredo, R. Dantas // Rev. Bras. Reumatol. – 2011. – Vol. 51, № 6. – P. 622–628. 10. *Onozuka D.* The influence of temperature and humidity on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Japan / D. Onozuka, M. Hashizume // Sci Total Environ. – 2011. – Vol. 410–411. – P. 119–125. 11. *The impact* of heat islands on mortality in Paris during the August 2003 heat wave / K. Laaidi, A. Zeghnoun, B. Dousset et al.// Environ. Health Perspect. – 2012. – Vol. 120, № 2. – P. 254–259.

Стаття надійшла до редколегії 11.03.13

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ АДРЕНО- И ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ НА ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗВИТИИ АДРЕНАЛИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПОГОДЫ

О.В. ДЕНЕФИЛЬ

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

В опытах, проведенных при I, II и III типах погоды на нелинейных 3,5; 5-месячных крысах (самцах и самках) было показано, что реактивность адрено- и холинорецепторов зависит от типа погоды у крыс обоих полов. Наименьшая реактивность обнаружена у всех животных при II типе погоды, наибольшая – при III типе погоды у самцов и самок, при I типе погоды у самок. Резко выраженные колебания тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы приводят к их гибели. При блокаде адрено- и холинорецепторов наиболее чувствительны к повреждающему воздействию адреналина крысы-самцы при III типе погоды.

Ключевые слова: адреналиновое поражение сердца, погода, крысы.

GENDER-RELATED PECULIARITIES OF THE ADRENERGIC AND CHOLINERGIC RECEPTOR BLOCKERS' EFFECT ON ANIMALS IN PROGRESSIVE ADRENALINE-INDUCED HEART DAMAGE IN DIFFERENT WEATHER TYPES

O. DENEFIL
Ternopil State Medical University by I.Horbachevsky

The article deals with experimental studies of non-linear male and female rats aged 3.5-5 months in I, II, and III types of weather. The objective was to investigate the mechanisms of adrenergic and cholinergic blockers' effect in progressive adrenaline-induced heart damage in different weather types. Controlled ECG were registered in 30 min following anapryline or atropine injection, and 30, 60 and 180 min following adrenaline injections. The cardiac rhythm variability was studied. The percentage deviations of mode indices (Mo), mode amplitude (AMo) and variation ranges (ΔX) compared to absolute control values, were calculated. Adrenaline-induced heart damage was caused by a single intraperitoneal injection of adrenaline solution. Blockage of β-adrenoreceptors was provided with intraperitoneal injection of anapryline solution (1.5 mg/kg). Blockage of M-cholinergic receptors was induced by intramuscular injection of atropine solution (1 mg/kg). The weather type data were taken from daily weather reports by the Ternopil regional meteorological station.

All manipulations and methods of slaughtering animals met the requirements and principles of "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasburg, 1985) adopted by the I National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001).

Adrenaline administration intensified by anapryline action was noted to cause animal death, it depending on gender and weather type. The animal mortality was not found in Type II weather, which is the most typical weather pattern for Ternopil. The rats might have become adapted to it. Death among female rats in Type I weather and male rats in Type III weather was registered in 10–15 min after adrenaline administration, whereas the female rats' death in Type III weather was reported in an hour. All the three animal groups demonstrated considerable deviations in ΔX indices.

The activity of parasympathetic portion of the autonomic nervous system (ANS) in female rats increased by 68% in Type I weather, whereas in male rats it raised by 53% in Type III weather. Hence, a considerable cholinergic influence on the heart was observed to increase before administering adrenaline. Adrenaline injection most probably potentiated anapryline effect, and caused bradycardia aggravation as well as cardiac arrest.

In Type III weather, female rats demonstrated an increase and a subsequent decrease in the effect of parasympathetic portion of the ANS on the cardiac activity. The animal mortality in this group occurred within one hour following adrenaline injection. ΔX index was reduced by 53% over 30 to 60 min period after adrenaline administration. A considerable reduction in the cardiac vagal influence resulted in animal death. Thus, severe increase or decrease in cholinergic mechanisms regulation in rats contributed greatly to pronounced autonomic imbalance and animal mortality.

In blockage of M-cholinergic receptors, death among male rats in Type III weather occurred within 10–15 min after adrenaline injection. According to heart rate autonomic regulation indices, the cardiac vagal influence was revealed to decrease by 30% in 30 min after atropine injection and by 43% in 30 min after adrenaline administration. Pronounced imbalance in the ANS regulation might have caused animal mortality. The reduction in cholinergic regulation is considered to be its main reason.

The obtained findings proved the rats possess higher parasympathetic tone of the ANS. Adrenergic and cholinergic receptors' reactivity varied depending on the weather type. The maximal reactivity was noted in male rats in Type III weather and in female rats in Type I weather, minimal – in all animals in Type II weather.

Key words: adrenal-induced cardiac damage, weather, rats.