

Т. В. Бузика<sup>1</sup>,  
 О. В. Власенко<sup>2</sup>, *д-р мед. наук, доц.*,  
 І. Л. Рокунець<sup>2</sup>, *канд. мед. наук, доц.*,  
 О. В. Довгань<sup>2</sup>, *канд. мед. наук*,  
 А. В. Ваколюк<sup>2</sup>

## ВПЛИВ АТРОПІНУ НА ХРОНОТРОПНУ ФУНКЦІЮ СЕРЦЯ ПІД ЧАС ОПЕРАНТНИХ ЇЖОДОБУВНИХ РУХІВ У ЩУРІВ

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Реакції серцево-судинної системи на фізичні навантаження вивчені досить детально як у людей, так і в експерименті на тваринах. Установлено такі закономірності, як залежність інотропної та хронотропної функції серця від фізичного навантаження [1; 2], брадикардія тренуваності у спокої [3], пряма залежність швидкості відновлення працездатності від рівня тренуваності [4]. Менше уваги приділяється вивченню впливу не силових, а точнісних рухів на регуляцію серцевої діяльності. Описано, що успішність стрільби з пістолета має обернену залежність із частотою серцевих скорочень (ЧСС), що пояснює здатність зберігати психологічну рівновагу [5].

Нами на щурах, які виконують оперантні їжодобувні рухи, встановлено феномен короткочасної (3–4 с) брадикардії під час діставання харчової кульки з годівниці [6]. Методом виявлення експресії гена *c-fos* нами описано активацію нейронів мотиваційних (гіпоталамуса [7], мигдалеподібного тіла [8]) і вегетативних (парасимпатичних) центрів довгастого мозку [6] під час реалізації оперантної їжодобувної поведінки. Було сформульовано робочу гіпотезу, яка

передбачала, що короткочасне зменшення ЧСС є наслідком рефлекторного парасимпатичного впливу на серце.

**Метою** даного дослідження було перевірити робочу гіпотезу шляхом дослідження ЧСС у щурів в умовах вільної поведінки під час реалізації ними оперантних їжодобувних рухів на фоні дії блокатора М-холінорецепторів атропіну.

### Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на 12 статевозрілих щурах-самцях масою 250–320 г лінії Вістар селекції віварію Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України з дотриманням правил біоетики. Тварин утримували в умовах харчової депривації при необмеженому доступі до води, а після 48 год починали процес вироблення оперантного їжодобувного рефлексу. Протягом 10–12 щоденних тренувальних сесій годування здійснювали виключно в оригінальній модифікованій камері Меджиряна [9]. Експериментальна камера, у якій знаходилася годівниця, була оснащена фотоелектронною системою реєстрації наявності харчової кульки у годівниці та рухів пе-

редньої кінцівки тварини. Харчові хлібні кульки подавали у годівницю, а щури через вузьку щілину діставали корм однією з передніх кінцівок. Стійка моторна навичка формувалася на 8-му–9-ту добу тренувань, після чого в умовах кетамінового наркозу (100 мг/кг, внутрішньоочередово) на грудну клітку щура одягали рюкзачок з мініатюрним мікрофоном для реєстрації фонокардіограми (ФКГ). Перед кожним тренувальним сеансом на рюкзачок розміщували бездротовий мобільний передавач параметрів ФКГ [10]. Отримані сигнали були оцифровані та записані на магнітний носій персонального комп'ютера з послідовним аналізом *off-line*.

За даними ФКГ, визначали тривалість серцевих циклів у межах 10 с (5 с до і 5 с після досягнення передньою кінцівкою щура корму в годівниці) та усереднені величини за весь сеанс. За формулою

$$\text{ЧСС} = \frac{1}{\text{тривалість серцевого циклу}}$$

визначали миттєві значення ЧСС, які накопичували і статистично обробляли щодо кожної з 10 с оперантного руху. Для ЧСС роз-

раховували середнє значення (M), похибку середнього (m) та 95 % довірчий інтервал варіацій ( $M \pm 1,96m$ ); вірогідність відмінностей визначали за критерієм Стьюдента.

Перший етап експериментів полягав у реєстрації ЧСС під час їжодобувних рухів у інтактних щурів ( $n=8$ ) із виробленою стійкою моторною навичкою. Для виключення вагусного впливу на хронотропну функцію серця другим етапом експерименту була реєстрація ЧСС під час їжодобувних рухів у цих же щурів на фоні внутрішньоочеревинного введення атропіну сульфату дозою 1,7 мг/кг.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вироблення нового для експериментальної тварини оперантного рефлексу відбувається протягом 10–12 днів шляхом щоденних тренувальних сесій [9], але не всі тварини здатні набути стійкої моторної навички. Так, із 12 інтактних щурів лише 8 за якістю виконання оперантного їжодобувного руху однією робочою кінцівкою було відібрано в експериментальну групу з реєстрації ЧСС. Решта тварин було вибракувано за нездатність сформувавши оперантний рефлекс або за виконання їжодобувного руху язиком.

Результати реєстрації миттєвих значень ЧСС на першому етапі експерименту в інтактних щурів після формування стійкої моторної навички, коли їжодобувний рух робочою кінцівкою закінчився успішним захопленням харчової кульки ( $n=1587$ ), подано на рис. 1.

Середнє значення ЧСС за всі сеанси запису оперантного рефлексу в інтактних щурів становило  $(414,0 \pm 0,8)$  хв<sup>-1</sup>, а під час успішної реалізації їжодобувного руху робочою кінцівкою ЧСС

зменшувалася до рівня  $(344,0 \pm 1,7)$  хв<sup>-1</sup>, що відрізняється від початкового рівня на 20 % і є статистично значущим ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу той факт, що максимум зниження ЧСС відбувається за 1 с до захоплення харчової кульки, а тенденція до зниження ЧСС виникає за 2–3 с, тобто вегетативний «супровід» руху реєструється раніше, ніж сам моторний акт. Захоплення харчової кульки відбувається на фоні відновлення ЧСС, а в цілому зменшення ЧСС триває 3–4 с.

Явище короткочасної брадикардії під час виконання точнісних рухів у експериментальних тварин описано не було. Подібні процеси фіксували у спортсменів, поліціантів під час стрільби [5], коли встановили обернену залежність точності від ЧСС. У зв'язку з тим, що тривалість серцевого циклу людини приблизно порівнювана з 1 с, важко побудувати посекундні графіки ЧСС під час стрільби. Вважають, що покращенню стрільби сприяє затримка дихання. Беручи до уваги, що частота дихання у щурів становить 85 хв<sup>-1</sup> у стані спокою, тривалість дихального циклу дорівнює 0,7 с. Установлена нами короткочасна рухова брадикардія

триває 3–4 с, отже, за цей період відбудеться 5 дихальних циклів, що не можна вважати за тримкою дихання.

Явище рухової брадикардії виникає з чіткою часовою закономірністю на стадії сформованої моторної навички, що свідчить не про гуморальний, а про рефлекторний механізм. Іннервацію, що викликає зменшення ЧСС, як відомо, забезпечує лише блукаючий нерв. Таким чином, описане нами явище короткочасної рухової брадикардії можна пояснити механізмом екстракардіального нервового впливу парасимпатичної нервової системи на хронотропну функцію серця. Для підтвердження цієї гіпотези нами проведена додаткова серія експериментів, у якій змодельовано «вимкнення» дії блукаючого нерва на серце шляхом фармакологічної блокади М-холінорецепторів атропіном. Доза (1,7 мг/кг) взята з розрахунку надійності терапевтичного ефекту, тому що вплив виявляє вже концентрація 0,5 мг/кг, а двоічотирикратне збільшення дози не виявило різниці у впливі на роботу серця щура [11].

Експериментальних щурів на другому етапі дослідження атропінізували, що викликало

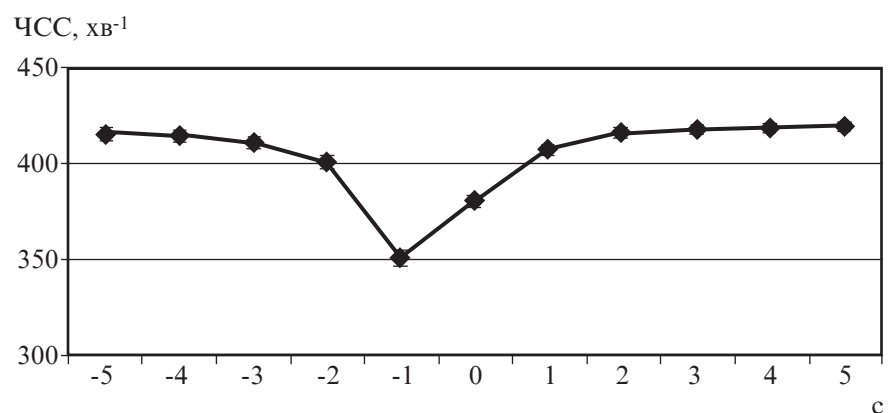


Рис. 1. Динаміка зміни частоти серцевих скорочень у інтактних щурів під час успішної реалізації їжодобувного руху робочою кінцівкою,  $n=8$ . На рис. 1, 2: за віссю абсцис — час, с; «0» — момент їжодобувного руху, коли захоплена харчова кулька в годівниці; за віссю ординат — ЧСС, хв<sup>-1</sup>,  $M \pm m$

суттєві зрушення у вегетативних проявах і поведінковій діяльності. На фоні стану голоду спроби дістати з годівниці харчову кульку і поїдання спричиняли напади блювання, що у частини тварин викликало відмову від оперантного їждобувного рефлексу. Лише половина тварин із значно меншою інтенсивністю підходили до годівниці, робили спроби захоплення харчових кульок і з меншою точністю досягали цілі. Середнє значення ЧСС за період запису в атропінізованих щурів сягало  $(487,0 \pm 10,1) \text{ хв}^{-1}$ , що на 11 % є вищим і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від фонові ЧСС ( $414,0 \pm 0,8 \text{ хв}^{-1}$ ) в інтактних тварин. Отже, атропін викликав блокаду блукаючого нерва на серце, що проявилось тахікардією. Подібні результати передбачувані та загальновідомі [1; 11].

Результати реєстрації миттєвих значень ЧСС на другому етапі експерименту (в атропінізованих щурів), коли їждобувний рух робочою кінцівкою закінчився успішним захопленням харчової кульки ( $n=53$ ), подано на рис. 2.

Порівнюючи зміни ЧСС у інтактних щурів і після дії атропіну (див. рис. 1, 2), можна зробити такий висновок: блокада парасимпатичної дії на серце не впливає на феномен короткочасної рухової брадикардії, він проявляється, триває 3–4 с, максимум зниження ЧСС також припадає на першу секунду до захоплення харчової кульки. Подібних результатів у літературі не описано. Відсутність ефекту блокади парасимпатичної іннервації серця можна спробувати пояснити теоретично сформульованим механізмом реципрокної взаємодії симпатичної та парасимпатичної систем [1]. На рівні довгаского мозку нейрони *nucleus tractus*

ЧСС,  $\text{хв}^{-1}$

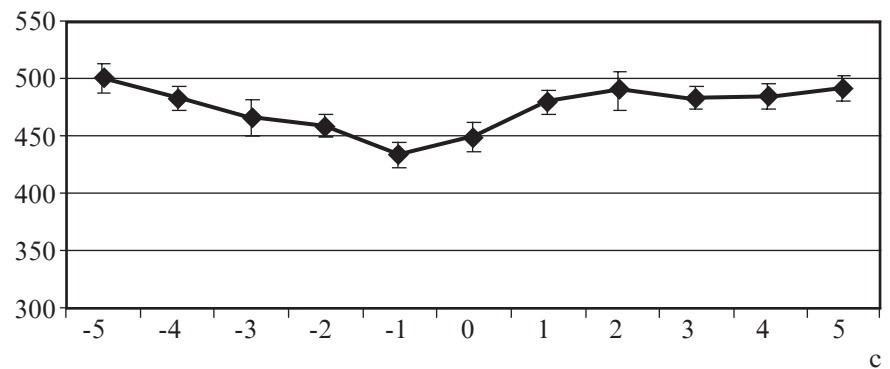


Рис. 2. Динаміка зміни частоти серцевих скорочень у щурів під дією атропіну під час успішної реалізації їждобувного руху робочою кінцівкою,  $n=4$

*solitarius* викликають збудження нейронів *nucleus ambiguus* і *n. vagus* й одночасно гальмують симпатичні центри спинного мозку. Якщо заблокувати атропіном *n. vagus*, то дія симпатичних волокон на серце зберігається, що проявляється тахікардією, рівнем ЧСС, вищим від частоти власної автоматії (яка характерна для повністю денервованого серця). Якщо реципрокна дія *nucleus tractus solitarius* триває, то виникає гальмування симпатичних центрів, припиняється їх збуджувальний вплив, а серце відновлює частоту власної автоматії, тому ЧСС зменшується. Для експериментальної перевірки цієї гіпотези необхідні подальші дослідження з блокадою одночасно і парасимпатичних, і симпатичних рефлекторних впливів.

Нами також проаналізовано ЧСС у атропінізованих щурів під час блювотних рухів-спроб порівняно з ЧСС при виконанні їждобувних рухів. Установлено, що існує тенденція до зменшення ЧСС під час блювотних рухів (до рівня  $(437,0 \pm 9,8) \text{ хв}^{-1}$ ), але ця величина статистично не відрізняється від фонового рівня  $(478,0 \pm 14,4) \text{ хв}^{-1}$  ( $p > 0,05$ ). Отже, суттєве збудження *n. vagus*, що супроводжує і забезпечує блювання, не виявляє знач-

ного впливу на хронотропну функцію серця.

### Висновки

1. За 1–2 с до початку оперантного їждобувного руху у щурів відбувається статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення ЧСС від початкового рівня на 20 % до величини  $(344,0 \pm 1,7) \text{ хв}^{-1}$ , що свідчить про рефлекторний парасимпатичний вплив на хронотропну функцію серця.

2. Фармакологічна блокада дії блукаючого нерва атропіном викликає суттєве збільшення ( $p < 0,05$ ) фонові ЧСС на 11 % до величини  $(487,0 \pm 10,1) \text{ хв}^{-1}$ , але не «виключає» явище короткочасної рухової брадикардії під час виконання щурами їждобувного руху.

3. Збереження явища короткочасної рухової брадикардії на фоні атропінової блокади можна пояснити реципрокним центральним гальмуванням збуджувального впливу симпатичної нервової системи на хронотропну функцію серця. У подальшому для вивчення механізму цього явища необхідне залучення фармакологічних блокаторів симпатичних впливів на діяльність серця.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Klabunde R. E. Cardiovascular physiology concepts / R. E. Klabunde. –

2nd ed. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 243 p.

2. *Нигматуллина Р. Р.* Насосная функция сердца развивающегося организма и ее регуляция при мышечных тренировках : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Р. Р. Нигматуллина. — Казань, 1999. — 40 с.

3. *Абзалов Н. И.* Насосная функция сердца у крыс разного возраста при мышечных тренировках и гипоксии / Н. И. Абзалов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2000. — № 12. — С. 1580–1586.

4. *Павлов С. Н.* Изменения показателей насосной функции сердца у спортсменов-гиревиков во время выполнения соревновательного упражнения / С. Н. Павлов // Молодой ученый. — 2012. — № 2. — С. 85–88.

5. *Relationship between efficiency of pistol shooting and selected physiological parameters of police* / G. Kayihan, G. Ersoz, A. Ozkan, M. Koz

// *Policing: An International Journal of Police Strategies & Management.* — 2013. — Vol. 36, Iss. 4. — P. 819–832.

6. *Активация нейронов в медуллярных центрах автономной нервной системы крыс при реализации ими мотивированных оперантных движений* / О. В. Власенко, Т. В. Бузыка, В. А. Майский [и др.] // *Нейрофизиология.* — 2010. — Т. 42, № 5. — С. 390–404.

7. *Топография Фос-имунореактивных та НАДФН-д-реактивных нейронов в лимбических структурах основы переднего мозга та гипоталамусі при реалізації мотивованих оперантних рухів у щурів* / О. В. Довгань, О. В. Власенко, В. О. Майський [та ін.] // *Нейрофизиология.* — 2009. — Т. 41, № 1. — С. 32–40.

8. *Food-Procuring Stereotype Movements is Accompanied by Changes of c-fos Gene Expression in the Amygdala and Modulation of Heart Rate in Rats* / O. V. Dovgan', O. V. Vlasenko, I. L. Ro-

kunets [et al.] // *International Journal of Physiology and Pathophysiology.* — 2013. — Vol. 4, N 2. — P. 157–170.

9. *Особливості формування параметрів їждобувних рухів щурів в умовах вільної поведінки* / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* — 2010. — Т. 14, № 1. — С. 1–14.

10. *Засіб реєстрації фонокардіограми за допомогою телеметричної системи у щурів за умов вільної поведінки* / Т. В. Бузыка, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // *Досягнення біології та медицини.* — 2010. — № 2. — С. 36–39.

11. *Сергеева О. В.* Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс / О. В. Сергеева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2008. — Т. 145, № 4. — С. 364–367.

УДК 616.12-008.3:615.21:612.76:599.323.45

Т. В. Бузыка, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, О. В. Довгань, А. В. Ваколюк

**ВПЛИВ АТРОПІНУ НА ХРОНОТРОПНУ ФУНКЦІЮ СЕРЦЯ ПІД ЧАС ОПЕРАНТНИХ ЇЖДОБУВНИХ РУХІВ У ЩУРІВ**

За допомогою оригінальної неінвазивної технології реєстрації фонокардіограми визначена частота серцевих скорочень (ЧСС) у щурів. Після вироблення інструментального рефлексу визначена ЧСС під час їждобувного руху з епохою аналізу 10 с. Установлено явище брадикардії тривалістю 3–4 с під час захоплення їжі. Можливий вагусний механізм було виключено шляхом уведення атропіну. При цьому на фоні атропінової тахікардії (ЧСС=480–520 с<sup>-1</sup>) повторно був зареєстрований феномен брадикардії під час реалізації їждобувних рухів. Обговорюється гальмування симпатичної іннервації серця як можливий механізм короткочасного зниження ЧСС на фоні атропінової тахікардії.

**Ключові слова:** частота серцевих скорочень, рухи, атропін, щури.

UDC 616.12-008.3:615.21:612.76:599.323.45

T. V. Buzyka, O. V. Vlasenko, I. L. Rokunets, O. V. Dovgan', A. V. Vakoliuk

**CHRONOTROPIC EFFECT OF ATROPINE ON HEART FUNCTION DURING OPERANT FOOD-PROCURING MOVEMENTS IN RATS**

Heart rate (HR) in freely moving rats was determined by means of original non-invasive phonocardiography registration technology. HR was determined during food-obtaining movement with 10 s epoch of analysis after development of instrumental reflex. Bradycardia phenomenon for 3–4 s during food-procuring movements was established. A supposed vagus mechanism was excluded by introduction of atropine. Bradycardia phenomenon was re-registered during realization of food-obtaining movements at the background of atropine tachycardia (HR=480–520 s<sup>-1</sup>). Inhibition of sympathetic heart innervation as possible mechanism of short-time decrease of HR at the background of atropine tachycardia is discussed.

**Key words:** heart rate, movements, atropine, rats.

*Передплатуйте і читайте журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ  
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

*У випусках журналу:*

**Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті**

**Передплатний індекс 08205**

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї