

## Адрено- и холинореактивность эритроцитов и анализ их сопряженности с показателями сердечного ритма у крыс

Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев, В.О. Ступин, Д.Л. Тёплый

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Астрахань

Контактная информация: д.б.н. Курьянова Евгения Владимировна, fyzevk@rambler.ru

У нелинейных крыс определяли величины  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов ( $\beta$ -АРЭ) и М-холинореактивности эритроцитов (М-ХРЭ) по степени торможения гипосмотического гемолиза в среде инкубации соответственно анаприлином и атропином, параметры варибельности сердечного ритма (ВСР) на аппаратно-программном комплексе «Варикард». Установлены средние значения и диапазоны варьирования  $\beta$ -АРЭ ( $44,2 \pm 1,0$ , от 11 до 84 отн.ед.), М-ХРЭ ( $9,2 \pm 0,4$ , от 1,5 до 18 отн.ед.). С применением метода кластеризации выявлено, что среди нелинейных крыс преобладают особи со средними ( $32,9-50,0$  отн.ед.) и высокими ( $>50$  отн.ед.) величинами  $\beta$ -АРЭ (до 85% численности), но с низкими ( $1,7-7,6$  отн.ед.) и средними ( $7,9-14,2$  отн.ед.) значениями М-ХРЭ (до 75% численности). Крысам с низкой  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ характерна более высокая напряженность сердечного ритма, высокая централизация управления при низкой мощности НФ-волн.  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ интактных крыс слабо коррелируют между собой, образуют разные по силе, но преимущественно слабые связи с показателями ВСР, в большей мере сопряжены с индексом напряжения и мощностью волн спектра ВСР, нежели с частотой сердечного ритма. Факторный анализ  $\beta$ -АРЭ, М-ХРЭ и параметров ВСР выявил 4 информационных фактора, из которых Ф1, Ф3 и Ф4 образованы преимущественно показателями ВСР, а фактор Ф2 – показателями реактивности эритроцитов, особенно  $\beta$ -АРЭ, М-ХРЭ коррелирует с Ф1 и Ф4. Следовательно,  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ могут выступать как факторообразующие показатели при характеристике регуляторных влияний. Определение  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ в комплексе с параметрами ВСР способно значительно дополнить представления об изменении регуляторных влияний на уровне клеточных мембран при организации медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных.

**Ключевые слова:** адрено- и холинореактивность эритроцитов, варибельность сердечного ритма, кластерный анализ, факторный анализ, нелинейные крысы.

### Введение

В последнее время большое внимание ученых и клиницистов привлекает реактивность форменных элементов крови к веществам адренергической, холинергической природы и др. [5, 10, 12, 16-19]. Зрелые эритроциты рассматриваются как весьма удобный объект для изучения регуляторных процессов на клеточном уровне. В процессе дифференцировки эритроциты, несмотря на утрату ядра и цитоплазматических

органелл, сохраняют многие элементы сигнальных каскадов, ионные каналы и ферментные системы, несут на мембранах различные подтипы адрено- и холинорецепторов [3, 9, 18]. Несмотря на достаточно широкое использование методов оценки адрено- и холинореактивности эритроцитов, физиологическая роль адрено- и холинорецепторов форменных элементов крови в полной мере еще не раскрыта [16, 19, 22]. Адрено- и холинореактивность эритроцитов

определяют преимущественно у людей в диагностических целях, но у лабораторных животных эти свойства эритроцитов остаются практически не изученными. Отсутствие экспериментальных данных затрудняет теоретическое осмысление физиологической значимости этих свойств эритроцитов. Неизвестно, насколько изменчивы адрено- и холинореактивность эритроцитов при различных состояниях организма, сопряжены ли они с показателями вариабельности сердечного ритма (ВСР), считающимися, согласно [1, 4], объективными индикаторами активности адренергических и холинергических каналов регуляции на системном уровне.

В связи с этим, **целью** нашего исследования стало определение величин  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов ( $\beta$ -АРЭ), М-холинореактивности эритроцитов (М-ХРЭ), показателей ВСР, анализ их варьирования и возможных взаимосвязей у нелинейных крыс.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 170-ти самцах нелинейных белых крыс массой 220-260 г, полученных из вивария при лаборатории экспериментальной физиологии Астраханского государственного университета. До и в период эксперимента животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды (температура воздуха 24-26°C, относительная влажность 35-40%, освещение в помещениях – искусственное, с фиксированным режимом «день-ночь»), в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой на стандартном рационе (комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный)

ПК-120 ГОСТ 50258-92 производства ООО «Лабораторкорм»). Животные потребляли корм и воду *ad libitum*.

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU of 22 September 2010. Эксперименты проведены в осенне-зимний период.

Забор крови у крыс осуществляли из хвостовой вены [13].  $\beta$ -АРЭ определяли экспресс-методом Стрюк Р.И. и Длусской И.Г. (2003) [17], основанном на оценке степени снижения гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии  $\beta$ -адреноблокатора в среде инкубации. Для этого из одного образца крови готовили контрольную пробу (инкубация эритроцитов в гипотонической среде) и опытную пробу (инкубация эритроцитов в гипотонической среде с блокатором  $\beta$ -адренорецепторов анаприлином), пробы дублировались.

Для определения М-ХРЭ использовали собственную модификацию метода определения  $\beta$ -АРЭ (заявка на патент РФ № 2016137540), суть которой состояла в использовании блокатора М-холинорецепторов – атропина вместо анаприлина. При выборе концентрации атропина учитывались результаты работ [16, 21]. Оптические плотности проб измеряли на спектрофотометре АРЕL DD-303UV при длине волны 540 нм. Величины  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ рассчитывали по формуле:

$$\beta\text{-АРЭ (М-ХРЭ)} = \left(1 - \frac{(E_{оп1} + E_{оп2})}{(E_{к1} + E_{к2})}\right) \times 100\%$$

где  $\beta$ -АРЭ – величина  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов, отн.ед.; М-ХРЭ – величина М-холинореактивности эритроцитов, отн.ед.; Еоп1 и Еоп2 – оптические плотности опытных проб, ед.опт.плотн.; Ек1 и Ек2 – оптические плотности контрольных проб, ед.опт.плотн.

Согласно данной формуле,  $\beta$ -АРЭ (М-ХРЭ) рассчитывается как процент, на который осмотический гемолиз в опытных пробах с  $\beta$ -адреноблокатором (М-холиноблокатором) ниже, чем в контрольных.

Для изучения активности адренергических и холинергических механизмов регуляции на системном уровне применяли методы анализа ВСР [1]. ЭКГ регистрировали у бодрствующих нефиксированных крыс на аппаратно-программном комплексе «Варикард» с использованием миниатюрных электродов-зажимов при местном обезболивании лидокаином [6, 7]. Анализ ВСР выполняли на отрезках из 350-ти R-R-интервалов в программе

«ИСКИМ6» («Рамена», Россия). Рассчитывали частоту сердечного ритма (ЧСР), индекс напряжения (ИН) с учетом ширины класса гистограммы (7,8 мс):  $ИН = (АМо / 2 \times \Delta X \times Мо) \times (50 / 7,8) \times 1000$  [6, 7]. Спектральный анализ ВСР у крыс выполняли в диапазонах: HF (0,9-3,5 Гц), LF (0,32-0,9 Гц), VLF (0,17-0,32 Гц), как было описано ранее [6, 7]. Определяли абсолютные мощности волн (в  $мс^2$ ) и рассчитывали индекс централизации (IC):  $IC = (LF + VLF) / HF$ .

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью t-теста, кластерного, факторного и корреляционного анализа в программе Statistica 10.0. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

В ходе экспериментов  $\beta$ -АРЭ была определена у 170-ти самцов крыс. На основе этих данных был выстроен вариационный ряд с анализом нормальности распределения значений  $\beta$ -АРЭ в выборке (рис. 1). Анализ выявил

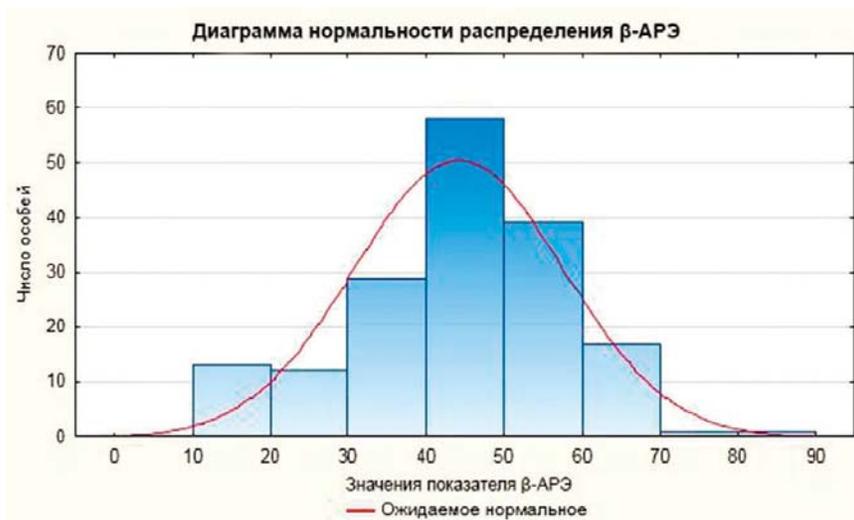


Рис. 1. Распределение значений  $\beta$ -АРЭ в выборке из 170-ти нелинейных крыс и его сопоставление с нормальным распределением (из программы Statistica 10).

широкий диапазон изменчивости значений  $\beta$ -АРЭ от минимальной величины в 11,1 отн.ед. до максимальной, которая составила 84,8 отн.ед. На диаграмме (рис. 1) виден сдвиг вариационного ряда вправо, но в целом он соответствовал нормальному распределению. Центральный класс вариационного ряда включал 34% всех значений  $\beta$ -АРЭ выборки. Среднее значение  $\beta$ -АРЭ для всей выборки равнялось  $44,2 \pm 1,0$  отн.ед. и приходилось на центральный класс вариационного ряда.

У 128-ти особей крыс были зарегистрированы ЭКГ и проведен анализ ВСР, как описано ранее [6, 7]. При проведении стандартных манипуляций, связанных с креплением электродов, животные не подавали признаков болевых ощущений и тревоги, поэтому значения показателей ВСР рассматривались нами как отражающие именно состояние спокойного бодрствования.

Как видно из табл. 1, частота сердечного ритма (ЧСР) у самцов крыс в среднем составила 331 уд./мин, что соответствовало данным др. исследований, в которых также регистрировался сердечный ритм у крыс в состоянии покоя

[6, 7, 14]. Средние величины ИН, мощностей HF-, LF- и VLF-волн соответствовали показателям, свойственным взрослым животным в покое, согласно [6, 7]. IC оказался выше 1 отн.ед., что определялось преобладанием суммарной мощности медленных волн над HF-волнами. Как следует из данных табл. 1, значения всех показателей ВСР широко варьировали около средних величин. Особенно большой была разница между максимальными и минимальными значениями спектральных параметров ВСР.

Учитывая высокую изменчивость  $\beta$ -АРЭ и параметров ВСР, для более глубокого изучения структуры выборки и выяснения возможных зависимостей между этими показателями был выполнен кластерный анализ данных методом k-средних. Основным критерием группировки стала  $\beta$ -АРЭ. В результате кластеризации выборка крыс была разделена на 3 группы (кластера) (табл. 2).

В группу с низкой  $\beta$ -АРЭ вошли животные со значениями показателя от 12,6 до 31,7 отн.ед. К группе со средней  $\beta$ -АРЭ были отнесены крысы с величи-

Таблица 1  
Показатели вариабельности сердечного ритма у самцов нелинейных крыс в состоянии спокойного бодрствования (n=128)

Показатель	Средняя и ошибка средней	Min значение показателя в выборке	Max значение показателя в выборке
ЧСР, уд/мин	$331,0 \pm 3,9$	253	447
ИН, отн. ед.	$31,2 \pm 2,6$	1,8	149,6
HF, мс <sup>2</sup>	$13,6 \pm 1,5$	0,64	100,48
LF, мс <sup>2</sup>	$9,4 \pm 1,1$	0,12	64,64
VLF, мс <sup>2</sup>	$6,2 \pm 0,6$	0,14	27,02
IC, отн.ед.	$1,8 \pm 0,1$	0,07	8,5

Таблица 2

Значения  $\beta$ -АРЭ и параметров ВСР у самцов нелинейных крыс в группах-кластерах, выделенных на основе величины  $\beta$ -АРЭ ( $M \pm m$ )

Группы-кластеры	Животные с низкой $\beta$ -АРЭ (n=15)	Животные со средней $\beta$ -АРЭ (n=58)	Животные с высокой $\beta$ -АРЭ (n=55)
$\beta$ -АРЭ, отн.ед.	21,5 $\pm$ 1,8 <sup>***, ^^</sup>	43,6 $\pm$ 0,6	56,6 $\pm$ 0,6 <sup>***</sup>
min и max значение $\beta$ -АРЭ, отн.ед.	12,6 – 31,7	32,9 – 50,0	50,4 – 67,2
ЧСР, уд./мин	343,3 $\pm$ 17,7	327,9 $\pm$ 5,4	331,0 $\pm$ 6,4
ИН, отн.ед.	38,4 $\pm$ 6,4 <sup>*</sup>	25,4 $\pm$ 2,1	27,6 $\pm$ 2,9
HF, мс <sup>2</sup>	5,2 $\pm$ 0,8 <sup>*</sup> , <sup>^</sup>	11,8 $\pm$ 1,3	13,8 $\pm$ 2,1
LF, мс <sup>2</sup>	6,5 $\pm$ 0,8	8,0 $\pm$ 0,9	8,7 $\pm$ 1,3
VLF, мс <sup>2</sup>	6,6 $\pm$ 1,0	5,5 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 0,7
IC, отн.ед.	2,6 $\pm$ 0,5 <sup>*</sup> , <sup>^^</sup>	1,7 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1

Примечания:

<sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup>, <sup>\*\*\*</sup> – различия достоверны по сравнению с группой со средней  $\beta$ -АРЭ при  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;

<sup>^</sup>, <sup>^^</sup>, <sup>^^^</sup> – различия достоверны по сравнению с группой с высокой  $\beta$ -АРЭ при  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .

нами показателя от 32,9 до 50,0 отн.ед. Группу с высокой  $\beta$ -АРЭ сформировали особи с показателями от 50,4 до 67,2 отн.ед. Самой многочисленной (n=58) оказалась группа-кластер со средними значениями  $\beta$ -АРЭ, что согласуется с нормальностью распределения этого показателя в выборке. Близка к ней по численности (n=55) группа-кластер из крыс с высокой  $\beta$ -АРЭ, а группа-кластер из особей с низкой  $\beta$ -АРЭ была самой малочисленной (n=15). Следовательно, среди нелинейных крыс почти в 88,3% случаев можно обнаружить животных со значениями  $\beta$ -АРЭ в пределах средних и высоких величин и лишь в 11,7% случаев – с низкой  $\beta$ -АРЭ.

Анализ ВСР с учетом проведенной группировки особей по величине  $\beta$ -АРЭ показал (табл. 2), что у животных с низкой  $\beta$ -АРЭ ИН и IC были выше на 51-53% ( $p < 0,05$ ), а мощность HF-волн

– ниже на 55,9% ( $p < 0,05$ ), чем в группе со средней  $\beta$ -АРЭ. Аналогичными, но более выраженными были различия по этим показателям между крысами с низкой и высокой  $\beta$ -АРЭ: по IC – на 73%, по мощности волн HF – на 62,3% ( $p < 0,05$ ). Т.е. у крыс с низкой  $\beta$ -АРЭ зарегистрирована самая низкая мощность HF-волн при наиболее высоких величинах ИН и IC.

Таким образом, диапазон изменчивости  $\beta$ -АРЭ у самцов нелинейных крыс в покое оказался довольно широким, встречались низкие, средние и высокие значениями показателя, но доминировали (более 80%) особи со средними и высокими величинами  $\beta$ -АРЭ. При этом животные с низкой  $\beta$ -АРЭ отличались от крыс со средними и высокими ее значениями большей напряженностью и централизацией управления ритмом сердца в связи с меньшей мощностью HF-волн.

Относительно М-ХРЭ следует отметить, что у людей она определяется довольно редко [16, 19], а у крыс это свойство эритроцитов оставалось неизученным, судя по отсутствию данных в доступной литературе. С применением собственной модификации методики  $\beta$ -АРЭ, как указано выше, нами определены значения М-ХРЭ у 128-ти самцов крыс. На основе этих величин был построен и проанализирован вариационный ряд (рис. 2).

По сравнению с  $\beta$ -АРЭ диапазон изменчивости значений М-ХРЭ оказался значительно уже: минимальная М-ХРЭ составила 1,7 отн.ед., а максимальная – всего 18,4 отн.ед. Вариационный ряд был немного смещен влево, в сторону низких величин, но в целом соответствовал нормальному распределению (рис. 2). Центральные классы вариационного ряда включали 28% и 31% всех значений М-ХРЭ выборки. На границу этих классов приходилось среднее значение М-ХРЭ –  $9,2 \pm 0,4$  отн.ед. Т.е. ве-

личины М-ХРЭ крыс были почти в 5 раз ниже и варьировали в более узких пределах, чем значения  $\beta$ -АРЭ, определенные у тех же животных.

Как и в случае с  $\beta$ -АРЭ, был проведен кластерный анализ выборки крыс по величине М-ХРЭ с одновременной оценкой показателей ВСР в выделенных группах-кластерах. Методом k-средних выборка была разделена на 3 группы-кластера (табл. 3). К группе с низкой М-ХРЭ были отнесены животные с величинами показателя от 1,7 до 7,6 отн.ед., группа со средней М-ХРЭ объединила крыс со значениями показателя от 7,9 до 13,4 отн.ед., а группа с высокой М-ХРЭ – особей с величинами от 14,2 до 18,4 отн.ед. Самой многочисленной ( $n=56$ ) оказалась группа-кластер из животных с низкими значениями М-ХРЭ, а самой малочисленной ( $n=21$ ) – группа из крыс с высокими значениями М-ХРЭ. Т.е. среди обследованных животных в 43,8% случаев встречались особи с низкой М-ХРЭ, а реже всего

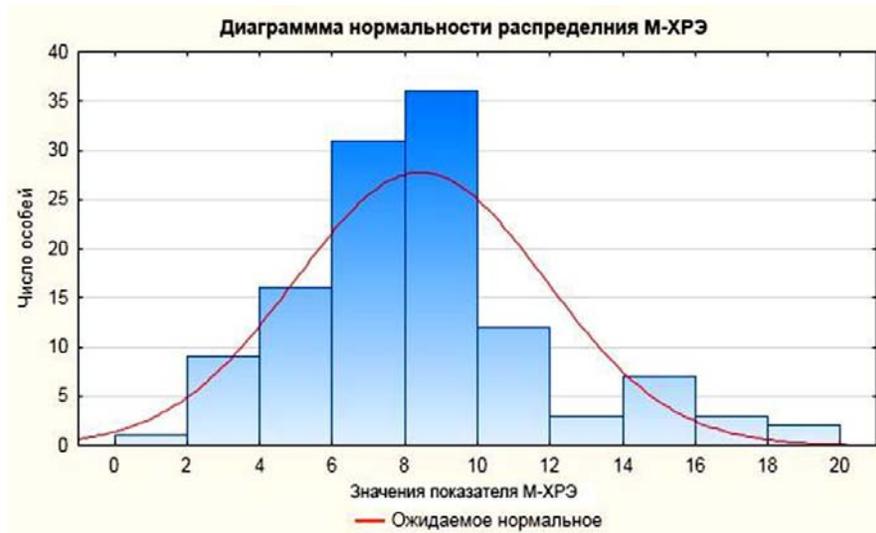


Рис. 2. Распределение значений М-ХРЭ в выборке из 128-ти нелинейных крыс и его сопоставление с нормальным распределением (из программы Statistica 10).

(16,4% случаев) – животные с высокой М-ХРЭ. В целом наибольшее количество (почти 84,4%) значений М-ХРЭ нелинейных крыс находилось в пределах низких и средних величин.

Параметры ВСР у крыс с различной М-ХРЭ в основном не имели особенностей. Но ИН был самым высоким у крыс с низкой М-ХРЭ и превышал значения у животных с высокой М-ХРЭ на 68,3% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таким образом, нами определены величины М-ХРЭ у крыс, показано, что они значительно ниже, а диапазон их варьирования уже, чем величин  $\beta$ -АРЭ. Среди крыс присутствуют особи с низкими, средними и высокими значениями М-ХРЭ, но подавляющее большинство – это животные с низким и средним значениями показателя. Между группами, выделенными на основе М-ХРЭ, различия по параметрам ВСР в основ-

ном не существенны, но у крыс с низкой М-ХРЭ ритм сердца напряженнее, чем у крыс с высокой М-ХРЭ.

Помимо кластерного анализа, для выявления возможных зависимостей между показателями реактивности эритроцитов и ВСР были выполнены корреляционный и факторный анализ данных от 128-ти особей крыс. В таблицы для анализа также были введены значения оптических плотностей проб по определению  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ ( $\beta$ -АРЭ опт.пл. и М-ХРЭ опт.пл.).

Анализ корреляционных связей показал, что  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ между собой сопряжены слабо ( $r = 0,112$ ), следовательно, являются достаточно самостоятельными характеристиками реактивности эритроцитов к регуляторным факторам. Но связь между ними существует через оптические плотности проб по их определению ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ).  $\beta$ -АРЭ,

Таблица 3  
Значения М-ХРЭ и параметров ВСР у самцов нелинейных крыс в группах-кластерах, выделенных на основе величины М-ХРЭ (M $\pm$ m)

Группы	Животные с низкой М-ХРЭ (n=56)	Животные со средней М-ХРЭ (n=52)	Животные с высокой М-ХРЭ (n=21)
М-ХРЭ, отн.ед.	5,7 $\pm$ 0,2***	9,6 $\pm$ 0,2	15,9 $\pm$ 0,4***
min и max значение М-ХРЭ, отн.ед.	1,7 – 7,6	7,9 – 13,4	14,2 – 18,4
ЧСР, уд./мин	329,8 $\pm$ 6,3	326,7 $\pm$ 6,4	328,6 $\pm$ 7,0
ИН, отн.ед.	30,3 $\pm$ 2,6 <sup>^</sup>	24,3 $\pm$ 2,5	18,0 $\pm$ 2,2
HF, мс <sup>2</sup>	10,6 $\pm$ 1,3	12,1 $\pm$ 1,5	15,5 $\pm$ 3,3
LF, мс <sup>2</sup>	6,9 $\pm$ 1,0	10,2 $\pm$ 1,3	9,8 $\pm$ 1,8
VLF, мс <sup>2</sup>	5,4 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 0,8
IC, отн.ед.	1,7 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3

Примечания:

\*\*\* – различия достоверны по сравнению с группой со средней М-ХРЭ при  $p < 0,001$ ;

<sup>^</sup> – различия достоверны по сравнению с группой с высокой М-ХРЭ при  $p < 0,05$ .

М-ХРЭ и оптические плотности их проб весьма слабо сопряжены с ЧСР и в большей степени коррелируют с показателями ВСР. Оптическая плотность проб на определение  $\beta$ -АРЭ и показатель М-ХРЭ образует отрицательную связь с ИН ( $r=-0,21$ ,  $p<0,05$ ). Эта связь говорит о том, что у крыс с высоким ИН выше вероятность обнаружения низкой М-ХРЭ и степени осмотического гемолиза эритроцитов при определении  $\beta$ -АРЭ. Сила корреляций  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ с мощностями волн спектра ВСР близка к статистической значимости, хотя и не достигает ее. Из этих связей наиболее сильными являются корреляции показателей реактивности эритроцитов с мощностью HF-волн (0,133-0,178). В меньшей степени  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ сопряжены с медленными волнами, но оптическая плотность проб по определению  $\beta$ -АРЭ имеет положительную связь с мощностью VLF-волн ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ).

В целом корреляционный анализ выявил довольно слабую сопряженность фоновых характеристик реактивности эритроцитов и показателей ВСР. Вместе с тем результаты анализа говорят, что  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ являются достаточно самостоятельными показателями, образующими разные по силе связи, причем в большей мере – с параметрами ВСР (особенно с ИН и мощностью HF), нежели с ЧСР. В частности, с ИН сильнее сопряжена М-ХРЭ, чем  $\beta$ -АРЭ.

Факторный анализ показателей был выполнен с использованием ортогонального вращения по методу Varimax в программе Statistica 10.0. Выделено 4 фактора, 3 из которых, как было показано ранее [6, 7], образованы преимущественно показателями ВСР. Однако, за счет включения в число переменных  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ, значимость факторов в отражении разнообразия выборки изменилась (табл. 4).

Таблица 4

Матрица факторного анализа показателей реактивности эритроцитов и ВСР нелинейных крыс

Переменные	Факторный анализ			
	Выделенные нагрузки значимы на уровне $p<0,05$			
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
$\beta$ АРЭ, отн.ед.	0,263	-0,749	0,129	0,209
$\beta$ -АРЭ, опт.пл.	0,177	0,646	-0,239	-0,456
М-ХРЭ, отн.ед.	0,327	-0,399	0,257	-0,432
М-ХРЭ, опт.пл.	0,286	-0,786	0,328	-0,164
ЧСР, уд./мин	-0,239	0,106	0,501	-0,662
ИН, отн.ед.	-0,842	-0,116	0,193	-0,108
HF, $мс^2$	0,626	-0,173	-0,520	-0,313
LF, $мс^2$	0,800	0,219	0,135	0,051
VLF, $мс^2$	0,749	0,335	0,333	0,130
IC, отн.ед.	0,106	0,455	0,769	0,219
Общ. дисперсия: 7,443	2,660	2,177	1,526	1,080
Доля общ. дисперсии: 0,745	0,266	0,218	0,153	0,108

Самым значимым по весу факторных нагрузок оказался Ф1, с которым были очень тесно сопряжены ИН и абсолютные мощности волн ВСР. Этот фактор был определен как *фактор симпатопарасимпатических отношений*, согласно [6, 7]. Из показателей реактивности эритроцитов с этим фактором сильнее всего оказалась связанной М-ХРЭ ( $r=0,327$ ).

Вторым по значимости стал фактор, образованный  $\beta$ -АРЭ и оптическими плотностями проб по определению  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ. Ф2 был определен как *фактор реактивности эритроцитов крови к регуляторным влияниям*. Этот новый фактор оттеснил на третью позицию *фактор централизации управления* (Ф3), который в основном формируется ИС. ЧСР как основной факторобразующий показатель вошла лишь в Ф4, хотя при анализе показателей ВСР она обычно образует второй по значимости фактор Ф2 (табл. 4). Помимо ЧСР с Ф4, на границе статистической значимости коррелировала М-ХРЭ и оптическая плотность проб на определение  $\beta$ -АРЭ. Ф4 был определен как *фактор гуморальной регуляции*, с учетом [6, 7].

Таким образом, факторный анализ продемонстрировал весомость показателей реактивности эритроцитов в характеристике регуляторных влияний, а также четко выявил самостоятельность параметров  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ в такой характеристике, поскольку  $\beta$ -АРЭ выступает как основной показатель фактора Ф2, а М-ХРЭ в той или иной мере коррелирует и с Ф4, и с Ф1. Факторный анализ подтвердил, что с показателями сердечного ритма теснее сопряжена М-ХРЭ, нежели  $\beta$ -АРЭ.

## Обсуждение результатов

Переходя к обсуждению, отметим, что факт проявления  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ подтверждает, что  $\beta$ -АР и М-ХР мембран эритроцитов служат не только для механического связывания соответствующих лигандов [3], но и обеспечивают регуляторные влияния на внутриэритроцитарные процессы через сигнальные каскады [8, 9, 15]. Очевидно, эти функции  $\beta$ -АР и М-ХР эритроцитов у человека и животных являются идентичными.

$\beta$ -АРЭ крыс характеризуется довольно широким диапазоном изменчивости (11-85 отн.ед.), согласующимся с данными для людей (6-60 отн.ед.) [10, 17]. Диапазон варьирования М-ХРЭ значительно уже (1,7-18,4 отн.ед.), этот показатель является более стабильным, чем  $\beta$ -АРЭ. Среднее значения  $\beta$ -АРЭ у крыс равно  $44,2 \pm 1,0$  отн.ед., а М-ХРЭ –  $9,2 \pm 0,4$  отн.ед., следовательно, повышенные осмотической стойкости мембран при связывании анаприлина с  $\beta$ -АР эритроцитов выражено почти в 5 раз сильнее, чем при воздействии атропина на М-ХР эритроцитов.

Говоря о возможных механизмах проявления  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ, полагаем, что в основе однонаправленности, но разной выраженности эффектов с АР и ХР на осмотическую стойкость эритроцитов лежат особенности молекулярных механизмов их реализации. Связывание анаприлина с  $\beta$ -АР тормозит фосфорилирование белков и уменьшает прочность связей между элементами цитоскелета [8, 9], в результате жесткость эритроцитарной мембраны снижается, что позволяет ей сохранять целостность и структурную стабильность при растяжении [15]. Связывание атропина с

М-ХР, вероятно, способно через специфические сигнальные пути активировать каскад аденилатциклаза-цАМФ или аллостерически модифицировать элементы др. адренергических сигнальных каскадов [11, 23, 24], что приводит к стабилизации и даже повышению прочности связей между белками цитоскелета мембраны – соответственно, увеличивает ее жесткость. Увеличение жесткости мембраны позволяет эритроцитам противостоять осмотической нагрузке, но в довольно узких пределах, чем обусловлены низкие величины М-ХРЭ.

Применение типологического подхода с кластеризацией выборки выявило, что среди нелинейных крыс встречаются особи с низкими, средними и высокими величинами  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ, что можно было ожидать с учетом генетической неоднородности выборки. При этом более 80% крыс имеют высокие (>50 отн.ед.) и средние (30-50 отн.ед.) значения  $\beta$ -АРЭ. Вероятно, этим можно объяснить тот факт, что средняя величина  $\beta$ -АРЭ крыс заметно превышает величину, считающуюся нормальной для человека, – 20 отн.ед. [10, 17]. По М-ХРЭ соотношение иное: более 80% крыс характеризуются низкими (<7,6 отн.ед.) и средними (7,6-13 отн.ед.) величинами показателя.

Одновременное определение у крыс параметров реактивности эритроцитов и ВСР в сочетании с типологическим подходом к анализу позволило выявить, что для животных с низкой  $\beta$ -АРЭ характерна высокая напряженность сердечного ритма при низкой мощности волн НФ, в отличие от крыс с высокими и средними величинами  $\beta$ -АРЭ. Высокая ригидность ритма сердца считается результатом преобладания симпатоза-

дреналовых влияний [1, 4, 7], поэтому низкие значения  $\beta$ -АРЭ можно рассматривать как проявление десенситизации мембраны эритроцитов к стабильно повышенному уровню катехоламинов. У крыс с низкой М-ХРЭ ритм сердца напряженнее, чем у животных с высокой М-ХРЭ. В этом случае можно предполагать прямую зависимость между низким уровнем холинергических влияний, который определяет высокую ригидность ритма сердца, согласно [1], и слабой реактивностью эритроцитов к веществам, комплементарным М-ХР.

Применение корреляционного и факторного анализа выявило, что  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ интактных животных образуют с показателями ВСР связи слабой и средней силы. Слабая сопряженность показателей довольно характерна для состояния спокойного бодрствования и согласуется с данными др. авторов [1, 2, 7]. Вместе с тем, для каждого из показателей реактивности эритроцитов свойственна собственная структура корреляций с параметрами ВСР, что указывает на их самостоятельность в характеристике регуляторных влияний. Важно отметить, что  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ сильнее коррелируют с ИН и мощностью НФ-волн, отражающими активность нервных каналов регуляции сердца, нежели с ЧСР, которая сильно зависит от гуморальных влияний на водитель ритма сердца [1, 7]. Структура корреляций и факторных нагрузок говорит о большей сопряженности М-ХРЭ, нежели  $\beta$ -АРЭ с показателями ВСР.

Таким образом, в ходе проведенных исследований показана возможность определения реактивности эритроцитов у нелинейных крыс, получены фактические данные, выявлены особенности

величин  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ, изучена их внутригрупповая изменчивость у этих животных. Проведен анализ сопряженности  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ с параметрами ВСР и информационная значимость в характеристике регуляторных влияний на примере лабораторных крыс. Это дает основание считать, что применение методов определения  $\beta$ -АРЭ, М-ХРЭ в комплексе с анализом ВСР в биомедицинских исследованиях на лабораторных животных позволит давать более адекватную оценку изменениям регуляторных механизмов на мембранном и системном уровнях организации, выдвигать новые предположения и делать более обоснованные выводы.

### Выводы

У интактных нелинейных крыс средние значения и диапазоны варьирования  $\beta$ -АРЭ составляют  $44,2 \pm 1,0$  и  $11-84$  отн.ед., М-ХРЭ –  $9,2 \pm 0,4$  и  $1,5-18$  отн.ед. соответственно. Для большинства (почти 80%) нелинейных крыс характерны высокие и средние величины  $\beta$ -АРЭ, низкие и средние величины М-ХРЭ.

Животным с низкой  $\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ свойственна высокая ригидность ритма сердца в отличие от животных с высокими значениями показателей реактивности эритроцитов.

$\beta$ -АРЭ и М-ХРЭ интактных нелинейных крыс слабо коррелируют между собой, образуют разные по силе связи с параметрами ВСР, являясь достаточно самостоятельными характеристиками, которые в большей мере сопряжены с ИН и мощностью HF, нежели с ЧСР.

Факторный анализ продемонстрировал информативную значимость показателей реактивности эритроцитов в характеристике регуляторных влияний,

их способность выступать в качестве факторообразующих показателей, подтвердил, что М-ХРЭ в большей мере, чем  $\beta$ -АРЭ, сопряжена с показателями сердечного ритма.

### Список литературы

1. *Баевский Р.М.* Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 2. – С. 70-82.
2. *Бань А.С., Парамонова Н.А., Загородный Г.М.* Анализ взаимосвязи показателей вариабельности ритма сердца // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 21-24.
3. *Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г.* Структурно-функциональная характеристика мембран эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 334-354.
4. *Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В., Лишневская В.Ю., Чеботарев Н.Д.* Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: 25-летний опыт изучения // Электр. ресурс: мат-лы межд. конф. – 2002. – С. 5-20.
5. *Купреева М.С., Петросян Э.А., Сухихин А.А.* Оценка состояния красной крови при желчном перитоните // Бюллетень Волгоградского науч. центра РАМН. – 2008. – № 2. – С. 49-51.
6. *Курьянова Е.В.* К вопросу о применении спектральных и статистических параметров вариабельности сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – Т. 140, № 6. – С. 30-37.
7. *Курьянова Е.В.* Возрастные, половые и типологические особенности механизмов регуляции сердечного ритма и свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс: автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Астрахань. – 2012. – 45 с.
8. *Курята А.В., Соя Е.В.* Уровень активности  $\beta$ -адренорецепторов, состояние функции эндотелия и мембран эритроцитов у больных старших возрастных групп с сердечной недостаточностью и их изменением под влиянием лечения // Укр. кардіо. ж. – 2004. – № 3. – С. 60-65.
9. *Липунова Е.А., Скоркина М.Ю.* Физиология крови: моногр. исслед. – Белгород: БелГУ. – 2007. – 324 с.
10. *Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В.* Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при

- сердечно-сосудистой патологии // Практическая медицина. – 2013. – Т. 71, № 3. – С. 20-23.
11. **Мацухин Б.Н., Нестерова Л.А.** Аллостерическое влияние атропина и карбахола на активность альфа2-адренорецепторов мембран коры головного мозга крыс // Биологические мембраны. – 2011. – Т. 28, № 5. – С. 382-386.
  12. **Муравьев А.В., Муравьев А.А.** Вне- и внутриклеточные механизмы изменения агрегации эритроцитов // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 4. – С. 108-112.
  13. **Ноздрачев А.Д.** Большой практикум по физиологии человека и животных: уч. пособ. для студ. вузов в 2 т. – М.: Академия. – 2007. – 608 с.
  14. **Сергеева О.В., Алипов Н.Н., Смирнов В.М.** Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2008. – Т. 145, № 4. – С. 364-367.
  15. **Скоркина М.Ю.** Морфофизиологический анализ механизмов регуляции объема клеток крови: автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Астрахань. – 2014. – 40 с.
  16. **Стрельникова А.И., Циркин В.И., Крысова А.В., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л.** М-холинореактивность эритроцитов небеременных и беременных женщин, определяемая по изменению скорости агглютинации эритроцитов под влиянием ацетилхолина // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2012. – Т. 154, № 8. – С. 140-143.
  17. **Стрюк Р.И., Длусская И.Г.** Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. – М.: Медицина. – 2003. – 160 с.
  18. **Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Гусева Е.П.** Адренореактивность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 18, № 2. – С. 63-68.
  19. **Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Попова В.С., Шушканова Е.Г.** Хемореактивность эритроцитов как отражение течения беременности и родов // Вестник уральской мед. акад. науки. – 2015. – № 4. – С. 143-150.
  20. **Bristow M.R.**  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // Circulation. – 2000. – V. 101. – No. 5. – Pp. 558-569.
  21. **Carvalho F.A., Mesquita R., Martins-Silva J., Saldanha C.** Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels // J. Appl. Toxicol. – 2004. – V. 24. – Is. 6. – Pp. 419-427.
  22. **Dalefielda R.R., Oehmea F.W.** The presence of a muscarinic receptor on canine erythrocyte membranes // Gen. Pharmacol.: The Vascular System. – 1999. – V. 32. – Is. 3. – Pp. 341-344.
  23. **Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J.** Basic and Clinical Pharmacology. – McGraw-Hill Companies, Inc. – 2012. – 1245 p.
  24. **Lopes de Almeida J.P., Saldanha C.** Nonneurological Cholinergic System in Human Erythrocytes Biological Role and Clinical Relevance // J. Memb. Biol. – 2010. – V. 234. – Pp. 227-234.

## References

1. **Baevskiy R.M.** Analiz variabelnosti serdechnogo ritma v kosmicheskoy medicine [Analysis of heart rate variability in space medicine]. Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]. 2002. Vol. 28, No. 2. Pp. 70-82. (In Russian).
2. **Ban A.S., Paramonova N.A., Zagorodnyy G.M.** Analiz vzaimosvyazi pokazateley variabelnosti ritma serdca [Analysis of the relationship between heart rate variability indices]. Voen'naya medicina [Military medicine]. 2010. No. 4. Pp. 21-24. (In Russian).
3. **Borovskaya M.K., Kuznecova E.E., Gorohova V.G.** Strukturno-funkcionalnaya karakteristika membran ehritrocita i ee izmenenie pri patologiyah raznogo geneza [Structural and functional characteristics of erythrocyte membranes and its change in pathologies of different genesis]. Byulleten VSNC SO RAMN [Bulletin VSNC of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2010. No. 3. Pp. 334-354. (In Russian).
4. **Korkushko O.V., Shatilo V.B., Pizaruk A.B., Lishnevskaya V.Yu., Chebotarev N.D.** Analiz variabelnosti ritma serdca v klinicheskoy praktike: 25-letniy opyt izucheniya [Heart rate variability analysis in clinical practice: 25 years of experience]. Ehlekt. resurs: mat-ly mezhd. konf. [Electr. resource: materials of the international conference]. 2002. Pp. 5-20. (In Russian).
5. **Kupreeva M.S., Petrosyan E.A., Suhinin A.A.** Ocenka sostoyaniya krasnoy krovi pri zhelchnom peritonite [Assessment of the state of red blood for bile peritonitis]. Byulleten Volgogradskogo nauch. centra RAMN [Bulletin of Volgograd Science Center of Russian Academy of Medical Sciences]. 2008. No. 2. Pp. 49-51. (In Russian).
6. **Kuryanova E.V.** K voprosu o primeneniі spekttralnyh i statisticheskikh parametrov variabelnosti serdechnogo ritma dlya ocenki neyrovege-

- tativnogo sostoyaniya organizma v eksperimente [On the Application of Spectral and Statistical Parameters of Heart Rate Variability to Evaluate the Neurovegetative State of an Organism in an Experiment]. Byulleten SO RAMN [Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2009. Vol. 140, No. 6. Pp. 30-37. (In Russian).
7. **Kuryanova E.V.** Vozrastnye, polovye i tipologicheskie osobennosti mekhanizmov regulyatsii serdechnogo ritma i svobodnoradikalnyh processov u nelineynykh kryss [Age, sexual and typological features of the mechanisms of regulation of the heart rate and free radical processes in nonlinear rats]: avtoref. diss. ... d.b.n. [abstract of the thesis ... Dr.Sci. Biol.]. – Astrakhan. 2012. 45 p. (In Russian).
  8. **Kuryata A.V., Soya E.V.** Uroven aktivnosti  $\beta$ -adrenoreceptorov, sostoyanie funktsii endoteliya i membran eritrotsitov u bolnykh starshih vozrastnykh grupp s serdechnoy nedostatochnostyu i ih izmeneniyem pod vliyaniem lecheniya [Level of  $\beta$ -adrenoreceptor activity, the state of endothelial function and erythrocyte membranes in patients of older age groups with heart failure and their change under the influence of treatment]. Ukr. kardio. zhurnal [Ukrainian J. of Cardiology]. 2004. No. 3. Pp. 60-65. (In Russian).
  9. **Lipunova E.A., Skorkina M.Yu.** Fiziologiya krovi: monogr. issled. [Physiology of blood: monographic study]. – Belgorod: BelGU. 2007. 324 p. (In Russian).
  10. **Malkova M.I., Bulashova O.V., Hazova E.V.** Opredelenie adrenoreaktivnosti organizma po adrenoreceptcii kletochnoy membrany pri serdechno-sosudistoy patologii [Determination of adrenoreactivity of the body by adrenoreceptance of the cell membrane in cardiovascular pathology]. Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]. 2013. Vol. 71, No. 3. Pp. 20-23. (In Russian).
  11. **Manuhin B.N., Nesterova L.A.** Allostericheskoe vliyaniye atropina i karbahola na aktivnost alfa2-adrenoreceptorov membran kory golovnogo mozga kryss [Allosteric effects of atropine and carbachol on the activity of alpha2-adrenergic receptors in rat cerebral cortex membranes]. Biologicheskie membrany [Biological membranes]. 2011. Vol. 28, No. 5. Pp. 382-386. (In Russian).
  12. **Muravev A.V., Muravev A.A.** Vne- i vnutrikletochnye mekhanizmy izmeneniya agregatsii eritrotsitov [Extra- and intracellular mechanisms of erythrocyte aggregation change]. Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]. 2005. Vol. 31, No. 4. Pp. 108-112. (In Russian).
  13. **Nozdrachev A.D.** Bolshoy praktikum po fiziologii cheloveka i zhivotnykh: uch. posob. dlya stud. vuzov v 2 t. [A large workshop on the physiology of man and animals: Textbook allowance for stud. universities in 2 volumes]. – Moscow: Akademiya. 2007. 608 p. (In Russian).
  14. **Sergeeva O.V., Alipov N.N., Smirnov V.M.** Vliyaniye atropina propranolola i atenolola na volnovuyu strukturu kolebaniy ritma serdca u kryss [Influence of atropine, propranolol and atenolol on the wave structure of heart rate fluctuations in rats]. Byulleten eksperimentalnoy biologii i mediciny [Bulletin of Experim. Biology and Medicine]. 2008. Vol. 145, No. 4. Pp. 364-367. (In Russian).
  15. **Skorkina M.Yu.** Morfofiziologicheskiy analiz mekhanizmov regulyatsii obema kletok krovi [Morphological and physiological analysis of the mechanisms regulating the volume of blood cells]: avtoref. diss. ... d.b.n. [abstract of the thesis ... Dr.Sci. Biol.]. – Astrakhan. 2014. 40 p. (In Russian).
  16. **Strelnikova A.I., Cirkin V.I., Krysova A.V., Hlybova S.V., Dmitrieva S.L.** M-holinoreaktivnost eritrotsitov neberemennykh i beremennykh zhen-shchin opredelyaemaya po izmeneniyu skorosti agglutinatsii eritrotsitov pod vliyaniem acetilholina [M-cholinoreactivity of erythrocytes of non-pregnant and pregnant women, determined by the change in the rate of agglutination of erythrocytes under the influence of acetylcholine]. Byull. eksp. boil. i med. [Bulletin of Experim. Biology and Medicine]. 2012. Vol. 154, No. 8. Pp. 140-143. (In Russian).
  17. **Stryuk R.I., Dlusskaya I.G.** Adrenoreaktivnost i serdechno-sosudistaya sistema. [Adrenoreactivity and cardiovascular system]. Moscow: Medicina. 2003. 160 p. (In Russian).
  18. **Tihomirova I.A., Muravev A.V., Guseva E.P.** Adrenoreaktivnost organizma i agregatnye svoystva eritrotsitov v norme i pri patologii [Adrenoreactivity of the organism and aggregate properties of erythrocytes in norm and in pathology]. Regionarnoe krovoobrashchenie i microcirkulatsiya [Regional Hemodynamics and Microcirculation]. 2006. Vol. 18, No. 2. Pp. 63-68. (In Russian).
  19. **Cirkin V.I., Anisimov K.Yu., Hlybova S.V., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Popova V.S., Shushkanova E.G.** Hemoreaktivnost eritrotsitov kak otrazhenie techeniya beremennosti i rodov [Chromoreactivity of erythrocytes as a reflection of the course of pregnancy and childbirth]. Vestnik uralskoy med. akad. nauki [J. of Ural Medical Academic Science]. 2015. No. 4. Pp. 143-150. (In Russian).

20. *Bristow M.R.*  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000. V. 101. No. 5. Pp. 558-569.
21. *Carvalho F.A., Mesquita R., Martins-Silva J., Saldanha C.* Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels. *J. Appl. Toxicol.* 2004. V. 24. Is. 6. Pp. 419-427.
22. *Dalefielda R.R., Oehmea F.W.* The presence of a muscarinic receptor on canine erythrocyte membranes. *Gen. Pharmacol.: The Vascular System*. 1999. V. 32. Is. 3. Pp. 341-344.
23. *Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J.* Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Companies, Inc. 2012. 1245 p.
24. *Lopes de Almeida J.P., Saldanha C.* Nonneuronal Cholinergic System in Human Erythrocytes Biological Role and Clinical Relev. *J. Memb. Biol.* 2010. V. 234. Pp. 227-234.

## Adreno- and cholinoreactivity of erythrocytes and analysis of their conjugation with heart rate in rats

E.V. Kuryanova, A.V. Tryasuchev, V.O. Stupin, D.L. Tepliy

In non-linear rats, the  $\beta$ -adrenoreactivity of erythrocytes ( $\beta$ -ARE) and M-cholinoreactivity of erythrocytes (M-CRE) were determined from the degree of inhibition of hyposmotic hemolysis in the incubation medium, respectively, with anaprilin and atropine, parameters of heart rate variability (HRV) on the hardware-software complex "Varicard". Mean values and ranges of  $\beta$ -ARE variation were established ( $44.2 \pm 1.0$ , from 11 to 84 rel. units), M-CRE ( $9.2 \pm 0.4$ , from 1.5 to 18 rel. units). Using the method of clustering, it was revealed that among non-linear rats, individuals with average (32.9-50.0 rel. units) and high ( $>50$  rel. units) values of  $\beta$ -ARE (up to 85% of the population) predominate, but with low (1.7-7.6 rel. units) and average (7.9-14.2 rel. units) values of M-CRE (up to 75% of the population). Rats with low  $\beta$ -ARE and M-CRE are characterized by a higher heart rate, high centralization of control at low HF-wave power.  $\beta$ -ARE and M-CRE intact rats are weakly correlated, form different strengths, but mainly weak bonds, with HRV parameters, are more closely related to the stress and wave power index of the HRV spectrum than to the frequency of a cardiac rhythm. Factor analysis of  $\beta$ -ARE, M-CRE and HRV parameters revealed 4 information factors, of which F1, F3 and F4 are mainly formed by HRV, and factor F2 – by erythrocyte reactivity, especially  $\beta$ -ARE, M-CRE correlates with F1 and F4. Therefore,  $\beta$ -ARE and M-CRE can act as factor-forming indices in the characterization of regulatory influences. The determination of  $\beta$ -ARE and M-CRE in complex with HRV parameters can significantly supplement the idea of changes in regulatory influences at the level of cell membranes in the organization of biomedical studies using laboratory animals.

**Key words:** adreno- and cholinoreactivity of erythrocytes, heart rate variability, cluster analysis, factor analysis, non-linear rats.