

На правах рукописи

Демина Наталия Леонидовна

**Роль эндогенных модуляторов α - и β –адрено- и
M–холинореактивности в регуляции артериального давления и
патогенезе артериальной гипертензии**

03.00.13-физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Киров-2007

Работа выполнена в лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ кафедры анатомии, физиологии человека и валеологии Вятского государственного гуманитарного университета

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Циркин Виктор Иванович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Тарловская Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

Доктор биологических наук Рощевская Ирина Михайловна

Доктор медицинских наук, профессор Гуляева Светлана Федоровна

Ведущая организация:

Российский университет дружбы народов

Защита состоится «_____» ноября 2007 года в _____ часов на заседании диссертационного совета К208.036.01. при ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д.112, ауд. 230.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кировской государственной медицинской академии по адресу: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 137.

Автореферат разослан _____ октября 2007 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских

наук доцент

Хлыбова Светлана Вячеславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Вопрос о механизмах регуляции АД и формирования артериальной гипертензии (АГ) постоянно находится в центре внимания (Чазов Е.И. и соавт., 2000; Кушаковский М.С., 2002; Шляхто Е.В., 2003; Манухина Е.Б. и соавт., 2005; Марков Х.М., 2005; Постнов Ю. В., 2005; Brodde O. et al., 2006). Однако в рамках этого направления до настоящего времени не рассматривалась роль эндогенных модуляторов α - и β -адрено- и М-холинореактивности. Вместе с тем в литературе выдвинуто предположение о том, что дефицит β -адренергических воздействий на миокард является одной из причин развития АГ, так как при низкой эффективности β -адренергических воздействий на сердце компенсаторно возрастает продукция катехоламинов и это ведет к гипертрофии миокарда (Castellano M., Bohm M., 1997; Красникова Т.Л., Габрусенко С.А., 2000; Чазов Е.И. и соавт., 2000; Rockman H., et al., 2002; Brodde O., et al., 2006). Представление о наличии в организме эндогенных модуляторов хемореактивности, в том числе эндогенных сенсibilизаторов α - и β -АР (ЭСААР и ЭСБАР), эндогенных блокаторов α -АР и β -АР (ЭБААР и ЭББАР), а также эндогенного сенсibilизатора и эндогенного блокатора М-ХР (ЭСМХР, ЭБМХР) было сформулировано на основании изучения влияния различных разведений (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10³, 1:10⁴) сыворотки крови человека на сократительные эффекты адреналина и ацетилхолина в опытах с гладкими мышцами матки, желудка крысы, коронарной артерии свиньи, трахеи коровы, миокардом лягушки и крысы (Циркин В.И. и соавт., 1997, 2002, 2007; Туманова Т.В., 1998; Морозова М.А., 2000; Мальчикова С.В. и соавт., 2003; Трухин А.Н., 2004; Кононова Т.Н., 2004; Куншин А.А., 2006; Сизова Е.Н., Циркин В.И., 2006; Пенкина Ю.А. и соавт., 2007; Хлыбова С.В., 2007). При этом было показано, что β -адреносенсibilизирующая активность сыворотки крови зависит от пола (по сравнению с мужчинами она выше у женщин, особенно при беременности) и наличия соматических заболеваний (она снижается при остром инфаркте миокарда и при бронхиальной астме). М-холиноблокирующая активность, в основном, зависит от наличия заболеваний, в частности, она снижается при бронхиальной астме (Кононова Т.Н., 2004), кислотозависимых заболеваниях желудка (Куншин А.А., 2006) и при остром инфаркте миокарда (Мальчикова С.В. и соавт., 2003). Сведения в отношении α -адреномодулирующей активности сыворотки крови взрослых людей в литературе отсутствуют.

При исследовании хемомодулирующей активности сыворотки крови установлено, что сыворотка способна повышать сократительную активность (СА) гладких мышц матки крысы (Циркин В.И. и соавт., 1997, 2002, 2003, 2006) и желудка крысы (Куншин А.А., 2006), что объясняется наличием в крови эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). Его участие в регуляции АД и патогенезе АГ также не изучалось. Целесообразность же проведения исследований в этом направлении очевидна, так как механизм действия ЭАСМ объясняется авторами ростом Ca^{2+} -проницаемости миоцитов, что по мнению ряда исследователей (Чазов Е.И. и соавт., 2000; Ignarro L. et al., 2002; Постнов Ю. В., 2005), характерно и для АГ.

Цель исследования - изучить роль эндогенных модуляторов α - и β -адренорецепторов и М—холинорецепторов, в том числе сенсibilизаторов (ЭСААР, ЭСБАР) и блокаторов (ЭБААР, ЭББАР, ЭБМХР), а также эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ) в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии.

Задачи исследования.

1. В опытах с изолированным миометрием крысы и сердцем лягушки изучить миоцитстимулирующую, а также β -адрено- и М-холиномодулирующую активность сыворотки венозной крови 40-55-летних женщин и мужчин без артериальной гипертензии и при ее наличии (II и III стадии).

2. Исследовать адренореактивность циркулярных полосок почечной артерии коровы как тест-объекта для оценки α -адреномодулирующей активности сыворотки крови человека.

3. В опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы оценить α -адреномодулирующую и миоцитстимулирующую активность сыворотки крови 40-55-летних женщин и мужчин без артериальной гипертензии и при ее наличии (II и III стадии).

Новизна исследования. Впервые установлено, что сыворотка крови 40-55-летних женщин и мужчин без АГ обладает относительно низкой β -адреносенсibilизирующей (в опытах на сердце лягушки у женщин она проявляется лишь в разведении 1:100), β -адреноблокирующей активностью (в опытах с миометрием крысы у женщин она проявляется в разведении 1:100) и α -адреносенсibilизирующей активностью (отмечено в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы у женщин и мужчин для разведения 1:50). Эти данные, с одной стороны, подтверждают наличие к крови ЭСБАР, ЭББАР, ЭСААР, а с другой, демонстрируют их низкое содержание у женщин и мужчин после 40 лет, что рассматривается как одна из предпосылок формирования АГ.

Впервые показано, что β -адреносенсibilизирующая, β -адреноблокирующая и α -адреносенсibilизирующая активность сыворотки крови у женщин и мужчин с АГ II стадии (ст.) такая же как у женщин и мужчин без АГ (ЭСБАР-активность отмечена в опытах с миокардом лягушки для разведений 1:100, 1:50, а ЭСААР-активность в опытах с циркулярными полосками почечной артерии у женщин и мужчин - для разведения 1:50). Это позволяет заключить, что начальные этапы АГ протекают на фоне низкого содержания ЭСБАР, ЭББАР и ЭСААР.

Впервые установлено, что у женщин и мужчин при АГ III ст. еще в большей степени снижается α - и β -адреносенсibilизирующая активность и одновременно (преимущественно у мужчин) повышается α - и β -адреноблокирующая активность (ЭСБАР-активность у женщин и мужчин не наблюдается в опытах с миометрием и сердцем лягушки, ЭСААР-активность не проявляется в опытах с полосками почечной артерии; ЭББАР-активность у женщин и мужчин в опытах с миометрием крысы отмечена в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000, а ЭБААР-активность у мужчин в опытах с полосками почечной артерии - в разведениях 1:50, 1:100, 1:1000). Это свидетельствует о

том, что при АГ III ст. существенно снижается содержание ЭСБАР и ЭСААР и повышается содержание ЭББАР и ЭБААР. Все это может способствовать прогрессированию тяжести АГ и развитию сердечной недостаточности.

Впервые показано, что при АГ II ст. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови такая же, как у женщин и мужчин без АГ (в опытах с миометрием крыс у женщин ее проявляют разведения 1:50, 1:500; у мужчин – разведения 1:100; 1:500, а в опытах с миокардом сердца - у женщин и мужчин ее проявляет разведение 1:50). Эти данные подтверждают наличие в крови ЭБМХР и демонстрируют, что его содержание на этой стадии АГ такое же, как у людей без АГ. Впервые отмечено, что при АГ III ст. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови у женщин и мужчин снижается (в опытах с миометрием крысы она отмечена в разведении 1:100, а в опытах с миокардом лягушки эта активность не наблюдается).

Установлено, что сыворотка крови женщин и мужчин, независимо от наличия АГ, не влияет на сократимость миокарда и гладких мышц почечной артерии. Однако в опытах с миометрием крысы сыворотка проявляет миостимулирующую активность, при этом, у женщин и мужчин без АГ она обладает слабой ЭАСМ-активностью (у женщин ее проявляет разведение 1:50, у мужчин - разведения 1:50, 1:100). При АГ II ст. ЭАСМ-активность возрастает (у женщин ее проявляют разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000, а у мужчин - 1:50 и 1:500). При АГ III ст. миостимулирующая активность либо снижается, что отмечено у женщин (она проявляется в разведении 1:50), либо, как у мужчин, сохраняется еще достаточно высокой (у них она проявляется в разведениях 1:50 и 1:500). Таким образом, подтверждено представление о наличии в сыворотке крови ЭАСМ и впервые показано, что формирование АГ происходит на фоне низкого содержания ЭАСМ. Однако в процессе развития болезни, в частности на II ст. АГ, содержание ЭАСМ возрастает (это расценивается как механизм компенсации), а на III ст. АГ оно снижается.

В целом, результаты исследования позволяют заключить, что эндогенные модуляторы α - и β - адренореактивности, М-холинореактивности, а также ЭАСМ играют важную роль в регуляции АД и принимают участие в патогенезе АГ.

Научная и практическая значимость работы. Углублено представление о физиологической роли эндогенных модуляторов α - и β - адрено – и М-холинореактивности, в том числе об их участии в регуляции АД. В частности, обоснована гипотеза, согласно которой ЭСБАР и ЭСААР способствуют эффективной активации α и β -АР, а тем самым - поддержанию АД на оптимальном уровне, а дефицит ЭСБАР и ЭСААР может быть одной из причин формирования АГ. Повышение содержания эндогенных блокаторов α -АР и β -АР (ЭБААР и ЭББАР) и снижение содержания ЭБМХР приводит к прогрессированию этой болезни и способствует формированию сердечной недостаточности. Такая точка зрения дает основание по-новому оценить целесообразность использования в клинической практике β -адреноблокаторов. Расширено представление о роли ЭАСМ, в том числе в процессах регуляции

базального тонуса кровеносных сосудов и АД. Выдвинуто представление о том, что низкое содержание в крови ЭАСМ способствует формированию АГ, а избыточное - вызывает прогрессирование АГ. Получены новые сведения о физиологических свойствах миокарда и гладких мышц сосудов и матки.

Результаты исследования могут быть использованы при создании новых методов оценки тяжести и стадий АГ и прогноза развития сердечной недостаточности. Они могут быть полезны при создании алгоритма назначения лекарственных средств, который учитывал бы уровень содержания в крови ЭСБАР, ЭССАР, ЭББАР, ЭБААР и ЭАСМ. Результаты исследования позволяют рекомендовать крупным клиническим центрам оценивать у больных кардиологического профиля содержание в крови ЭСААР и ЭБААР (в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы), а также ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР и ЭАСМ (в опытах с продольными полосками матки небеременных крыс). Результаты работы могут быть использованы в учебном процессе по курсам физиологии, фармакологии и внутренних болезней.

Положения, выносимые на защиту.

1. Сыворотка крови 40-55-летних женщин и мужчин без АГ, а также с АГ II ст. обладает относительно низкой β -адреносенсибилизирующей, α -адреносенсибилизирующей и М-холиноблокирующей активностью. При АГ III ст. снижается β -адреносенсибилизирующая, α -адреносенсибилизирующая и М-холиноблокирующая активность, но возрастает β -адреноблокирующая и α -адреноблокирующая активность. Это означает, что 1) у женщин и мужчин после 40 лет снижено содержание ЭСБАР и ЭСААР; 2) при АГ II ст. содержание ЭСБАР и ЭСААР сохраняется низким; 3) при АГ III ст. существенно снижается содержание ЭСБАР, ЭСААР и одновременно повышается содержание ЭББАР и ЭБААР.

2. Данные о динамике содержания эндогенных модуляторов адренореактивности указывают на участие этих факторов в регуляции АД в условиях нормы вследствие того, что ЭСААР и ЭСБАР способствуют эффективной активации α -АР и β -АР гладких мышц сосудов и кардиомицитов, а ЭББАР и ЭБААР снижают ее. У здоровых людей доминирует содержание эндогенных сенсibilизаторов, что способствует поддержанию АД на адекватном уровне.

3. АГ можно рассматривать как следствие снижения содержания в крови ЭСААР и ЭСБАР и/или повышения содержания ЭББАР и ЭБААР, т.е. как результат снижения эффективности активации α - и β -АР. К формированию и прогрессированию АГ причастен и эндогенный активатор сократимости миоцитов (ЭАСМ), содержание которого снижается после 40 лет и существенно возрастает при АГ II ст.

Внедрение. Результаты исследования используются в учебной и научной деятельности кафедры нормальной физиологии Кировской государственной медицинской академии и кафедры биологии человека и животных Вятского государственного гуманитарного университета.

Апробация работы. Результаты работы доложены на научной сессии Кировского филиала РАЕ (Киров, 2004), на международной конференции «Biological motility: Abstracts of international symposium» (Пушино, 2004), на II симпозиуме с международным участием «Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера» (Сыктывкар, 2004), на научно-практической конференции молодых ученых «Вопросы трансфизиологии и клинической медицины» (Киров, 2007) и на заседании Кировского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (Киров, 2007). Результаты исследования представлены в материалах 19 съезда физиологического общества им. И.П. Павлова (Екатеринбург, 2004), I съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» (Сочи, 2005), международной научной конференции «Актуальные проблемы адаптации организма в норме и патологии» (Ярославль, 2005), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний» (Москва, 2005), международного симпозиума «Центральная нервная система и патология органов кровообращения» (С-Петербург, 2006). По материалам диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК России.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 166 страницах. Она состоит из введения, 4 глав (обзор, методы исследования, результаты исследований, обсуждение), заключения, выводов и списка литературы, включающего 145 работ на русском языке и 143 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 18 рисунками.

Объекты и методы исследования.

Исследована кровь 86 нормотензивных доноров и 120 пациентов с АГ из кардиологического отделения Кировской областной клинической больницы. Обследуемые были в возрасте от 40 до 55 лет. Средний возраст ($M \pm m$, года) нормотензивных женщин ($n=42$) и мужчин ($n=44$) составил соответственно $45,6 \pm 0,8$ и $46,1 \pm 0,3$, с АГ II ст. - $50,1 \pm 0,7$ ($n=34$) и $47,5 \pm 0,7$ ($n=27$), а с АГ III ст. - $53,5 \pm 1,0$ ($n=30$) и $50,2 \pm 0,5$ ($n=29$). Средняя длительность (лет) заболевания АГ у женщин с АГ II и III ст. составила соответственно $7,2 \pm 0,3$ и $10,1 \pm 0,8$, а у мужчин - $5,8 \pm 0,4$ и $8,5 \pm 0,9$. По данным суточного мониторирования, в дневные часы максимальные значения систолического АД (мм рт.ст) у женщин с АГ II и III ст. составили соответственно $145 \pm 3,3$ и $142 \pm 8,3$, а диастолического АД - $97 \pm 3,9$ и $94 \pm 5,8$; у мужчин эти значения составили соответственно $155 \pm 2,0$ и $155 \pm 10,2$ и $100 \pm 3,3$ и $100 \pm 4,7$. Лекарственная терапия (чаще - комбинированная) включала прием β -адреноблокаторов (метопролола-тарtrat, бисопролол, эгилок), блокаторов кальциевой проницаемости (коринфар-ретард, амлодипин), диуретиков (индапамид, гипотиазид) и ингибиторов АПФ (эналаприл, каптоприл). Все исследования выполнены лично автором.

Забор крови (по 5 мл) из локтевой вены в условиях стационара или станции переливания крови проводили в 8-9 ч. утра. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин 15 мин. Сыворотку разводили раствором Рингера или Кребса в

50, 100, 500, 1000 и 10000 раз и исследовали в течение 2-6 часов от момента забора крови.

С учетом известных данных литературы (Rockman H et al., 2002; Brodde O. et al., 2006; Сизова Е.Н., Циркин В.И., 2006), считали возможным для оценки α -адренореактивности сыворотки крови использовать в качестве тест-объекта циркулярные полоски почечной артерии коровы, а для оценки ее β -адреномодулирующей активности - продольные полоски рога матки небеременных крыс и изолированное сердце лягушки, для которых характерна высокая β -адренореактивность (у миометрия - преимущественно β_2 , у миокарда - β_1) и М-холинореактивность.

М-холино-, α - и β -адреномодулирующую и миоцитстимулирующую активность сыворотки крови определяли по методике Циркина В.И. и соавт. (1997, 2004). Использовано 50 изолированных сердец лягушек (*R. ridibunda*), 840 продольных полосок рога матки небеременных крыс (82 самки) и 520 циркулярных полосок почечной артерии 40 коров. Применяли «Миоцитограф» конструкции Гусева А.Г. и Циркина В.И. Тест-объекты помещали в рабочие камеры прибора (объемом 1 мл), перфузируемые шприцевым дозатором со скоростью 0,7 мл/мин раствором Рингера (18-22°C), содержащим (мМ): NaCl - 114,4; KCl - 1,6; CaCl₂ - 1,80; NaHCO₃ - 2,4 (опыты на сердце лягушки), или раствором Кребса (рН - 7,4; 37°C), содержащим (мМ): NaCl - 136, KCl - 4,7, CaCl₂ - 2,52, MgCl₂ - 1,2, KH₂PO₄ - 0,6, NaHCO₃ - 4,7, C₆H₁₂O₆ - 11 (ткани теплокровных). Сокращения сердца вызывали 30-секундной серией электростимулов (1Гц, 5 мс, 15В от электростимулятора типа ЭСЛ-1). Опыт на полосках матки и артерии проводили на фоне их спонтанной или вызванной активности (при длительности каждого этапа экспериментов в пределах 10 минут). Во всех случаях сокращения регистрировали с помощью механотрона 6МХ1С (Москва, МЭЛЗ). Их амплитуду выражали в мН и в процентах к амплитуде сокращений при перфузии солевым раствором (фоновый уровень) или при 1-м тестировании адреналином (ацетилхолином).

Как правило, при оценке хемомодулирующей активности сыворотки крови использовали схему из 8 этапов: солевой раствор (Рингера или Кребса, РР или РК) → адреналин (Адр, 10⁻⁹ - 10⁻⁷ г/мл) или ацетилхолин (АХ, 10⁻⁶ г/мл) → РР или РК → сыворотка (в соответствующем разведении, СК) → СК + Адр (или АХ) → РР или РК → Адр (или АХ) → РР или РК. При оценке α -адреномодулирующей активности сыворотки крови дополнительно использовали схему опытов из 5 этапов: РК → Адр → Адр + СК → Адр → РК. Во всех опытах оценивали также миоцитстимулирующую активность сыворотки по изменению СА тест-объекта под ее влиянием. На каждом тест-объекте, как правило, последовательно исследовали два разведения - вначале - 1:10⁴ или 1:10³, а затем 1:500 или 1:100 или 1:50. При исследовании влияния α -адреноблокатора ницерголина (Н) адреналин использовали в концентрации 10⁻⁶ г/мл, а блокатор - в возрастающих концентрациях. Схема состояла из 12 этапов: РК → Адр → Адр + Н (10⁻¹⁰ г/мл) → Адр → Адр + Н (10⁻⁹ г/мл) → Адр → Адр + Н (10⁻⁸ г/мл) → Адр → Адр + Н (10⁻⁷ г/мл) → Адр → Адр + Н (10⁻⁶

г/мл) → РК. Аналогичную схему (из 14 этапов) применяли при исследовании влияния β-адреноблокаторов обзидана (10^{-10} - 10^{-5} г/мл) и метопролола (10^{-10} - 10^{-5} г/мл) на тонотропный эффект адреналина (10^{-6} г/мл). Опыты по изучению влияния адреналина на тоническую активность полосок проводили по схеме, состоявшей из 11 этапов: раствор Кребса (РК) → адреналин (Адр., 10^{-9} г/мл) → РК → Адр (10^{-8} г/мл) → РК → Адр (10^{-7} г/мл) → РК → Адр (5×10^{-7} г/мл) → РК → Адр (10^{-6} г/мл) → РК.

В работе применяли адреналина гидрохлорид, ацетилхолина хлорид (Россия), метопролола-тарtrat, обзидан (Германия), ницерголин (Польша).

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической (М) и ее ошибки (m). Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$ (Гланц, 1999).

Результаты и обсуждение.

Общая характеристика СА тест-объектов. Исходно продольные полоски рога матки генерировали спонтанные фазные сокращения (рис.1). Адреналин (10^{-9} - 10^{-8} г/мл; рис.1,А) снижал их частоту, амплитуду и суммарную СА (т.е. сумму амплитуд за 10 мин.). Ацетилхолин (10^{-6} г/мл) повышал СА полосок (рис.1,Б).

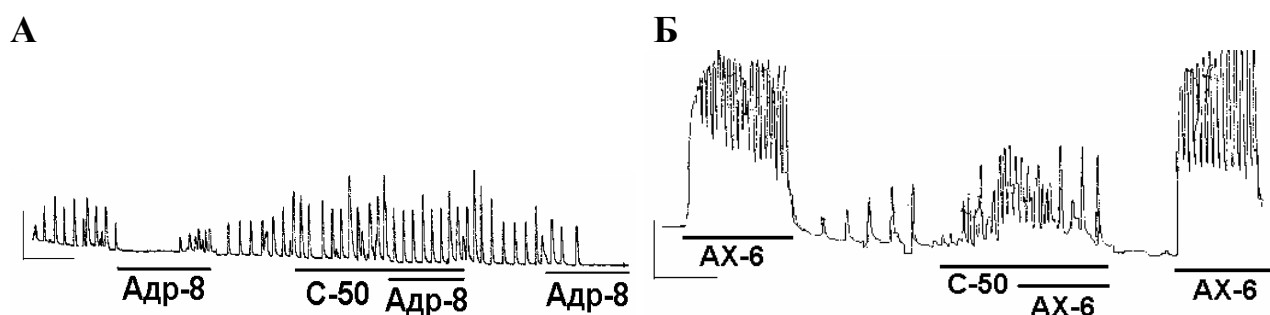
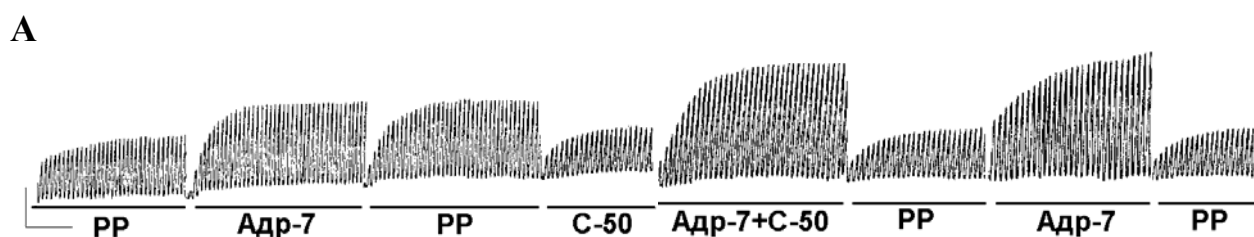


Рис.1. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие β-адреноблокирующую активность сыворотки крови (в разведении 1:50) женщин с АГ III ст. (панель А) и М-холиноблокирующую активность сыворотки крови (1:50) женщин с АГ II ст. (панель Б). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия сыворотки (С-50), адреналина (10^{-8} г/мл; Адр-8) и ацетилхолина (10^{-6} г/мл; АХ-6). Калибровка –10 мН, 10 мин.

Сердце (рис.2) в ответ на 30-секундную серию электростимулов генерировало сокращения, амплитуда которых постепенно возрастала. Адреналин (10^{-7} г/мл) повышал амплитуду вызванных сокращений (рис.2,А), а ацетилхолин (10^{-6} г/мл) снижал ее (рис.2,Б).



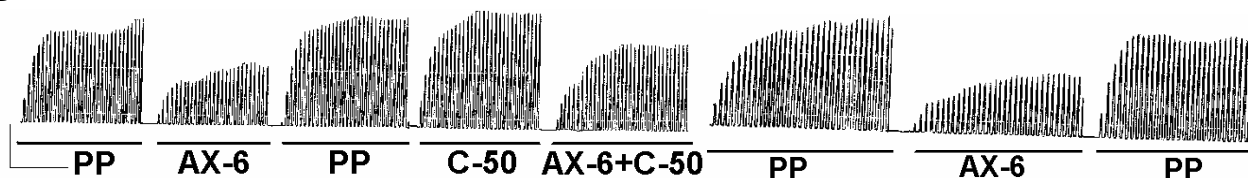
Б

Рис. 2. Механограммы изолированного сердца лягушки, демонстрирующие β -адреносенсибилизирующую активность сыворотки крови (1:50) женщин с АГ II ст. (панель А) и М-холиноблокирующую активность сыворотки крови (1:50) женщин без АГ (панель Б). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия раствора Рингера (РР), сыворотки (С-50), адреналина (10^{-7} г/мл; Адр-7) и ацетилхолина (10^{-6} г/мл; АХ -6). Калибровка –10 мН, 15 с.

Циркулярные полосы почечной артерии (рис.3) имели низкий базальный тонус. Адреналин (10^{-6} г/мл) повышал его (рис.3,А), что обусловлено преимущественно активацией α -АР, так как неселективный блокатор α -АР ницерголин (10^{-10} - 10^{-8} г/мл) существенно снижал его тонотропный эффект (рис.3.Б и 4.А), а β -блокаторы метопролол и обзидан в концентрациях 10^{-10} - 10^{-8} г/мл не влияли на него и лишь в концентрациях 10^{-7} - 10^{-5} г/мл снижали эффект адреналина (рис. 4. Б).

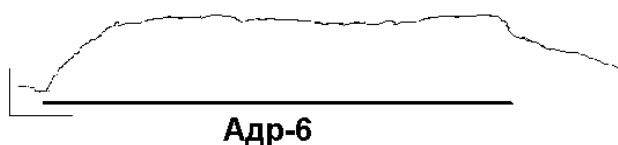
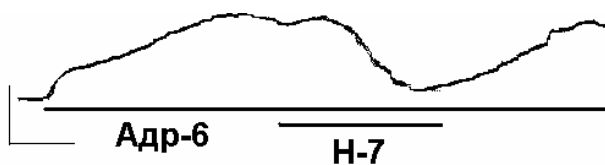
А**Б**

Рис.3. Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы, демонстрирующие устойчивость тонотропного эффекта адреналина (10^{-6} г/мл, Адр-6) при его 60-минутном воздействии (панель А) и α -адреноблокирующую активность ницерголина (10^{-7} г/мл, Н-7; панель Б). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия веществ. Калибровка –10 мН, 10 мин.

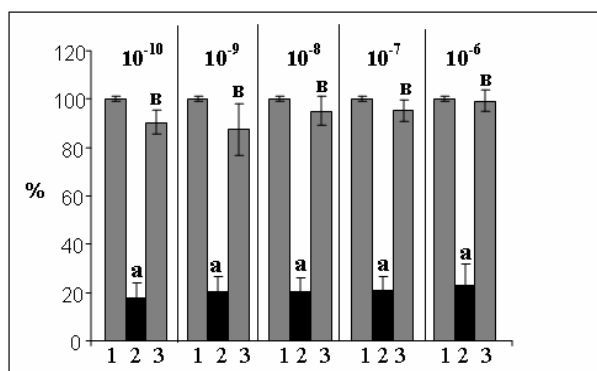
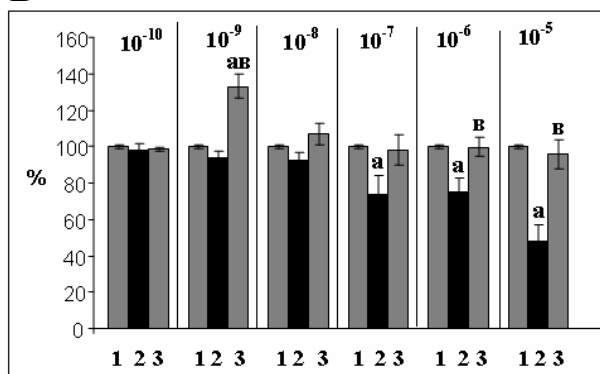
А**Б**

Рис.4. Тонус циркулярных полосок почечной артерии коровы, вызванный адреналином (10^{-6} г/мл) до (1), при воздействии блокатора (2) и после его удаления (3), в % к 1-му тестированию адреналином. Панель А- опыты с ницерголином (10^{-10} - 10^{-6} г/мл), панель Б – опыты с обзиданом (10^{-10} - 10^{-5} г/мл). Символы ^a и ^B - различие с 1-м (^a) или 2-м (^B) этапами эксперимента достоверно ($p < 0,05$).

Эти результаты исследования подтверждают адекватность выбора тест-объектов для оценки β -адрено- и М-холиномодулирующей (полоски рога матки крысы, сердце лягушки) и α -адреномодулирующей (полоски почечной артерии коровы) активности сыворотки крови.

β -Адреномодулирующая активность сыворотки крови. Ранее в опытах с миометрием крысы было показано (Сизова Е.Н., Циркин В.И., 2006), что β -адреносенсibiliзирующую активность (т.е. повышение ингибирующего эффекта адреналина) сыворотка крови у молодых женщин достоверно проявляет в разведении 1:100. По нашим данным, у 40-55 летних женщин без АГ ее не проявляло ни одно из 5 разведений (табл.). В опытах с сердцем лягушки ранее было установлено (Пенкина Ю.А., Циркин В.И., 2007), что сыворотка крови молодых ($31,2 \pm 1,9$ года) женщин проявляет ЭСБАР-активность в разведении 1:500. По нашим данным (табл.), сыворотка крови 40-55-летних женщин без АГ в аналогичных опытах проявляет ее в разведении 1:100. Это означает, что ЭСБАР-активность сыворотки крови у 40-55-летних нормотензивных женщин снижена. Это может уменьшать эффективность β -адренергических влияний на сердце, что в соответствии с известной концепцией (Красникова Т.Л., Габрусенко С.А., 2000; Чазов Е.И. и соавт., 2000; Rockman H et al., 2002), должно способствовать развитию АГ. Этот вывод согласуется с данными литературы (Staessen J. et al., 1997; Сметник В.П., 2002; Кириченко А.Л., 2003) о повышении частоты АГ у женщин после 40 лет.

Ранее в опытах с миометрием крысы было показано (Сизова Е.Н., Циркин В.И., 2006), что сыворотка крови ($1:10$ - $1:10^4$) молодых мужчин не проявляет ЭСБАР-активность. По нашим данным (табл.), у 40-55 летних мужчин без АГ в опытах с миометрием крысы (рис. 5,А) и с сердцем лягушки сыворотка крови также не проявляет ЭСБАР-активность. Это означает, что у мужчин молодого и зрелого возраста содержание ЭСБАР в крови ниже, чем у женщин репродуктивного возраста. В рамках концепции о причастности дефицита β -адренергических влияний на сердце к формированию АГ (Красникова Т.Л., Габрусенко С.А., 2000; Чазов Е.И. и соавт., 2000; Rockman H et al, 2002), эти результаты согласуются с данными о более высокой частоте АГ у молодых мужчин по сравнению с женщинами репродуктивного возраста (Кушаковский М.С., 2002).

При исследовании β -адреномодулирующей активности сыворотки крови пациентов с АГ в опытах с миометрием крысы установлено, что при АГ II ст. сыворотка крови женщин и мужчин не проявляет ЭСБАР-активность, а при АГ III ст. у женщин (рис.1.А, табл.) и у мужчин (рис.5.Б, табл.) она уменьшала эффекты адреналина, т.е. проявляла β -адреноблокирующую активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, и 1:1000. Так, в опытах с 50-кратным разведением сыворотки крови женщин с АГ III ст. суммарная СА при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях адреналином составила соответственно $64,6 \pm 5,8\%$, $105,6 \pm 16,4\%$ и $64,7 \pm 16,4\%$ от фонового уровня. Появление у сыворотки крови способности оказывать ЭББАР-активность у пациентов с АГ III ст. не связано с увеличением дозы принимаемых ими β -адреноблокаторов, хотя наши опыты с

метопрололом указывают на его способность снижать β -адренореактивность миометрия крысы. В опытах на сердце лягушки показано (табл.), что у мужчин с АГ II ст. и III ст. (как и мужчин без АГ) сыворотка крови не влияла на эффекты адреналина, у женщин с АГ II ст. она проявляла ЭСБАР-активность в разведениях 1:50 (рис. 2.А) и 1:100, а у женщин с АГ III ст. не проявляла ее.

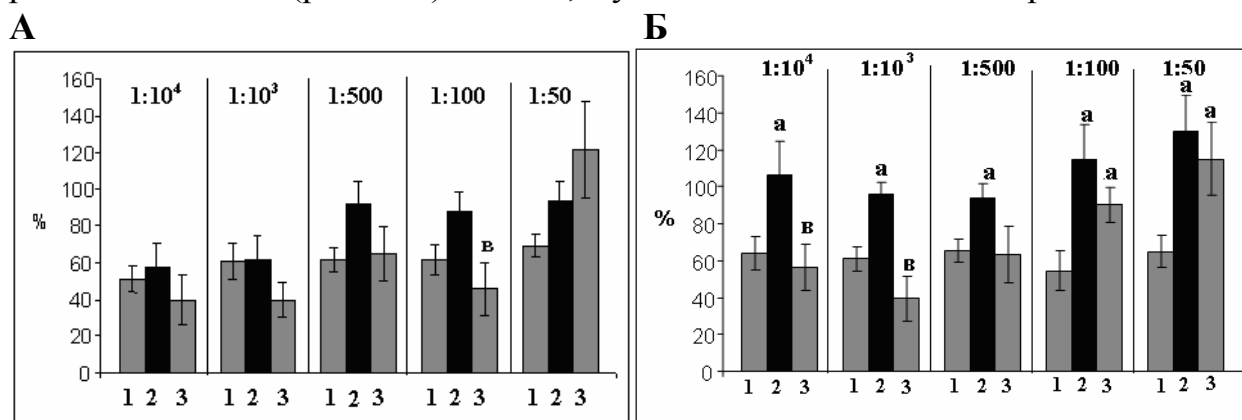


Рис.5. Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки крысы (в % к ее исходному уровню) при воздействии адреналина (10^{-9} или 10^{-8} г/мл) до (1), на фоне воздействия исследуемого разведения (10^4 , ..., 1:50) сыворотки крови (2) и после удаления (3). Панель А- сыворотка крови мужчин без АГ; панель Б - сыворотка крови мужчин с АГ III ст. Символы ^a и ^b - различие с 1-м (^a) или 2-м (^b) тестированиями адреналином достоверно ($p < 0,05$).

В целом, результаты опытов с миометрием крысы и сердцем лягушки позволяют заключить, что у женщин и мужчин при АГ II ст. β -адреносенсибилизирующая активность остается такой же низкой, как у их нормотензивных сверстников, а при АГ III ст. она еще в большей степени снижается при одновременном росте ее β -адреноблокирующей активности (это особенно проявилось в опытах с миометрием крысы). Все это означает, что в первые годы АГ содержание ЭСБАР и ЭББАР не меняется (в том числе не происходит компенсаторного роста содержания ЭСБАР). Однако, с III ст. АГ в крови существенно возрастает содержание ЭББАР. Это, вероятно, вызывает дальнейшее снижение эффективности активации β -АР кардиомиоцитов, что, согласно концепции известных авторов (Красникова Т.Л., Габрусенко С.А., 2000; Чазов Е.И. и соавт., 2000; Rockman H et al., 2002), будет способствовать развитию сердечной недостаточности при АГ.

α -Адреномодулирующая активность сыворотки крови. В опытах на циркулярных полосках артерии коровы показано (рис.6.А и В; табл.), что сыворотка крови нормотензивных 40-55-летних женщин (как и мужчин) проявляет ЭСААР-активность в разведении 1:50, т.е. повышала тонотропный эффект адреналина до $123,7 \pm 10,0\%$ от его первоначальной величины. В нашей лаборатории было показано (Кашин Р.Ю., 2007), что сыворотка крови молодых женщин-доноров ($n=10$) проявляет ЭСААР-активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. Это означает, что после 40 лет у женщин (и, вероятно, у мужчин) снижается содержание ЭСААР, что должно уменьшить эффективность активации α -АР. Это (как и снижение содержания ЭСБАР)

может способствовать формированию АГ. Установлено (табл.), что при АГ II ст. сыворотка крови женщин и мужчин проявляет ЭСААР-активность в разведении 1:50. Следовательно, содержание ЭСААР в сыворотке крови у них остается таким же низким, как у их сверстников без АГ. При АГ III ст. сыворотка крови у женщин и мужчин не усиливала тонотропный эффект адреналина. Более того, у мужчин сыворотка снижала его (рис.6.Б и Г), т.е проявляла α -адреноблокирующую активность в разведениях 1:50, 1:100 и 1:10³ – на их фоне адреналин повышал тонус полосок лишь соответственно до 64,6±12,5%, 77,0±7,1% и 78,8±8,4% от его первоначальной величины.

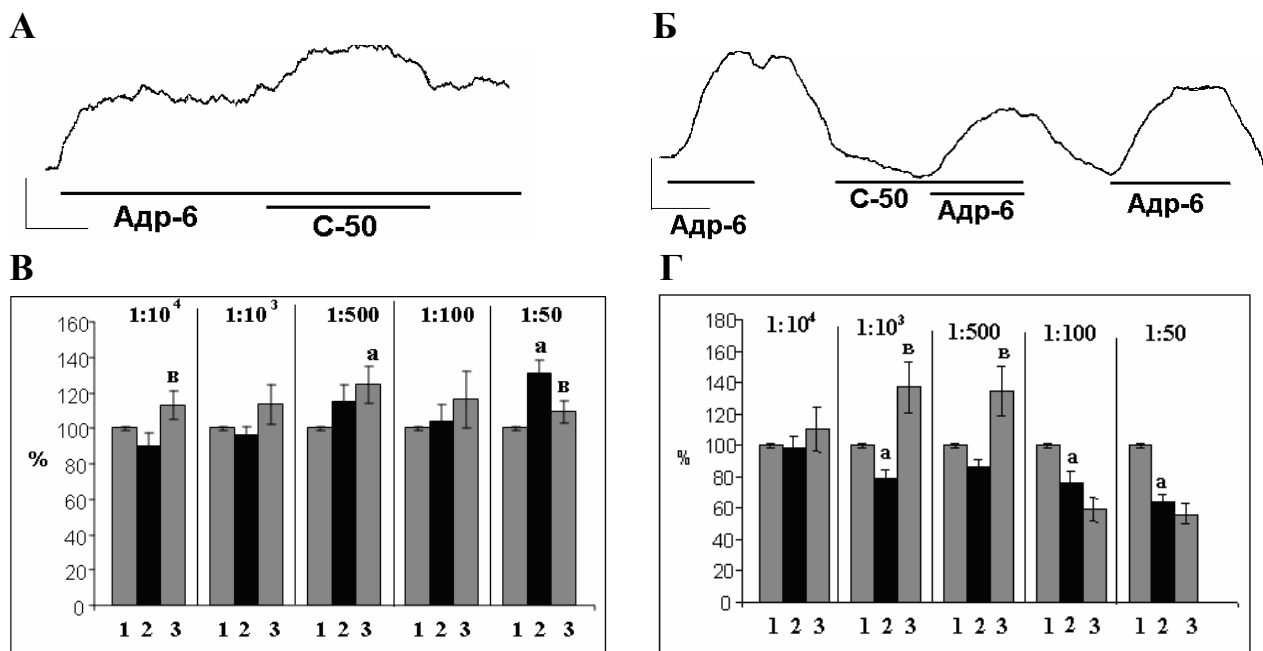


Рис.6. Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы, демонстрирующие α -адреносенсибилизирующую активность сыворотки крови (1:50) мужчин без АГ (панель А) и α -адреноблокирующую активность сыворотки крови (1:50) мужчин с АГ III ст. (панель Б), а также диаграммы (панели В и Г), отражающие тонус полосок, вызванный адреналином до (1), при воздействии разведений (10⁴, ..., 1:50) сыворотки крови (2) и после их удаления (3) (в % к 1-му тестированию адреналином). Панель В - сыворотка крови мужчин без АГ; Панель Г - сыворотка крови мужчин с АГ III ст. Символы ^a и ^b - различие с 1-м (^a) или 2-м (^b) этапами эксперимента достоверны (p<0,05). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия адреналина (Адр-6) и сыворотки крови (С-50). Калибровка –10 мН, 10 мин.

Таким образом, при АГ III ст. происходит дальнейшее снижение содержания ЭСААР с одновременным повышением содержания ЭБААР. Это позволяет утверждать, что формированию АГ (и ее прогрессивному развитию) и сердечной недостаточности способствует не только снижение эффективности активации β -АР, как предполагается в литературе (Красникова Т.Л., Габрусенко С.А., 2000; Rockman H et al.,2002; Leineweber K. et al.,2005; Brodde O. et al.,2006), но и уменьшение эффективности активации α -АР, с участием которых катехоламины поддерживают необходимый уровень вазоконстрикции и, как

считается (Александрова Е.А.,2001; Riemann В. et al.,2003), деятельность сердца.

М-холиномодулирующая активность сыворотки крови. Ранее в опытах с миометрием крыс показано (Сизова Е.Н., Циркин В.И.,2006), что сыворотка крови молодых женщин и мужчин проявляет ЭБМХР-активность в разведении 1:100 и 1:500. В аналогичных опытах нами установлено (рис.1.Б, табл.), что у 40-55-летних женщин без АГ сыворотка крови проявляет ее в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, при АГ II ст. - в разведениях 1:50 и 1:500, а при АГ III ст. – в разведении 1:100 (рис. 7). У мужчин без АГ и при АГ II ст. ЭБМХР-активность проявляли разведения 1:100 и 1:500, а при АГ III ст. - разведение 1:100. Это позволяет заключить, что ЭБМХР-активность сыворотки крови 40-55-летних нормотензивных женщин и мужчин сохраняется такой же, как у лиц молодого возраста, при АГ II ст. она не меняется, а при АГ III ст. снижается. В опытах на сердце лягушки показано (рис. 2.Б; табл.), что сыворотка крови женщин и мужчин без АГ и при АГ II ст. проявляет ЭБМХР-активность лишь в разведении 1:50, а при АГ III ст. она не проявляет ее. Вместе с данными, полученными в опытах с миометрием крысы, это позволяет заключить, что содержание ЭБМХР у женщин и мужчин после 40 лет сохраняется таким же, как и у молодых женщин и мужчин. Это означает, что содержание ЭБМХР не имеет прямого отношения к формированию АГ. В тоже время, при длительном течении АГ, в частности, при АГ III ст. содержание ЭБМХР снижается, что, с одной стороны, должно повышать эффективность М-холинергических воздействий на сердце и тем самым улучшать репарационные процессы в миокарде, а с другой, должно снижать эффективность β -адренергических воздействий на миокард и тем самым - способствовать развитию сердечной недостаточности.

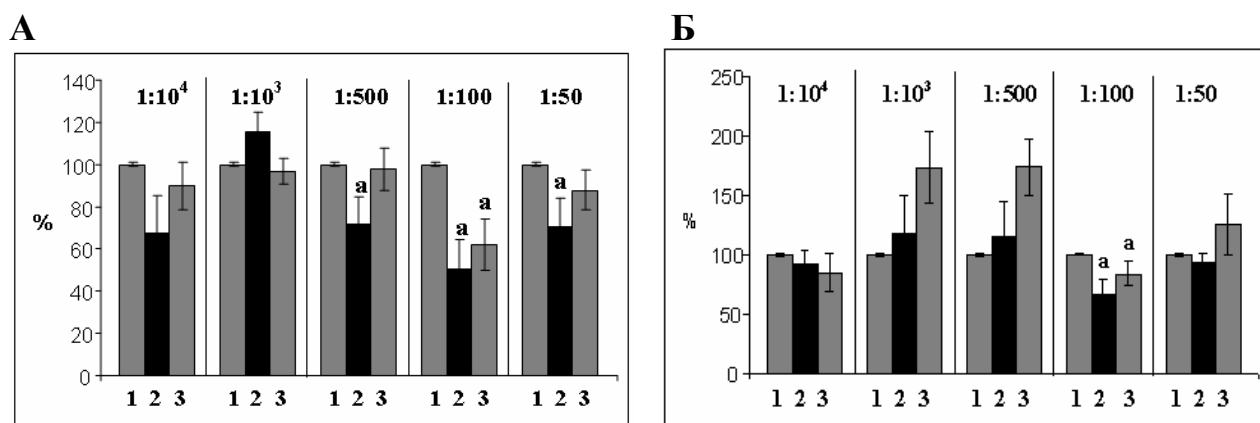


Рис.7. Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки крысы (в % к 1-му тестированию ацетилхолином) при воздействии ацетилхолина (10^{-6} г/мл) до (1), на фоне воздействия исследуемого разведения (10^4 , ..., 1:50) сыворотки крови (2) и после ее удаления (3). Панель А- сыворотка крови женщин без АГ; панель Б – сыворотка крови женщин с АГ III ст. Символы ^а и ^б - различие с 1-м (^а) или 2-м (^б) тестированиями ацетилхолином достоверно ($p < 0,05$).

Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови. Ранее в опытах с миометрием крыс, в которых исследовалась β -адрено- или М-холиномодулирующая активность сыворотки крови, показано (Сизова Е.Н., 2005; Хлыбова С.В., 2007), что у 18-22-летних девушек она проявляет ЭАСМ-активность в разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500, а у молодых мужчин – в разведении 1:10 и 1:50. Согласно нашим данным (рис. 1 и 8; табл.), полученным в аналогичных опытах, сыворотка крови у женщин без АГ проявляла ЭАСМ-активность в разведении 1:50, при АГ II ст. – в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000, а при АГ III ст. - в разведении 1:50.

Так, в опытах по исследованию М-холиномодулирующей активности установлено, что суммарная СА полосок под влиянием 50-, 100-, 500- и 1000-кратных разведений сыворотки крови женщин с АГ II ст. возрастала соответственно до $776,0 \pm 135,2\%$, $370,3 \pm 29,9\%$, $374,6 \pm 19,3\%$ и $201,0 \pm 28,6\%$ от фонового уровня. У мужчин без АГ она проявляла ее в разведениях 1:50 и 1:100, при АГ II ст. - в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, а при АГ III ст. - в разведениях 1:50 и 1:500. В опытах с сердцем лягушки и циркулярными полосками почечной артерии коровы сыворотка крови женщин и мужчин всех трех групп не проявляла ЭАСМ-активность. Эти данные позволяют высказать три положения. 1) после 40 лет у женщин ЭАСМ-активность снижается, а у мужчин остается низкой, как у молодых мужчин; 2) при АГ II ст. у женщин и мужчин она существенно возрастает; это согласуется с данными литературы (Чазов Е.И. и соавт., 2000) о появлении при АГ в крови фактора, увеличивающего вход ионов Ca^{2+} в миоциты сосудов, кардиомиоциты, тромбоциты и нейтрофилы; 3) при АГ III ст. у женщин и (в меньшей степени) мужчин ЭАСМ-активность снижается (как следствие антикоагулянтной терапии?). Повышение содержания ЭАСМ при АГ II ст., объясняемое нами усилением свертывания крови под влиянием катехоламинов, подтверждает наше предположение о том, что рост АД является следствием повышенного (под влиянием катехоламинов) содержания в крови ЭАСМ, усиливающего вход Ca^{2+} в миоциты сосудов и сердца.

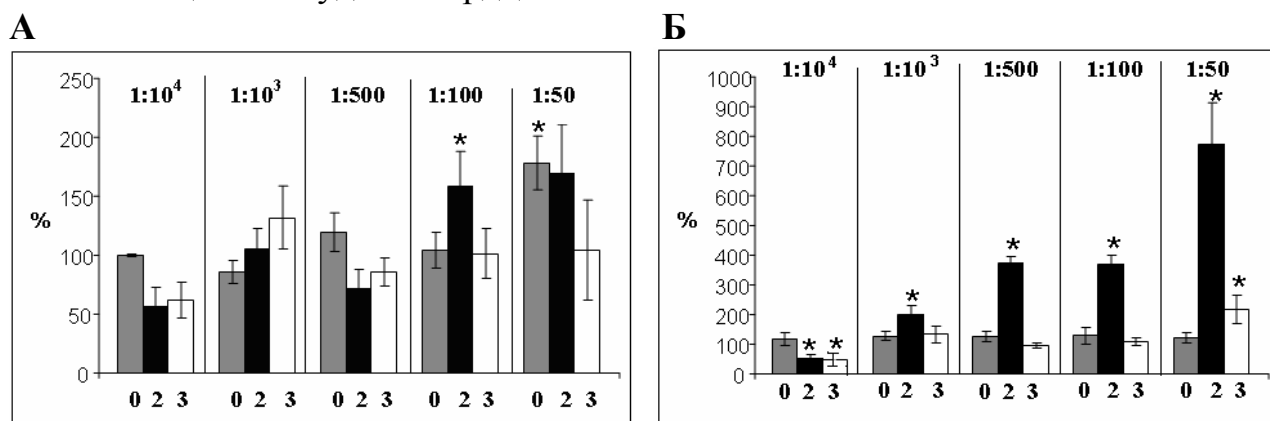


Рис.8. Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки крысы (в % к ее исходному уровню) при воздействии сыворотки крови женщин, в том числе без АГ (0), с АГ II ст. (2), с АГ III ст. (3), наблюдаемая в опытах по изучению β -адреномодулирующей (панель А) и М-холиномодулирующей (панель Б) активности сыворотки крови. Символ * - различие с фоном достоверно ($p < 0,05$).

Табл. Наличие эндогенных модуляторов и ЭАСМ в сыворотке крови при АГ.

Группы	n	Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины (тест-объект - миоэлектрик крысы)						
Без АГ	13	-	-	-	ЭББАР	-
АГ II ст.	14	десен	-	-	-	-
АГ III ст.	12	-	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР
Мужчины (тест-объект - миоэлектрик крысы)						
Без АГ	13	-	-	-	-	-
АГ II ст.	12	десен	-	-	-	-
АГ III ст.	13	десен	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР
Женщины (тест-объект - миокард лягушки)						
Без АГ	10	десен	десен	-	ЭСБАР	-
АГ II ст.	9	-	десен	-	ЭСБАР	ЭСБАР
АГ III ст.	6	десен	десен	-	-	-
Мужчины (тест-объект - миокард лягушки)						
Без АГ	11	-	-	-	-	-
АГ II ст.	9	-	-	-	-	-
АГ III ст.	5	десен	-	-	-	-
Женщины (тест-объект - гладкие мышцы почечной артерии коровы)						
Без АГ	19	-	-	-	-	ЭСААР
АГ II ст.	11	-	ЭСААР	-	-	ЭСААР
АГ III ст.	12	-	-	-	-	-
Мужчины (тест-объект - гладкие мышцы почечной артерии коровы)						
Без АГ	20	-	-	-	-	ЭСААР
АГ II ст.	6	-	-	-	-	ЭСААР
АГ III ст.	11	-	ЭБААР	-	ЭБААР	ЭБААР
Женщины (тест-объект - миоэлектрик крысы)						
Без АГ	13	-	-	ЭБМХР	ЭБМХР	ЭБМХР
АГ II ст.	14	-	-	ЭБМХР	-	ЭБМХР
АГ III ст.	12	-	-	-	ЭБМХР	-
Мужчины (тест-объект - миоэлектрик крысы)						
Без АГ	13	-	-	ЭБМХР	ЭБМХР	-
АГ II ст.	12	-	-	ЭБМХР	ЭБМХР	-
АГ III ст.	13	-	-	-	ЭБМХР	-
Женщины (тест-объект - изолированное сердце лягушки)						
Без АГ	19	-	-	-	-	ЭБМХР
АГ II ст.	11	-	-	-	-	-
АГ III ст.	12	-	-	-	-	-
Мужчины (тест-объект - изолированное сердце лягушки)						
Без АГ	20	-	-	-	-	-
АГ II ст.	6	-	-	-	-	ЭБМХР
АГ III ст.	11	-	-	-	-	-
Женщины (тест-объект - миоэлектрик крысы; исследование β -адреномодулирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	-	ЭАСМ
АГ II ст.	14	↓	-	-	ЭАСМ	-
АГ III ст.	12	↓	-	-	-	-
Мужчины (тест-объект - миоэлектрик крысы; исследование β -адреномодулирующей активности)						

Без АГ	13	-	-	-	ЭАСМ	ЭАСМ
АГ II ст.	12	↓	-	ЭАСМ	ЭАСМ	ЭАСМ
АГ III ст.	13	↓	↓	ЭАСМ	-	-
Женщины (тест-объект - миометрий крысы; исследование М-холинотомизирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	-	-
АГ II ст.	14	↓	ЭАСМ	ЭАСМ	ЭАСМ	ЭАСМ
АГ III ст.	12	↓	-	-	-	ЭАСМ
Мужчины (тест-объект - миометрий крысы; исследование М-холинотомизирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	-	ЭАСМ
АГ II ст.	12	-	↓	-	ЭАСМ	ЭАСМ
АГ III ст.	13	↓	-	-	-	ЭАСМ

Примечания 1. Достоверность наличия фактора указано в соответствии с критерием Стьюдента ($p < 0,05$); 2. Эндogenous модуляторы: ЭСБАР- сенсibilизатор β -АР, ЭББАР-блокатор β -АР, ЭСААР- сенсibilизатор α -АР, ЭБААР-блокатор α -АР, ЭБМХР- блокатор М-ХР; ЭАСМ- эндогенный активатор сократимости миоцитов; десен-десенситизация; ↓-ингибирующий эффект сыворотки.

Наши данные, дополняя гипотезу о наличии в крови системы эндогенных модуляторов хемореактивности, демонстрируют их способность (в частности ЭСБАР, ЭББАР, ЭСААР, ЭБААР и ЭБМХР), а также ЭАСМ участвовать в регуляции АД и в развитии артериальной гипертензии. Это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения роли эндогенных модуляторов α - и β -адрено и М-холинореактивности в условиях нормы и патологии, их природы, а также поиска их аналогов среди используемых в медицине лекарственных средств.

Выводы.

1. При исследовании β -адреномодулирующей активности сыворотки крови в опытах с изолированным миометрием крысы и сердцем лягушки установлено, что у 40-55-летних женщин и мужчин без артериальной гипертензии (АГ), а также при наличии АГ II ст. она проявляет относительно низкую β -адреносенсibilизирующую активность (в разведениях 1:50 и 1:100). При АГ III ст. сыворотка крови утрачивает эту активность и (отмечено в опытах с миометрием крысы) приобретает β -адреноблокирующую активность, которая проявляется в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. Все это указывает на то, что АГ развивается на фоне низкого содержания ЭСБАР, которое по мере прогрессирования заболевания снижается еще в большей степени. При этом содержание ЭББАР существенно возрастает при АГ III ст., что дополнительно уменьшает эффективность активации β -АР кардиомиоцитов и миоцитов сосудов.

2. Адреналин ($0,5-1,0 \times 10^{-6}$ г/мл) дозозависимо и обратимо повышает базальный тонус циркулярных полосок почечной артерии коровы, (это обусловлено активацией преимущественно α -АР), что позволяет использовать

их в качестве тест-объекта для оценки α -адреномодулирующей активности сыворотки крови.

3. При исследовании α -адреномодулирующей активности сыворотки крови в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы установлено, что у 40-55-летних женщин и мужчин без АГ, а также при наличии АГ II ст. она проявляет α -адреносенсибилизирующую активность (в разведении 1:50). При АГ III ст. сыворотка крови утрачивает эту активность и (у мужчин) приобретает α -адреноблокирующую активность (1:50, 1:100, 1:500, 1:1000). Это свидетельствует о наличии в сыворотке крови человека эндогенных модуляторов α -АР (ЭСААР и ЭБААР), а также о том, что АГ развивается на фоне низкого содержания ЭСААР (по мере прогрессирования АГ оно снижается) и сопровождается при АГ III ст. появлением в крови ЭБААР, что еще в большей степени снижает эффективность активации α -АР.

4. При исследовании М-холиномодулирующей активности сыворотки крови в опытах с миометрием крысы и сердцем лягушки установлено, что у 40-55-летних женщин и мужчин без АГ и при АГ II ст. она обладает выраженной М-холиноблокирующей активностью (ее проявляют разведения 1:50, 1:100 и 1:500), а при АГ III ст. эта активность снижается (1:100). Это указывает на наличие в крови человека ЭБМХР, содержание которого снижается при АГ III ст., что также может быть причиной снижения эффективности β -адренергических воздействий на кардиомиоциты.

5. Сыворотка крови женщин и мужчин, независимо от уровня АД, не влияет на сократимость сердца лягушки и гладких мышц почечной артерии коровы, но повышает ее у миометрия крысы. У женщин и мужчин без АГ миоцитстимулирующая активность относительно низкая (1:50, 1:100). Она существенно возрастает при АГ II ст. (1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000) и снижается при АГ III ст. (1:50, 1:500). Это подтверждает наличие в сыворотке крови ЭАСМ и свидетельствует о том, что АГ развивается на фоне низкого содержания ЭАСМ. В процессе развития АГ содержание ЭАСМ существенно возрастает при II ст. (это способствует повышению АД) и вновь уменьшается при АГ III ст.

6. Эндогенные модуляторы α - и β -адрено- и М-холинореактивности (ЭСААР, ЭСБАР, ЭБААР, ЭББАР, ЭБМХР), а также эндогенный активатор сократимости миоцитов (ЭАСМ) участвуют в регуляции АД. В частности, поддержанию АД на оптимальном уровне способствует высокое содержание ЭСААР, ЭСБАР и ЭАСМ и низкое содержание ЭБААР, ЭББАР и ЭБМХР.

7. Эндогенные модуляторы (ЭСААР, ЭСБАР, ЭБААР, ЭББАР, ЭБМХР), а также ЭАСМ причастны к формированию АГ, ее прогрессированию и повышению риска развития сердечной недостаточности. Это связано с тем, что снижение содержания в крови ЭСААР и ЭСБАР, и повышение (особенно на III ст. АГ) содержания ЭБААР и ЭББАР уменьшает эффективность α - и β -адренергических воздействий на миоциты сосудов и кардиомиоциты, что требует повышенной продукции катехоламинов, вызывающих АГ.

Практические рекомендации.

1. Гипотезу о наличии в крови системы эндогенных модуляторов хемореактивности целесообразно использовать как методологическую основу исследований в области физиологии гладких мышц и висцеральных систем, при разработке вопросов физиологии и патологии деятельности основных элементов сердечно-сосудистой системы и создании новых диагностических, профилактических и лечебных технологий в кардиологии.

2. Продольные полоски матки небеременных крыс рекомендуется использовать в качестве тест-объекта при оценке содержания в биологических жидкостях эндогенных модуляторов (ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР) и ЭАСМ, а полоски почечной артерии коровы - для определения содержания ЭСААР и ЭБААР.

3. Оценку ЭСБАР-, ЭББАР-, ЭСААР- и ЭБААР-активности сыворотки крови предлагается использовать для диагностики тяжести и стадий артериальной гипертензии и прогнозирования развития сердечной недостаточности.

Список основных работ по теме диссертации

1. **Снигирева Н.Л. (Демина), Кононова Т.Н. Мальчикова С.В., Тарловская Е.И., Циркин В.И.** Содержание эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия в сыворотке крови мужчин и женщин с гипертонической болезнью//Мат. науч. сессии КФ РАЕ и КОО РАЕН.- Киров, 2004 – С. 126-128.
2. Snigireva N.L., Kononova T.N., Tarlovskaja E.I., Tsirkin V.I., Sizova E.N. The maintenance of endogenic modulators of smooth muscle chemoreactivity in blood serum in patients with arterial hypertension//Biological motility: Abstracts of international symposium. – Pushchino, 2004.- P. 155-156.
3. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Мальчикова С.В., Кононова Т.Н., Снигирева Н.Л. Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови - феноменология, природа и диагностическое значение//Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера: Тезисы докладов II симпозиума.- Сыктывкар, 2004.- С. 96-97.
4. Снигирева Н.Л., Тарловская Е.И., Циркин В.И. Содержание эндогенных модуляторов хемореактивности гладких мышц в сыворотке крови при гипертонической болезни//Там же С. 98-99.
5. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетенев А.Д., Дворянский С.А., Кононова Т.Н., Мальчикова С.В., Морозова М.А., Сазанова М.Л., Снигирева Н.Л., Трухин А.Н., Туманова Т.В., Хлыбова С.В. Эндогенные модуляторы хемореактивности прямого действия и перспективы клинического применения их аналогов//Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова.- 2004.- Т.90, № 8.- С. 286.
6. Снигирева Н.Л., Тарловская Е.И. Роль эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия в регуляции артериального давления //Там же.- С. 260.

7. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Хлыбова С.В., Дворянский С.А., Кононова Т.Н., Куншин А.А., Мальчикова С.В., Сазанова М.Л., Снигирева Н.Л., Трухин А.Н. Роль эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности в регуляции деятельности возбудимых структур //Научн. труды I съезда физиологов СНГ. - М.: Медицина – Здоровье, 2005.- Т.2.- С.54-55.
8. Снигирева Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Снижение М-холиноблокирующей активности сыворотки крови человека при гипертонической болезни //Актуальные проблемы адаптации организма в норме и патологии: Мат. межд. научн. конф.–Ярославль: ЯГПУ, 2005.– С.32.
9. Снигирева Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии//Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний: Тез. докл. всерос. научн-практ. конф.- М.:ГНИИЦ ПМ, 2005.- С.88.
- 10.Циркин В.И., Сизова Е.Н., Кононова Т.Н., Куншин А.А., Мальчикова С.В., Снигирева Н.Л., Помаскина Т.В., Гуляева С.Ф., Тарловская Е.И. Содержание эндогенных модуляторов адрено- и холинореактивности в сыворотке крови при инфаркте миокарда, бронхиальной астме, артериальной гипертензии и хроническом гастрите//Успехи совр. Естествозн. - 2006.- № 1 (33). – С. 83-84.
- 11.Снигирева Н.Л., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови больных с артериальной гипертензией на адренореактивность гладких мышц почечной артерии коровы //Артериальная гипертензия.- 2006.–Т.12. Приложение.- С. 78.
- 12.Трухин А.Н, Снигирева Н.Л., Пенкина Ю. А., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Влияние содержащихся в сыворотке крови человека эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности на инотропные миокардиальные эффекты адреналина и ацетилхолина//Там же, С.84-85.
- 13.Снигирева Н.Л., Тарловская Е.И. Адрено- и М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии//Вопросы трансфизиологии и клинической медицины: Мат. научно-практ. конф. молодых ученых – Киров, КНИИГПК, 2007.- С. 108-110.
14. Пенкина Ю.А., Демина Н.Л., Кашин Р.Ю., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Костяев А.А., Проказова Н.В. Роль эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе артериальной гипертензии//Уральский мед. журнал.- 2007.- №7(35) – С. 88-94.

Список сокращений:

АГ II и III ст.- артериальная гипертензия II и III стадии
 АД- артериальное давление
 α -АР – α -адренорецепторы
 β -АР – β -адренорецепторы
 М-ХР – М-холинорецепторы
 СА – сократительная активность

ЭАСМ – эндогенный активатор сократимости миоцитов
ЭБААР – эндогенный блокатор α -АР
ЭББАР – эндогенный блокатор β -АР
ЭБМХР – эндогенный блокатор М-ХР
ЭСААР – эндогенный сенсibilизатор α -АР
ЭСБАР – эндогенный сенсibilизатор β -АР
ЭСМХР – эндогенный сенсibilизатор М-ХР