

24/02

01

Национальная библиотека РТ  
СЕКТОР ЖУРНАЛОВ

ISSN 0365-9615

108

# БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

**2**  

---

**2014**

ISSN 0365-9615 Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2014.  
CLVII, 2, 133-264.

# БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

2014 Том 157 № 2

ФЕВРАЛЬ

## СОДЕРЖАНИЕ

### Физиология

- Регуляция насосной функции сердца в развивающемся организме в условиях изменения режимов двигательной активности  
*Вафина Э.З., Абзалов Р.А., Абзалов Н.И., Никитин А.С., Гуляков А.А.* ..... 136
- Роль полиморфных локусов HLA-региона rs2647012 и rs805288 в развитии неходжкинских злокачественных лимфом в Западной Сибири  
*Вайнер А.С., Березина О.В., Овчинников В.С., Суровцева М.Н., Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Филипенко М.Л.* ..... 139

### Общая патология и патологическая физиология

- Воздействие непрерывного режима облучения электромагнитными волнами терагерцевого диапазона частот NO на поведенческие реакции белых крыс-самцов в условиях стресса  
*Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Крылова Я.А.* ..... 143
- Динамика изменения физиологических показателей мышечной с различной радиочувствительностью после острого гамма-облучения  
*Алчинова И.Б., Архипова Е.Н., Медведева Ю.С., Черепов А.Б., Карганов М.Ю.* ..... 150
- Эффекты стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов на сердечную деятельность крысы  
*Зефиоров Т.Л., Зиятдинова Н.И., Хисамиева Л.И., Зефиоров А.Л.* ..... 154
- Активность глутатионовой антиоксидантной системы и НАДФН-генерирующих ферментов в сыворотке крови крыс при сахарном диабете 2-го типа и воздействии препаратов, корригирующих уровень мелатонина  
*Агарков А.А., Попова Т.Н., Веревкин А.Н., Матасова Л.В.* ..... 158

### Биофизика и биохимия

- окисленная внеклеточная ДНК снижает продукцию окиси азота эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) в эндотелиальных клетках человека (HUVEC)  
*Костюк С.В., Алексеева А.Ю., Конькова М.С., Глебова К.В., Смирнова Т.Д., Каменева Л.А., Ижевская В.Л., Вейко Н.Н.* ..... 163
- Угнетение коагуляции плазмы крови и агрегации тромбоцитов структурными аналогами хлорамина таурина  
*Мурина М.А., Рощупкин Д.И., Кондрашова К.В., Сергиенко В.И.* ..... 169

## ФИЗИОЛОГИЯ

# РЕГУЛЯЦИЯ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ ОРГАНИЗМЕ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЖИМОВ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Э.З.Вафина, Р.А.Абзалов, Н.И.Абзалов, А.С.Никитин, А.А.Гуляков

*Кафедра теории физической культуры (рук. — докт. биол. наук проф. Р.А.Абзалов) Института физической культуры, спорта и восстановительной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета*

Исследованы показатели насосной функции сердца крыс, подверженных усиленной двигательной активности после предварительной 70-суточной гипокинезии в условиях стимуляции  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов норадреналином и последующей блокады  $\beta$ -адренорецепторов обзиданом и  $\alpha_1$ -адренорецепторов доксазозином. При введении норадреналина ЧСС и минутный объем крови крыс с усиленной двигательной активностью после предварительной гипокинезии был выше, чем у крыс с ограниченной двигательной активностью. Показатели ударного и минутного объема крови у 100-дневных крыс с ограниченной активностью при обзидановой блокаде были меньше, а ЧСС — больше, чем у крыс с усиленной двигательной активностью после предварительной 70-дневной гипокинезии. Изменения ЧСС у крыс с ограниченной двигательной активностью при введении доксазозина были более выражены по сравнению с показателями крыс с усиленной двигательной активностью после предварительной 70-дневной гипокинезии.

**Ключевые слова:** частота сердечных сокращений, ударный объем крови, минутный объем кровообращения, гипокинезия

Особенности регуляции насосной функции сердца в растущем организме в связи с влиянием различных двигательных режимов исследовались в работах ряда авторов [1,5]. Гипокинезия задерживает процесс возрастного развития, а усиленная двигательная активность стимулирует ускоренное развитие насосной функции сердца [2-5].

Целью работы являлось изучение насосной функции сердца, а также механизмов ее регуляции в условиях перехода от гипокинезии к усиленным мышечным тренировкам.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 70- и 100-дневных белых лабораторных крысах: 1-я группа — жи-

вотные, находящиеся в режиме ограниченной двигательной активности (ОДА, гипокинезия); 2-я — крысы при переходе от ОДА на режим усиленной двигательной активности (ОДА-УДА). Для ограничения двигательной активности растущих крысят помещали в пенал-клетки [1]. После предварительной 7-недельной гипокинезии крыс постепенно начали подвергать усиленной двигательной активности. В первый день тренировки крысы плавали 10 мин, затем время плавательной нагрузки увеличивалось: в 1-ю неделю — на 5 мин, во 2-ю и 3-ю — на 10 мин. К концу 3-й недели время одной тренировки достигло 80 мин. Четвертая неделя характеризовалась тренировкой длительностью 90 мин, из них 30 мин с грузом, составляющим 3% от массы тела.

Дифференцированную реограмму регистрировали у наркотизированных уретаном (800 мг/кг внутривенно) крыс при естественном дыхании

Адрес для корреспонденции: elvi1988@rambler.ru. Вафина Э.З.

с помощью реоплетизмографа РПГ-204, разработанного и изготовленного в экспериментально-производственных мастерских АМН России. Фармакологическое воздействие оказывали на фоне введения предыдущего препарата в следующей последовательности: для неселективной стимуляции  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов вводили норадреналин, для неселективной блокады  $\beta$ -адренорецепторов — обзидан, для блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов использовали доксазозина мезилат — антагонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Препараты вводили в бедренную вену через катетер.

Результаты анализировали с использованием программ "Chart", "Claris Works" и "Statistica 6.0 SR". Статистическую обработку полученных данных проводили в соответствии с методами вариационной статистики. Достоверность различий определяли по *t* критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели ЧСС до препаровки при естественном дыхании у 70 и 100-дневных крыс с ОДА сохранялись на повышенном уровне (таблица). ЧСС у 100-дневных крысят, подверженных УДА после предварительной гипокинезии (ОДА-УДА) уменьшилась на 95.8 уд/мин по сравнению с показателями 100-дневных крыс с ОДА ( $p \leq 0.05$ ). У подверженных гипокинезии 70-дневных крыс при введении норадреналина ЧСС увеличилась на 43.9 уд/мин, а у 100-дневных — на 70.3 уд/мин ( $p \leq 0.001$ ). У 100-дневных крыс с ОДА-УДА после введения норадреналина ЧСС увеличилась на 107.9 уд/мин ( $p \leq 0.01$ ). У крыс с ОДА при введении обзидана происходит уменьшение ЧСС: у 70-дневных — на 97.7 уд/мин, у 100-дневных — на 153.1 уд/мин ( $p \leq 0.01$ ). У 100-дневных крыс с ОДА-УДА при введении обзидана ЧСС уменьшалась на 128.2 уд/мин ( $p \leq 0.01$ ). У 70-дневных крыс с ОДА при введении доксазозина ЧСС уменьшилась на 18 уд/мин, а у 100-дневных данная реакция была более выраженной (107.8 уд/мин).

Ударный объем крови (УОК) до препаровки при естественном дыхании у 100-дневных крыс с ОДА-УДА увеличился на 0.123 мл по сравнению с показателями, зарегистрированными у 100-дневных крыс с ОДА ( $p \leq 0.05$ ). У крыс с ОДА при введении норадреналина установлено возрастное увеличение УОК: у 70-дневных — на 0.033 мл, у 100-дневных — на 0.041 мл ( $p \leq 0.05$ ). У 100-дневных крыс с ОДА-УДА при введении норадреналина УОК увеличился на 0.021 мл. Переход от режима ОДА к режиму УДА в 70-дневном возрасте приводит к значительному снижению реакции УОК на введение норадреналина. После введения

Показатели насосной функции сердца крыс, находившихся в режиме ОДА и ОДА-УДА, после введения норадреналина, обзидана и доксазозина (М±m)

Условия регистрации	Возраст крыс													
	70 дней (n=26)						100 дней (n=46)							
	ОДА		ОДА		ОДА		ОДА		ОДА-УДА (n=21)		ОДА-УДА			
ЧСС	УОК	ЧСС	УОК	МОК	ЧСС	УОК	МОК	ЧСС	УОК	МОК	ЧСС	УОК	МОК	
В покое при естественном дыхании (без фармакологических манипуляций)	415.4±4.4	0.152±0.007	56.50±5.60	0.152±0.007	65.50±5.60	400.2±4.6°	0.162±0.009	65.27±8.10	304.4±8.9°	0.285±0.007°	85.52±4.72°	0.285±0.007°	0.285±0.007°	85.52±4.72°
В покое при естественном дыхании после препаровки бедренной вены (без фармакологических манипуляций)	414.8±4.7	0.157±0.001	65.39±5.50	0.155±0.009	61.01±3.73	392.6±6.0°	0.155±0.009	61.01±3.73	301.4±9.2°	0.281±0.005°	86.43±6.01°	0.281±0.005°	0.281±0.005°	86.43±6.01°
Через 5 мин после введения норадреналина	458.7±4.3**	0.190±0.008**	67.28±6.19	0.196±0.008*	89.35±6.07**	462.9±1.2**	0.196±0.008*	89.35±6.07**	409.3±7.9**°	0.302±0.009°	122.06±7.90**°	0.302±0.009°	0.302±0.009°	122.06±7.90**°
Через 10 мин после введения обзидана	361.0±7.1**	0.124±0.008*	46.35±5.56	0.134±0.005*	42.32±9.32*	309.8±4.0°	0.134±0.005*	42.32±9.32*	281.1±4.4°	0.204±0.009**°	57.56±4.41*	0.204±0.009**°	0.204±0.009**°	57.56±4.41*
Через 10 мин после введения доксазозина	379.0±5.3**	0.115±0.005*	43.50±3.27	0.121±0.011*	24.59±2.27*	202.0±9.6°	0.121±0.011*	24.59±2.27*	261.6±5.5°	0.164±0.002**°	42.98±3.38**	0.164±0.002**°	0.164±0.002**°	42.98±3.38**

Примечание.  $p < 0.05$  \*по сравнению с введением предыдущего препарата, \*с исходным показателем, °с показателями 70-дневных крыс, °с показателями 100-дневных крыс.

обзидана у подверженных гипокинезии крыс наблюдалось снижение УОК: у 70-дневных — на 0.066 мл, у 100-дневных — на 0.062 мл. После введения обзидана УОК у 100-дневных крыс с ОДА-УДА уменьшался на 0.098 мл по сравнению с показателями, зарегистрированными при введении норадреналина ( $p \leq 0.05$ ). У 70-дневных крыс с ОДА после введения доксазозина произошло снижение УОК на 0.009 мл, а у 100-дневных — на 0.013 мл. У 100-дневных крыс с ОДА-УДА после введения доксазозина уменьшение УОК составило 0.040 мл ( $p \leq 0.01$ ).

Минутный объем кровообращения (МОК) у 100-дневных крыс с ОДА-УДА был на 20.2 мл/мин больше, чем у 100-дневных крыс с ОДА ( $p \leq 0.05$ ), что согласуется с данными работы [3]. У 100-дневных крыс с ОДА увеличение МОК при введении норадреналина составило 28.3 мл/мин, а у 100-дневных крыс с ОДА-УДА — 35.6 мл/мин ( $p \leq 0.05$ ). При введении обзидана у 70-дневных крыс с ОДА произошло снижение МОК на 20.9 мл/мин, у 100-дневных — на 47 мл/мин ( $p \leq 0.05$ ). У 100-дневных крыс с ОДА-УДА после введения обзидана МОК уменьшился на 64.5 мл/мин ( $p \leq 0.05$ ). При введении доксазозина МОК у 70-дневных крыс с ОДА уменьшился на 2.8 мл/мин, у 100-дневных крыс с ОДА-УДА на 14.5 мл/мин ( $p \leq 0.05$ ).

Таким образом, у 100-дневных крыс при переходе на режим усиленной двигательной активности после предварительной 70-дневной гипокинезии установлено значительное уменьшение

ЧСС, увеличение УОК и МОК по сравнению с показателями крыс с ограниченным двигательным режимом. ЧСС и МОК у крыс, подверженных усиленной двигательной активности после предварительной гипокинезии, при введении норадреналина была выше, чем у крыс с ограниченной активностью. Показатели УОК и МОК у 100-дневных крыс с ограниченной активностью при обзидановой блокаде были меньше, а ЧСС — больше, чем у крыс с усиленной двигательной активностью после предварительного 70-дневной ее ограничения. Изменения ЧСС у крыс с ограниченной двигательной активностью при введении доксазозина были более выражены по сравнению с показателями крыс с усиленной двигательной активностью после предварительной 70-дневной гипокинезии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нигматуллина Р.Р., Абзалов Р.А., Хурамышин И.Г., Абзалов Н.И. // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 86, № 12. С. 1580-1586.
2. Абзалов Р.А. Движение и развивающееся сердце. М., 1985.
3. Абзалов Н.И., Зиятдинова А.И., Абзалов Р.Р. // Бюл. exper. биол. 2006 Т. 142, № 7. С. 16-19.
4. Нигматуллина Р.Р., Абзалов Р.А., Миннибаев Э.Ш. // Бюл. exper. биол. 1999, Т. 127, № 6. С. 638-641.
5. Zimmer H.G., Kolbeck-Ruhmkorff C., Zierhut W. // Cardioscience. 1995. Vol. 6, N 1. P. 47-57.

Получено 01.04.2013

$k_f^{basal}$ , а при  $\tau=25\ 000$  с — к крайне завышенному значению  $k_f=2000 k_f^{basal}$ . При заниженных значениях  $k_f$  возможны периодические решения с постоянными амплитудой и периодом (см. также данные в работе [6]). Для запаздывания  $\tau=120$  с значение  $k_f^*=0.025 k_f^{basal}$  достаточно близко к бифуркационному, при котором затухающие решения с предельной точкой переходят в решения с предельным циклом (бифуркация Андронова—Хопфа); при  $\tau=25\ 000$  с это значение равно  $k_f^*=0.15 k_f^{basal}$ , т.е. с ростом запаздывания периодические колебания наблюдаются при существенно меньшем отклонении константы диссоциации от  $k_f^{basal}$ .

При варьировании параметра  $k_g$  при малом времени запаздывания ( $\tau=120$  с) получены только монотонно возрастающие решения или решения в виде затухающих колебаний. Возрастающие решения, не допускающие возникновения обратной связи p53—Mdm2, получены при значительном завышении параметра  $k_g$ . Этим решениям, в частности, могут соответствовать ситуации чрезмерного неконтролируемого роста уровня p53. При уменьшении  $k_g$  более чем на 2 порядка решение практически не меняется, в результате чего фиксируется уровень p53 (он близок к базальному), препятствующий нежелательному росту Mdm2. При достаточно больших значениях запаздывания  $\tau$  ситуация существенно меняется: константа диссоциации  $k_g$  становится бифуркационным параметром, при котором возникают периодические колебания концентраций белков с постоянным периодом и амплитудой (решение имеет предельный цикл). В частности, при  $\tau\approx 4000$  с бифуркация решения из предельной точки в предельный цикл происходит при  $k_g=10 k_g^{basal}$ , при  $\tau=25\ 000$  с — при  $k_g\approx 7.3 k_g^{basal}$ .

Таким образом, в рамках принятой модели при отклонении только одного из параметров сис-

темы от базального значения могут возникать следующие ситуации: 1) значительное накопление p53 при низком уровне его ингибитора Mdm2; 2) значительное накопление Mdm2, приводящее к снижению уровня p53; 3) периодические колебания уровня концентраций; 4) быстрое затухание колебаний концентраций белков с выходом на постоянные стационарные значения, близкие к базальным. Периодические колебания концентраций p53 и Mdm2 относительно близких к базальным постоянных значений обычно рассматриваются как благоприятная реакция системы на стрессовые ситуации. Вместе с тем расчеты показывают, что эти колебания могут иметь и негативные последствия, поскольку при больших значениях  $\tau$  периодический возврат к базальным условиям может быть кратковременным, чередующимся с существенным и более продолжительным отклонением системы от базального состояния. Полученные данные не вступают в противоречие с известными представлениями о моделируемом явлении и позволяют сделать вывод об адекватности рассмотренной математической модели.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронаева О.Ф., Шокин Ю.И. // Вычислительные технологии. 2012. Т. 17, № 4. С. 29-55.
2. Воронаева О.Ф., Шокин Ю.И. // Вычислительные технологии. 2012. Т. 17, № 6. С. 47-63.
3. Патент РФ 2477724. Ингибиторы взаимодействия между Mdm2 и p53 / В.С.Понселе, С.Кула, П.А.Сторк, Б.Схунтьес // Бюл. № 8. 20.03.2013.
4. Lane D., Levine A. // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010. Vol. 2, N 12. doi:10.1101/cshperspect.a000893.
5. Schon O., Friedler A., Bycroft M. et al. // J. Mol. Biol. 2002. Vol. 323, N 3. P. 491-501.
6. Tiana G., Jensen M.H., Sneppen K. // Eur. Phys. J. B. 2002. Vol. 29. P. 135-140.

Получено 22.02.13

Подписано в печать 03.02.14. Формат 60×80<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Уч.-изд. л. 14.5. Тираж 500 экз.

Издательство Российской академии медицинских наук  
109240 Москва, ул. Солянка, 14