

На правах рукописи

Хисамиева Луиза Ирековна

РОЛЬ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ РАЗВИВАЮЩИХСЯ КРЫС

03.03.01 - физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Казань – 2017

Работа выполнена на кафедре охраны здоровья человека Института фундаментальной медицины и биологии ФГОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

Научный руководитель: **Зиятдинова Нафиса Ильгизовна** доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры охраны здоровья человека Института фундаментальной медицины и биологии ФГОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

Научный консультант: **Зефиров Тимур Львович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой охраны здоровья человека Института фундаментальной медицины и биологии ФГОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

Официальные оппоненты: **Волков Евгений Михайлович** доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Каримова Руфия Габдельхаевна доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», г.Казань

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Защита диссертации состоится «29» июня 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.36 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, Институт фундаментальной медицины и биологии, ауд. 205.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. Н. И. Лобачевского при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 35.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор



З.И. Абрамова

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Исследование механизмов лежащих в основе регуляции функций сердца, является одним из актуальных направлений в физиологии сердца, в связи с тем, что заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее распространенной причиной смерти людей. Сердце млекопитающих снабжено эффективной системой рецепторов, взаимодействующих с медиаторами и активирующих систему внутриклеточной сигнализации (Нигматуллина Р.Р. и др., 2004; Gong H. et al., 2002; Protas L. et al., 2003). Один из основных механизмов, который контролирует сердечную деятельность, связан с воздействием катехоловых аминов на адренорецепторы кардиомиоцитов (Кошелев В.Б., 2007; Hongo M. et al., 2016; Shibata S. et al., 2012). В настоящее время различают девять подтипов адренорецепторов (АР), которые обозначаются как: α_{1A} -, α_{1B} -, α_{1D} -, α_{2A} -, α_{2B} -, α_{2C} -, β_1 -, β_2 - и β_3 -АР (Brodde O.E. et al., 2006; Kohli U. et al., 2015). Адренорецепторы отличаются многообразием функциональных ответов, возникающих вследствие их активации (Murakami M. et al., 2008; Myslivecek J. et al., 2008; Protas L. et al., 2003; Зефирова Т.Л. и др., 2014; Зефирова и др., 2015; Mannelli L. et al., 2016). Показано функциональное значение адренорецепторов в организме при различных режимах физических нагрузок, патологических состояниях (Чинкин А.С., 2006), исследовано влияние селективной блокады подтипов адренорецепторов на хронотропию сердца крыс при формировании адренергической иннервации (Зиятдинова Н.И., 2014). Они участвуют в регуляции артериального давления, секреции, обмена веществ, мышечного сокращения (Brodde O.E. et al., 2006; Frisbee J.C., 2004; Liukaitis V., 2005; Tarasova O.S. et al., 1998). Поэтому адренорецепторы являются объектами терапевтического значения в лечении целого ряда заболеваний. Ранее считалось, что α_2 -АР в сердце млекопитающих лишь модулируют регуляторные влияния, располагаясь пресинаптически и модулируя высвобождение норадреналина (Dudek M. et al., 2015; Berg and Jensen, 2013). В настоящее время известно, что α_2 -АР присутствуют в гладких мышцах сосудов, на пресинаптических мембранах адренергических волокон, на постсинаптических мембранах миокардиоцитов (Gyires et al., 2009; Maltsev et al., 2014; Philipp M., Hein L., 2004). Данные литературы, касающиеся характера изменения функций сердца при активации и блокаде α_2 -АР, крайне неоднозначны. Поэтому, вопрос о наличии и функциональном значении α_2 -АР в сердце человека и животных является предметом многочисленных исследований (Brodde, O.E. et al., 2006; Boblewski K. et al., 2014; Philipp M., Hein L., 2004; Gilsbach R., Hein L., 2012; Westby J. et al., 1992).

В результате количественных нейрогистохимических исследований миокарда, обнаружена ранняя десимпатизация сердца человека, которая заключается в том, что в среднем, начиная с 35–40-летнего возраста, возникает прогрессирующее уменьшение показателей плотности симпатических сплетений в миокарде (Швалев В.Н., 2007). В связи с фактами о происходящей в постнатальном онтогенезе относительно ранней смене прямой симпатической регуляции сердца и кровеносных сосудов на нейрогуморальную, сопровождаемую компенсаторным увеличением количества адренорецепторов, представления об адренергической регуляции развивающегося сердца должны расширяться. Таким образом, изучение механизмов α_2 -адренергической регуляции сердца в постнатальном периоде развития, является весьма актуальным и может внести существенный вклад в разработку новых кардиопротекторных и кардиомодулирующих препаратов.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение возрастных особенностей влияния блокады подтипов α_2 -адренергических рецепторов на сердечно-сосудистую систему крыс.

Задачи исследования

1. Выявить возрастные особенности влияния введения селективного антагониста $\alpha_{2A/D}$ -адренергических рецепторов RX 821002 на показатели хронотропии крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
2. Выявить возрастные особенности влияния введения селективного антагониста α_{2B} -адренергических рецепторов гидрохлорида имилоксана на показатели хронотропии крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
3. Выявить возрастные особенности влияния введения селективного антагониста α_{2C} -адренергических рецепторов JP 1302 на показатели хронотропии крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
4. Выявить возрастные особенности влияния введения селективного антагониста $\alpha_{2A/D}$ -адренергических рецепторов RX 821002 на систолическое артериальное давление крыс 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
5. Выявить возрастные особенности влияния введения селективного антагониста α_{2B} -адренергических рецепторов гидрохлорида имилоксана на систолическое артериальное давление крыс 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
6. Выявить возрастные особенности влияния введения селективного антагониста α_{2C} -адренергических рецепторов JP 1302 на систолическое артериальное давление крыс 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.

7. Изучить влияние неселективной блокады α_2 -адренергических рецепторов йохимбина на сократимость миокарда предсердий и желудочков крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
8. Изучить влияние селективной блокады $\alpha_{2A/D}$ -адренергических рецепторов RX 821002 на сократимость миокарда предсердий и желудочков крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
9. Изучить влияние селективной блокады α_{2B} -адренергических рецепторов гидрохлорида имилоксана на сократимость миокарда предсердий и желудочков крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.
10. Изучить влияние селективной блокады α_{2C} -адренергических рецепторов JP 1302 на сократимость миокарда предсердий и желудочков крыс 1-но, 3-х, 6-ти и 20-ти недельного возраста.

Научная новизна

В работе впервые были получены результаты, о наличии особенностей регуляции хронотропии сердца разными подтипами α_2 -адренорецепторов у крыс разного возраста. Выявлено, что у новорожденных и 6-ти недельных крысят, функционально значимыми с точки зрения регуляции хронотропии сердца являются $\alpha_{2A/D}$ -АР и α_{2B} -АР. Проведенные исследования выявили, что селективная блокада всех трех подтипов α_2 -АР оказывает влияние на артериальное давление (АД) крыс исследованных возрастных групп. Показано, что максимальные изменения показателей артериального давления при селективной блокаде α_2 -адренорецепторов наблюдаются у взрослых животных, а минимальные изменения АД были зафиксированы у 3-х недельных крысят. Впервые произведен подробный анализ влияния разных доз селективных антагонистов подтипов α_2 -адренорецепторов (АР) на сократительную активность миокарда предсердий и желудочков в различные периоды постнатального онтогенеза крыс. Проведенные исследования выявили, что неселективная блокада α_2 -АР йохимбином снижает сократительную функцию сердца крыс всех исследованных нами возрастных групп. Селективная блокада разных подтипов α_2 -АР может оказывать как положительный, так и отрицательный инотропный эффект. Направленность и выраженность инотропных ответов зависит от возраста экспериментальных животных.

Научно-практическая значимость

Полученные данные дополняют современные представления о механизмах регуляции деятельности сердца и расширяют представления об адренергических механизмах регуляторных влияний на частоту силу и сердечных сокращений крыс в различные периоды постнатального онтогенеза. Селективная блокада разных подтипов α_2 -

АР может оказывать как положительный, так и отрицательный хронотропный и иноторопный эффект. Во всех исследуемых нами возрастных группах животных введение антагонистов $\alpha_{2A/D}$ - и α_{2B} -адренорецепторов приводило к понижению систолического артериального давления. Полученные данные следует учитывать при назначении α_2 -адреномиметиков (клонидина, дексмететомидина, моксонидина), в качестве антигипертензивных и брадикардических препаратов.

Полученные результаты исследований представляют практический интерес для фармакологов, физиологов, биохимиков изучающих влияние на сердечно-сосудистую систему различных блокаторов адренорецепторов с использованием крыс в качестве экспериментальных животных. Материал исследований так же заслуживает внимания со стороны специалистов по возрастной и нормальной физиологии, кардиологии и педиатрии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Селективная блокада каждого из трех подтипов α_2 -АР оказывает влияние на частоту и силу сокращения сердца крыс. Селективная блокада разных подтипов α_2 -АР может вызывать положительный и отрицательный хронотропный и иноторопный эффект.

2. α_2 -адренергическая регуляция сердечной деятельности и артериального давления имеет выраженные возрастные особенности.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на следующих конференциях и съездах: XI Всероссийской с международным участием научной школеконференции «Механизмы адаптации растущего организма к физической и умственной нагрузке» (Казань-Яльчик, 2012); XXII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Волгоград, 2013); XXI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2014); XII Международной школеконференции «Адаптация растущего организма» (Казань-Яльчик, 2014); Всероссийской научной конференции с международным участием «Теория и практика физической культуры и спорта» (Казань, 2014); на четвертой Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Москва, 2015)

Публикации

Автором опубликовано 13 печатных научных работ, 7 из них, в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора

Данные в работе, получены при личном участии соискателя на всех этапах исследования, включая организацию и проведение экспериментов, анализ экспериментальных данных, теоретическое обобщение результатов. Работа на достаточном в количественном отношении статистическом материале исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора научной литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 251 наименование. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 21 рисунком.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Для экспериментов использовались белые беспородные крысы в возрасте 1-но, 3-х, 6-ти, 20-ти недель. В работе представлены данные, полученные на 250 животных.

В качестве наркоза использовали 25% раствор уретана, который вводился внутривентриально в количестве 800 мг/кг массы животного. После инъекции уретана в экспериментах *in vivo* животное фиксировали на специальном операционном столе с мощным освещением и оптической аппаратурой для микрохирургических операций. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) осуществлялась при помощи электрокардиографа ЭК 1Т- 03М. В ходе всего эксперимента, начиная с момента фиксации крысы на операционном столе, осуществлялась постоянная регистрация электрокардиограммы с получением усредненных значений параметров вариационной пульсограммы.

Систолическое артериальное давление измеряли при помощи устройства для неинвазивной оценки систолического давления у крыс СДК-1 производства Россия. На хвост наркотизированной крысы, которая зафиксирована на специальном операционном столе, надевали манжету и прикрепляли клипсу с датчиком-пульсаций. С помощью датчика-пульсаций клипсы регистрировали пульсовую волну в хвостовой артерии. При нагнетании воздуха в манжету с помощью помпы хвостовая артерия пережималась и пульсовая волна пропадала. При последующем спускании воздуха в определенный момент пульсовая волна появлялась. Это давление в манжете соответствовало систолическому давлению в хвостовой артерии. Данные с устройства поступали на компьютер, где обрабатывались при помощи программы L Graf.

Сократительную активность миокарда в эксперименте *in vitro* изучали на полосках предсердий и желудочков. Наркотизированную крысу фиксировали на специальном, освещенном операционном столе, затем вскрывали грудную клетку. Сердце быстро помещали в ванночку с рабочим раствором. В соответствии с анатомическим строением сердца вырезались полоски миокарда из правого предсердия и правого желудочка длиной 2-3 мм и диаметром 0,8-1,0 мм. Препарат помещали вертикально в резервуар $V = 20$ мл, оксигенированный карбогеном (97% O_2 и 3% CO_2) рабочий раствор. Верхний конец препарата прикреплялся к нержавеющей стержню, соединенному с измерителем напряжения, нижний конец к резиновому блоку. Препарат стимулировался электрическим сигналом через 2 серебряных электрода с помощью стимулятора ЭСЛ – 2 (Россия) с частотой 6 и 10 стимулов в минуту, амплитудой сигнала 10 mV, продолжительность стимула 5 мс. После погружения препарата в резервуар следовал период проработки в течение 40-60 минут. Запись кривой регистрировали на персональном компьютере при помощи программного обеспечения «Chart 5.3». По окончании проработки 5 минут регистрировались исходные параметры сокращения, затем 21 минуту с добавлением в рабочий раствор специфических агонистов и блокаторов. Силу сокращения (F) выражали в граммах (g). Обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Chart 5.3, на установке Power Lab (AD Instruments, Австралия), датчиком силы MLT 050/D (AD Instruments, Австралия). Регистрировали реакцию силы сокращения полосок миокарда в ответ на действие фармакологических веществ.

В экспериментах *in vivo* препараты вводились в правую бедренную вену. Блокатор $\alpha_{2A/D}$ -адренорецепторов RX 821002 вводился в дозе 0,1 мг/кг, гидрохлорид имилоксана вводился в дозе 1 мг/кг, JP 1302 вводили в дозе 0,3 мг/кг. Введение препаратов осуществлялось при помощи инсулиновых шприцов.

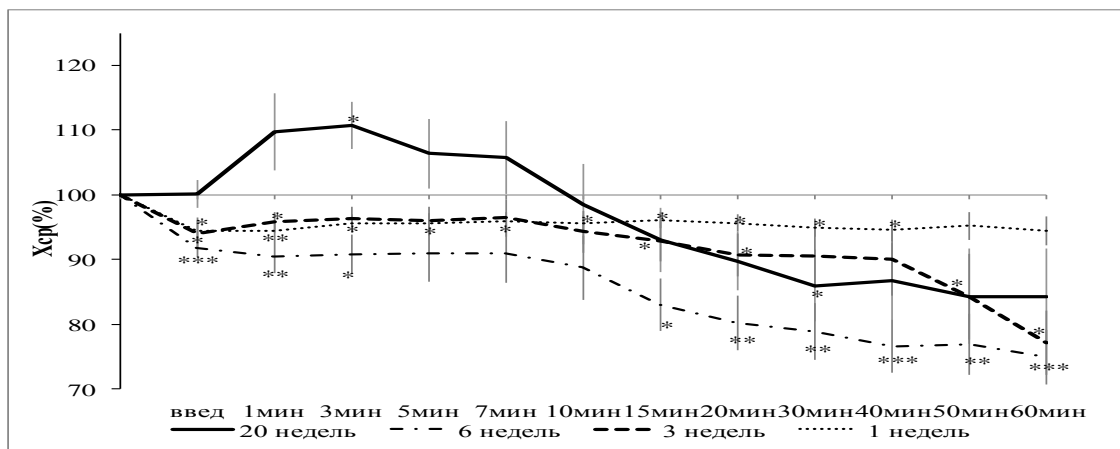
В экспериментах *in vitro* при регистрации сократимости полосок миокарда использовали следующие вещества: RX 821002, гидрохлорид имилоксана, JP 1302 в концентрациях 10^{-5} – 10^{-9} М, йохимбин в концентрации 10^{-6} М.

Результаты собственных исследований и их обсуждения

1. Возрастные особенности влияния введения блокатора $\alpha_{2A/D}$ -адренорецепторов RX 821002 на показатели хронотропии крыс

Болюсное внутривенное введение селективного антагониста RX 821002 $\alpha_{2A/D}$ -адренорецепторов в экспериментах *in vivo* вызывало учащение сердечной деятельности крыс 1-но, 3-х, 6-ти недельного возраста на $6 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$), $23 \pm 5,0\%$ ($p < 0,01$), $25 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$) соответственно. У 20-ти недельных крыс наблюдалось урежение сердцебиений на

10±3,6% (p<0,05), за которым следовало учащение работы сердца, при этом $X_{ср}$ уменьшалось с 153,7±7,9мс до 131,3±9,6мс, что составило 85,9% (p<0,05) от исходного значения. Следует отметить, что введение блокатора 1-но, 6-ти и 20-ти недельным крысам сопровождалось выраженными изменениями параметров вариационной пульсограммы. У 3-х недельных крысят на фоне существенной тахикардии в ответ на введение блокатора $\alpha_{2A/D}$ -адренорецепторов значительных изменений показателей variability сердечного ритма не наблюдалось. Полученные данные свидетельствуют о том, что селективная блокада $\alpha_{2A/D}$ -АР оказывает влияние на частоту сердцебиений во всех исследованных возрастных группах крыс, направленность эффекта зависит от уровня развития механизмов регуляции сердца (рисунок 1).



(*-p<0,05; **-p<0,01, ***-p<0,001)

Рисунок 1 – Влияние RX 821002 на средний кардиоинтервал крыс на разных этапах постнатального онтогенеза.

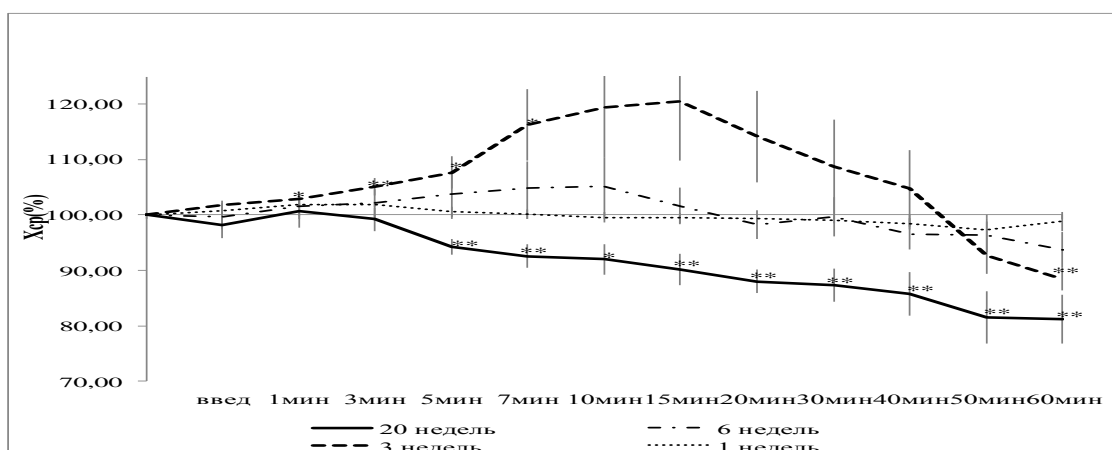
2. Возрастные особенности влияния введения блокатора α_{2B} -адренорецепторов гидрохлорида имилоксана на показатели хронотропии крыс

Внутривенное болюсное введение блокатора α_{2B} -адренорецепторов гидрохлорида имилоксана приводило к положительному хронотропному ответу, выраженность которого зависела от возрастной группы экспериментальных животных. У 20-ти и 3-х недельных крыс введение гидрохлорида имилоксана приводило к кратковременному учащению сердечной деятельности на 10±2,9% (p<0,05) и 4±1,2% (p<0,05). Максимальный положительный хронотропный эффект в ответ на введение блокатора α_{2B} -АР гидрохлорида имилоксана был выявлен у крыс 6-ти недельного возраста, при этом значение $X_{ср}$ изменялось с 147,1±7,5мс до 119,1±5,2мс (p<0,05). При внутривенном болюсном введении гидрохлорида имилоксана новорожденным крысятам наблюдалось достоверное учащение работы сердца с одной стороны (p<0,01), и снижение параметров вариационной пульсограммы - АМо (p<0,01), ВПР (p<0,05), ПАПР (p<0,01),

свидетельствующее об активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, с другой стороны.

3. Возрастные особенности влияния введения блокатора α_{2C} -адренорецепторов JP 1302 на показатели хронотропии крыс

Хронотропный эффект от внутривенного болюсного введения блокатора α_{2C} -адренорецепторов JP 1302 имеет выраженные возрастные различия. Введение JP 1302 вызывало достоверное учащение сердечной деятельности животных 20-ти недельного возраста на $19 \pm 4,4\%$ ($p < 0,01$), которое сопровождалось соответствующими выраженными изменениями параметров вариационной пульсограммы. У крыс 1-но и 6-ти недельного возраста блокада α_{2C} -адренорецепторов не вызывала существенных изменений показателей хронотропии сердца. У 3-х недельных животных селективный блокатор α_{2C} -адренорецепторов JP 1302 вызывал сначала увеличение значения $X_{ср}$ с $123,8 \pm 4,8$ мс до $146,5 \pm 9$ мс ($p < 0,05$). После периода восстановления следовало учащение сердцебиений ($p < 0,01$), которое возможно, является компенсаторной реакцией в ответ на существенное урежение сердечной деятельности 3-х недельных крысят (рисунок 2). Существенные различия в хронотропной реакции в ответ на блокаду α_{2C} -АР в экспериментальной группе 3-недельных крысят могут быть связаны с особенностями механизмов регуляции сердечной деятельности животных данного возраста. Имеются данные о том, именно с третьей недели постнатального развития начинается интенсивное формирование симпатической иннервации сердца крыс. Кроме того, следует отметить, что в 3 недельном возрасте у крыс фиксируется максимальная частота сердечных сокращений на протяжении всего постнатального периода (Зефирова Т.Л., 1999; Brodde O.E., 1999).



(*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$)

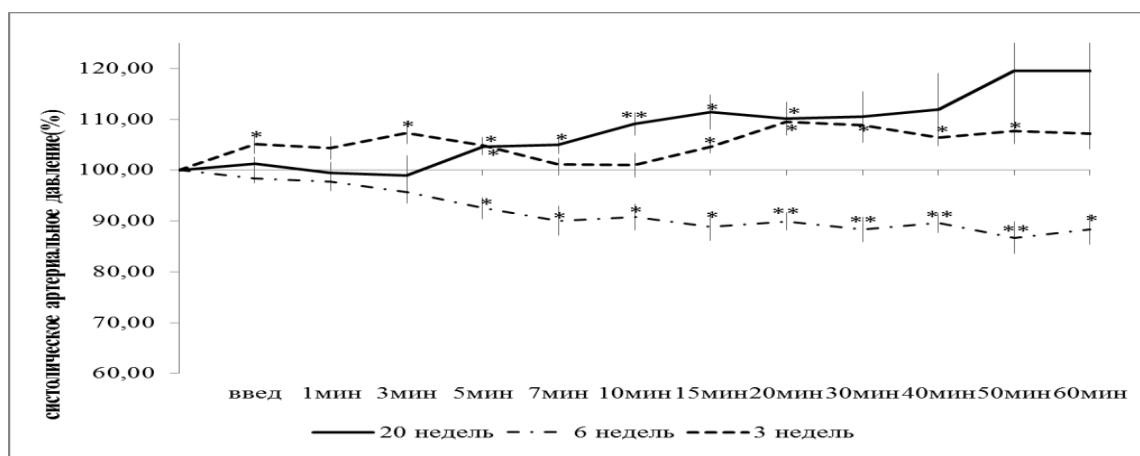
Рисунок 2 – Влияние JP 1302 на средний кардиоинтервал крыс на разных этапах постнатального онтогенеза.

4. Возрастные особенности влияния введения блокаторов $\alpha_{2A/D}$ -, α_{2B} -, α_{2C} -адренорецепторов на артериальное давление крыс

Введение антагониста $\alpha_{2A/D}$ -адренорецепторов RX 821002 20-ти, 6-ти и 3-х недельным крысам приводило к понижению систолического артериального давления на $26 \pm 6,2\%$ ($p < 0,01$), $34 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$) и $7 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что наиболее стойкий и выраженный эффект наблюдался у взрослых животных, наименее выраженный эффект антагониста был показан у 3-х недельных крысят. Можно предположить, что полноценная регуляция тонуса сосудов со стороны данного подтипа α_2 -АР становится возможной лишь после завершения формирования симпатопарасимпатической регуляции сердечно-сосудистой системы крыс.

Во всех исследованных нами возрастных группах животных введение антагониста α_{2B} -адренорецепторов гидрохлорида имилоксана приводило к снижению систолического артериального давления. У взрослых крыс блокада α_{2B} -АР вызывала снижение значений систолического артериального давления с $103 \pm 6,3$ мм.рт.ст. до $85,5 \pm 5,2$ мм.рт.ст. ($p < 0,01$). Снижение САД на $14 \pm 2,7\%$ ($p < 0,01$) было зафиксировано на 60 минуте эксперимента у 6-ти недельных крыс. У 3-х недельных животных наблюдалось изменение значений артериального давления на $6 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$).

У крыс 20-ти и 3-х недельного возраста введение антагониста α_{2C} -адренорецепторов JP 1302 приводило к повышению систолического артериального давления на $11,4 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$) и $9,4 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) соответственно, в то время как у 6-ти недельных наблюдалось снижение САД на $13 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 3).

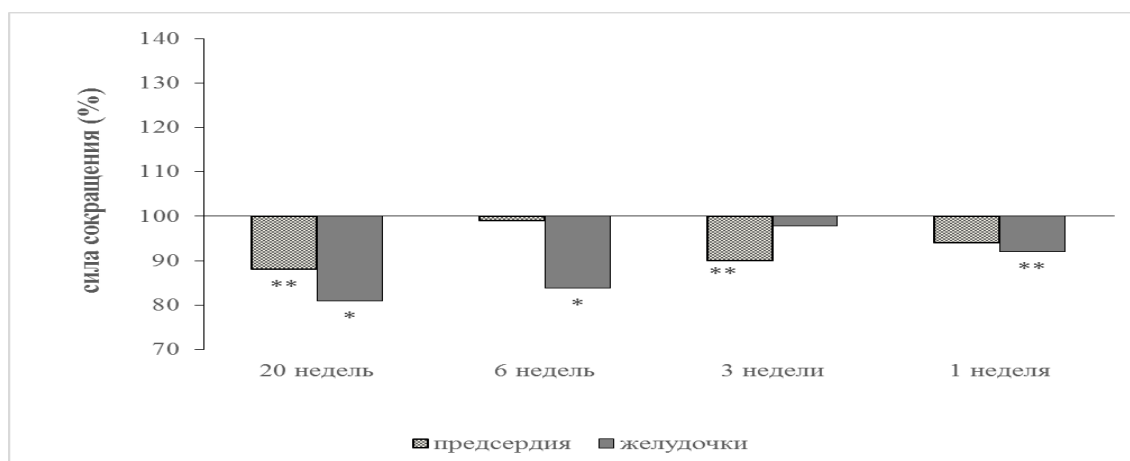


(*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$)

Рисунок 3 – Влияние JP 1302 на систолическое артериальное давление крыс на разных этапах постнатального онтогенеза.

5. Влияние неселективного антагониста α_2 -адренорецепторов йохимбина на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе

Неселективный антагонист α_2 -АР йохимбин в концентрации 10^{-6} М приводил к уменьшению силы сокращения изолированных полосок предсердий 3-х и 20-ти недельных крыс на 10% ($p<0,01$) и 12% ($p<0,01$) соответственно. У новорожденных и 6-ти недельных животных имелась лишь тенденция к снижению силы сокращения предсердий. Сила сокращения желудочков в ответ на введение йохимбина снижалась у животных 1-но недельного возраста на 8% ($p<0,01$), 6-ти – на 16% ($p<0,05$) и 20-ти – на 19% ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность инотропных ответов зависит от возраста экспериментальных животных. Максимальный инотропный эффект на введение блокатора α_2 -АР наблюдался у взрослых крыс (рисунок 4).



(*- $p<0,05$; **- $p<0,01$)

Рисунок 4 – Изменение силы сокращения миокарда предсердий и желудочков в постнатальном онтогенезе крыс после блокады α_2 адренорецепторов.

6. Дозозависимое действие блокатора $\alpha_{2A/D}$ -адренорецепторов RX 821002 на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе

При добавлении RX 821002 в концентрации 10^{-9} М сила сокращения миокарда (F_i) предсердий крыс 20-ти недельного возраста уменьшалась на $3 \pm 1,36$ % ($p<0,05$). Блокатор $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-8} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда предсердий на $3 \pm 0,7$ % ($p<0,01$) с $4045 \cdot 10^{-4} \pm 561 \cdot 10^{-4}$ г до $3953 \cdot 10^{-4} \pm 553 \cdot 10^{-4}$ г. В концентрации 10^{-7} М наблюдалось уменьшение силы сокращения полосок миокарда предсердий на $6 \pm 0,9$ % ($p<0,001$). При добавлении в рабочий раствор селективного антагониста $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-6} М сила сокращения миокарда предсердий уменьшалась с $3867 \cdot 10^{-4} \pm 591 \cdot 10^{-4}$ г до $3709 \cdot 10^{-4} \pm 594 \cdot 10^{-4}$ г, что составляет $94,3 \pm 1,7$ % ($p<0,05$) от исходного значения. Добавление RX 821002 в концентрации 10^{-5} М уменьшало амплитуду сокращения предсердий взрослых крыс на $10 \pm 2,2$ % ($p<0,01$) (рисунок 5).

После добавления селективного антагониста $\alpha_{2A/D}$ -АР RX 821002 в концентрации 10^{-9} М амплитуда сокращения миокарда желудочков 20-ти недельных крыс увеличивалась на $9 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$). Блокатор в концентрации 10^{-8} М увеличивал показатель F_i на $5 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$) с $2950 \cdot 10^{-4} \pm 538 \cdot 10^{-4}$ г до $3099 \cdot 10^{-4} \pm 561 \cdot 10^{-4}$ г. После добавления в рабочий раствор RX 821002 в концентрации 10^{-7} М сила сокращения миокарда желудочков взрослых крыс увеличивалась на $6 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$). При добавлении RX 821002 в концентрации 10^{-6} М сила сокращения полосок миокарда желудочков увеличивалась на $4 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). После добавления антагониста $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-5} М сила сокращения полосок миокарда желудочков 20-ти недельных крыс повышалась $5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 5).

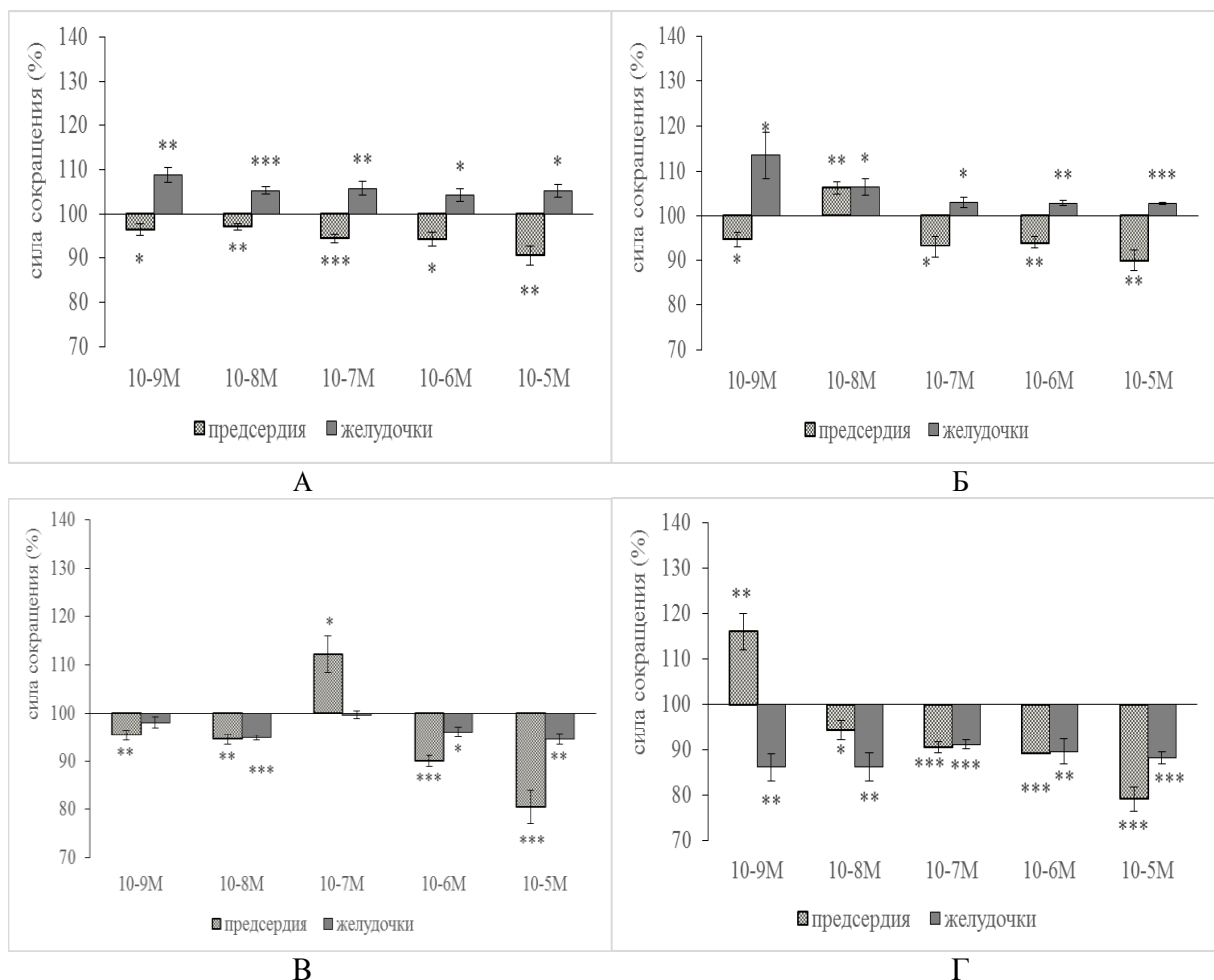
Блокада $\alpha_{2A/D}$ -АР у 6-ти недельных животных оказывала разнонаправленный эффект на миокард предсердий. При добавлении в перфузируемый раствор RX 821002 в концентрации 10^{-9} М уменьшение силы сокращения полосок миокарда предсердий составило $5,3 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$). Блокатор $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-8} М в предсердиях увеличивал значение F_i на $6,2 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$). RX 821002 в концентрации 10^{-7} М снижал амплитуду сокращений полосок миокарда предсердий на $7 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$). RX 821002 в концентрации 10^{-6} М вызывал плавное уменьшение силы сокращения миокарда предсердий крыс 6 недельного возраста на $6 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$). В концентрации 10^{-5} М сила сокращения полосок миокарда предсердий $10 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 5).

RX 821002 в желудочках 6-ти недельных крыс вызывал только положительный инотропный эффект. После добавления блокатора $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-9} М амплитуда сокращения желудочков увеличивалась на $13 \pm 5,1\%$ ($p < 0,05$). Блокатор $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-8} М увеличивал значение показателя F_i на $6 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) с $2075 \cdot 10^{-4} \pm 258 \cdot 10^{-4}$ г до $2177 \cdot 10^{-4} \pm 240 \cdot 10^{-4}$ г. После добавления в рабочий раствор RX 821002 в концентрации 10^{-7} М сила сокращения миокарда желудочков 6-ти недельных животных увеличивалась на $3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). RX 821002 в концентрации 10^{-6} М увеличивал силу сокращения миокарда желудочков на $3 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$). Добавление антагониста $\alpha_{2A/D}$ -АР RX 821002 в концентрации 10^{-5} М вызывало увеличение амплитуды сокращения изолированных полосок миокарда желудочков с $2156 \cdot 10^{-4} \pm 270 \cdot 10^{-4}$ г до $2222 \cdot 10^{-4} \pm 286 \cdot 10^{-4}$ г, что составляет $97 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$) от исходного значения (рисунок 5).

У крысят 3-х недельного возраста при добавлении в рабочий раствор RX 821002 в концентрации 10^{-9} М значение силы сокращения предсердий уменьшалось на $5 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$). В концентрации 10^{-8} М максимальное уменьшение значения силы сокращения предсердий на $6 \pm 1\%$ ($p < 0,01$) с $1191 \cdot 10^{-4} \pm 168 \cdot 10^{-4}$ г до $1133 \cdot 10^{-4} \pm 169 \cdot 10^{-4}$ г было зафиксировано к 11 минуте эксперимента. После добавления в рабочий раствор

антагониста $\alpha_{2A/D}$ -АР концентрации 10^{-7} М наблюдалось увеличение силы сокращения полосок миокарда на $12 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$). После добавления RX 821002 в концентрации 10^{-6} М показатель силы сокращения предсердий снижался на $10 \pm 1,12\%$ ($p < 0,001$). RX 821002 в концентрации 10^{-5} М снижал амплитуду сокращений миокарда предсердий крысят 3-х недельного возраста на $20 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 5).

Блокатор $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-9} М не вызывал статистических значимых изменений реакции силы сокращения полосок миокарда желудочков животных 3-х недельного возраста. После добавления в рабочий раствор RX 821002 в концентрации 10^{-8} М сила сокращения миокарда желудочков уменьшалась на $5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$). RX 821002 в концентрации 10^{-7} М не вызывал изменений силы сокращения полосок миокарда желудочков 3-х недельных крысят. При добавлении в перфузируемый раствор RX 821002 в концентрации 10^{-6} М сила сокращения полосок миокарда желудочков снижалась на $4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). После добавления препарата в концентрации 10^{-5} М Fi полосок миокарда желудочков 3-х недельных крысят снижалась на $6 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 5).



(*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$)

Рисунок 5 – Влияние RX 821002 на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс А - 20-ти, Б - 6-ти, В - 3-х, Г - 1-но недельного возраста.

У крыс 1-но недельного возраста после добавления в рабочий раствор RX 821002 в концентрации 10^{-9} М сила сокращения миокарда предсердий увеличивалась на $16,1 \pm 4$ % ($p < 0,01$). В концентрации 10^{-8} М амплитуда сокращения полосок миокарда предсердий уменьшалась на $6 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$) от исходного значения. При добавлении в перфузируемый раствор блокатора в концентрации 10^{-7} М наблюдалось уменьшение значения силы сокращения миокарда предсердий с $724 \cdot 10^{-4} \pm 74 \cdot 10^{-4}$ г до $656 \cdot 10^{-4} \pm 67 \cdot 10^{-4}$ г, что составило $90,4 \pm 1,2$ % ($p < 0,001$) от исходного показателя. RX 821002 в концентрации 10^{-6} М вызывал уменьшение F_i миокарда предсердий на $11 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$). После добавления антагониста в концентрации 10^{-5} М амплитуда сокращения миокарда предсердий 1-но недельных крысят снижалась на $21 \pm 2,7$ % ($p < 0,001$) (рисунок 5).

Селективный антагонист $\alpha_{2A/D}$ -АР RX 821002 в концентрации 10^{-9} М вызывал уменьшение силы сокращения миокарда желудочков 1-но недельных крысят на 14 ± 3 % ($p < 0,01$). После добавления препарата в концентрации 10^{-8} М показатель F_i миокарда желудочков снижался на 14 ± 3 % ($p < 0,01$). RX 821002 в концентрации 10^{-7} М уменьшал силу сокращения миокарда желудочков новорожденных крысят на 9 ± 1 % ($p < 0,001$), в концентрации 10^{-6} М - на $11 \pm 2,7$ % ($p < 0,01$). Блокатор $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрации 10^{-5} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда желудочков 1-но недельных крысят на $12 \pm 1,4$ % ($p < 0,001$) (рисунок 5).

7. Дозозависимое действие блокатора α_{2B} -адренорецепторов гидрохлорида иминоксана на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе

При добавлении гидрохлорида иминоксана в рабочий раствор в концентрации 10^{-9} - 10^{-6} М существенных изменений показателя силы сокращения полосок миокарда предсердий крыс 20-ти недельного возраста не наблюдалось. Блокатор α_{2B} -АР в концентрации 10^{-5} М не значительно увеличивал силу сокращения полосок миокарда предсердий на $2,6 \pm 1,1$ % ($p < 0,05$) (рисунок 6).

После добавления в рабочий раствор антагониста α_{2B} -АР в концентрации 10^{-9} М сила сокращения полосок миокарда желудочков 20-ти недельных крыс увеличивалась на $10 \pm 2,4$ % ($p < 0,01$). В концентрации 10^{-8} М значение F_i повышалось на $8 \pm 2,5$ % ($p < 0,05$). Селективный антагонист α_{2B} -АР гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-7} М вызывал увеличение силы сокращения миокарда желудочков взрослых крыс на $5 \pm 1,2$ % ($p < 0,01$). Добавление в перфузируемый раствор блокатора α_{2B} -АР в концентрации 10^{-6} М увеличивал амплитуду сокращения на $4 \pm 0,8$ % ($p < 0,01$). Гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-5} М увеличивал силу сокращения миокарда желудочков на $4,9 \pm 1,6$ % ($p < 0,05$) (рисунок 6).

При добавлении гидрохлорида иминоксана в концентрации 10^{-9} М и 10^{-8} М существенных изменений показателей силы сокращения полосок миокарда предсердий 6 недельных крыс не наблюдалось. Селективный антагонист α_{2B} -АР в концентрации 10^{-7} М и 10^{-6} М уменьшал амплитуду сокращения полосок миокарда предсердий на $2\pm 0,7$ % ($p<0,05$) и $2\pm 0,9$ % ($p<0,05$), соответственно. При добавлении в перфузируемый раствор гидрохлорида иминоксана в концентрации 10^{-5} М сила сокращения полосок миокарда предсердий крыс 6 недельного возраста существенно не изменялась (рисунок 6).

Гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-9} М вызывал увеличение силы сокращения миокарда желудочков крыс 6-ти недельного возраста на $5\pm 1,5$ % ($p<0,01$). В концентрации 10^{-8} М блокатор увеличивал амплитуду сокращения миокарда желудочков на 6 ± 2 % ($p<0,05$) с $3195\cdot 10^{-4}\pm 348\cdot 10^{-4}$ г до $3371\cdot 10^{-4}\pm 321\cdot 10^{-4}$ г. Блокатор α_{2B} -АР в концентрации 10^{-7} М увеличивал F_i на $5,3\pm 1,5$ % ($p<0,05$). Антагонист в концентрации 10^{-6} М увеличивал силу сокращения миокарда желудочков 6 недельных крыс на $3,7\pm 0,9$ % ($p<0,01$), а в концентрации 10^{-5} М - на $2\pm 0,7$ % ($p<0,05$) (рисунок 6).

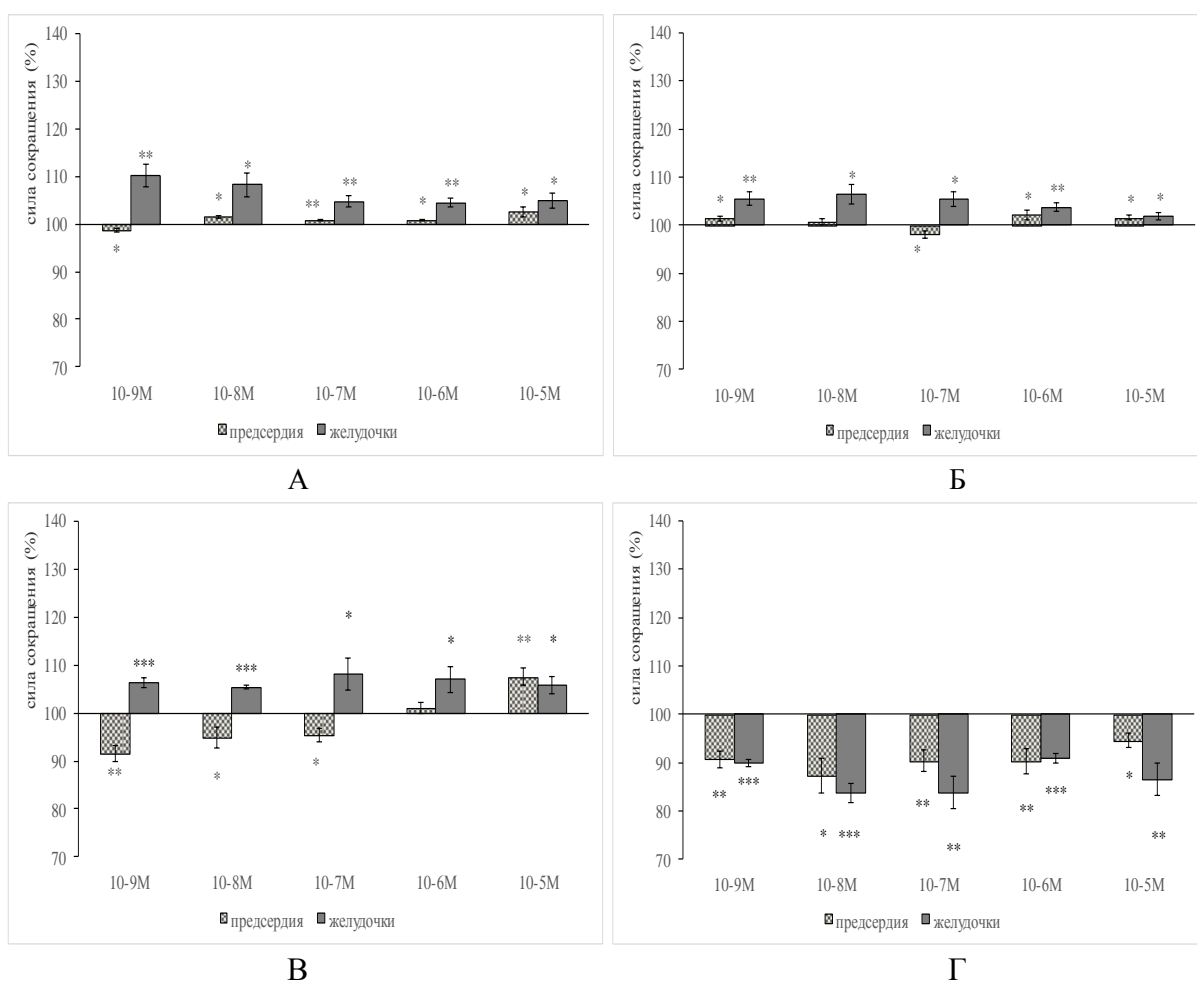
У крыс 3-х недельного возраста гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-9} М уменьшал сократимость изолированных полосок миокарда предсердий на $8,4\pm 1,7$ % ($p<0,01$). Блокатор α_{2B} -АР в концентрации 10^{-8} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда предсердий на $5,1\pm 2,1$ % ($p<0,05$). После добавления в рабочий раствор антагониста α_{2B} -АР в концентрации 10^{-7} М сила сокращения полосок миокарда предсердий уменьшалась на $5\pm 1,4$ % ($p<0,05$) с $1133\cdot 10^{-4}\pm 158\cdot 10^{-4}$ г до $1092\cdot 10^{-4}\pm 167\cdot 10^{-4}$ г. Гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-6} М не вызывал статистически значимых изменений показателей силы сокращения полосок миокарда предсердий животных 3-х недельного возраста. Блокатор α_{2B} -АР в концентрации 10^{-5} М вызывал увеличение показателя F_i предсердий 3-х недельных крысят на $8\pm 1,9$ % ($p<0,01$) (рисунок 6).

У животных 3-х недельного возраста селективный антагонист α_{2B} -АР гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-9} М вызывал увеличение силы сокращения полосок миокарда желудочков на $6\pm 1,1$ % ($p<0,001$). Блокатор α_{2B} -АР в концентрации 10^{-8} М увеличивал амплитуду сокращения миокарда желудочков на $5\pm 0,3$ % ($p<0,001$), в концентрации 10^{-7} М - на $8\pm 3,3$ % ($p<0,05$). После добавления препарата в концентрации 10^{-6} М сила сокращения полосок миокарда желудочков увеличивалась на $7\pm 2,7$ % ($p<0,05$). Добавление антагониста α_{2B} -АР в концентрации 10^{-5} М вызывало увеличение силы сокращения полосок миокарда желудочков 3-х недельных крысят на $6\pm 1,8$ % ($p<0,05$) (рисунок 6).

У крысят 1-но недельного возраста гидрохлорид иминоксана в концентрации 10^{-9} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда предсердий на $9\pm 1,8$ % ($p<0,01$). Блокатор

α_{2B} -АР в концентрации 10^{-8} М вызывал снижение значения F_i на $12,6 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$). Имилоксан гидрохлорид в концентрации 10^{-7} М снижал амплитуду сокращения предсердий на $10 \pm 2,2\%$ ($p < 0,01$) с $653 \cdot 10^{-4} \pm 88 \cdot 10^{-4}$ g до $603 \cdot 10^{-4} \pm 91 \cdot 10^{-4}$ g. После добавления антагониста α_{2B} -АР в концентрации 10^{-6} М наблюдалось уменьшение силы сокращения миокарда предсердий 1-но недельных крысят на $10 \pm 2,6 \%$ ($p < 0,01$), в концентрации 10^{-5} М - на $5,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 6).

Селективный антагонист α_{2B} -АР гидрохлорид имилоксана в концентрации 10^{-9} М вызывал уменьшение силы сокращения миокарда желудочков 1-но недельных крысят на $10 \pm 0,8 \%$ ($p < 0,001$), а в концентрации 10^{-8} М на $16 \pm 2\%$ ($p < 0,001$). После добавления в рабочий раствор антагониста α_{2B} -АР в концентрации 10^{-7} М сила сокращения полосок миокарда желудочков уменьшалась на $16 \pm 3,3\%$ ($p < 0,01$). Гидрохлорид имилоксана в концентрации 10^{-6} М уменьшал силу сокращения миокарда желудочков 1-но недельных крысят на $9,2 \pm 1\%$ ($p < 0,001$). При добавлении в рабочий раствор гидрохлорида имилоксана в концентрации 10^{-5} М наблюдалось снижение силы сокращения полосок миокарда желудочков новорожденных крысят на $14 \pm 3,4\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 6).



(*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$)

Рисунок 6 – Влияние гидрохлорида имилоксана на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс А - 20-ти, Б - 6-ти, В - 3-х, Г - 1-но недельного возраста.

8. Дозозависимое действие блокатора α_{2C} -адренорецепторов JP 1302 на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе

У крыс 20-ти недельного возраста после добавления в рабочий раствор JP 1302 в концентрации 10^{-9} М сила сокращения миокарда (Fi) предсердий уменьшалась на $4,1 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$). Блокатор α_{2C} -АР в концентрации 10^{-8} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда предсердий на $4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$), а в концентрации 10^{-7} М – на $2,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). Селективный антагонист α_{2C} -АР в концентрации 10^{-6} М не влиял на силу сокращения миокарда предсердий взрослых крыс. JP 1302 в концентрации 10^{-5} М снижал значение силы сокращения полосок миокарда предсердий взрослых крыс на $3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 7).

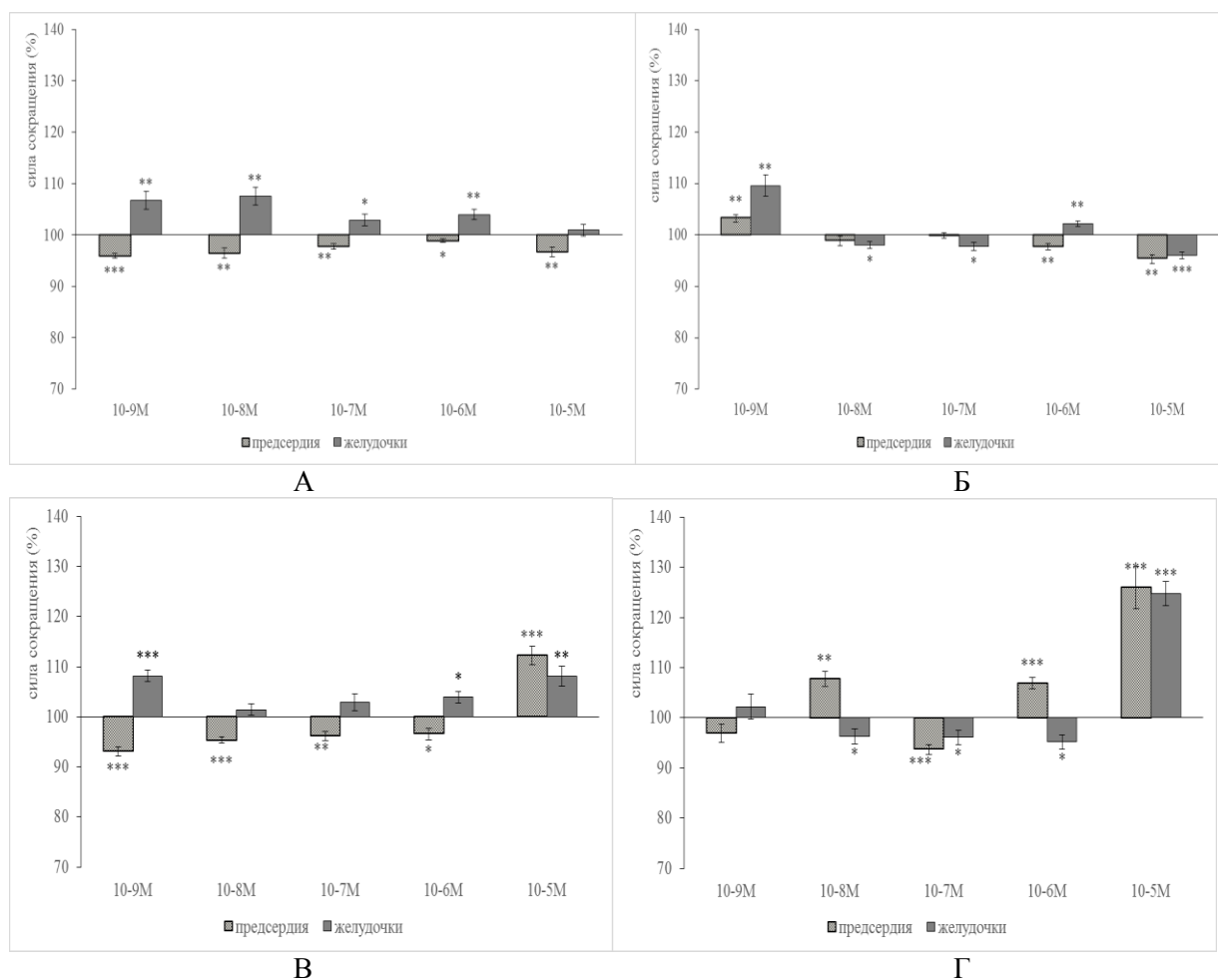
Селективный антагонист α_{2C} -АР в концентрации 10^{-9} М увеличивал силу сокращения полосок миокарда желудочков взрослых крыс на $7 \pm 1,7\%$ ($p < 0,01$). После добавления JP 1302 в концентрации 10^{-8} М Fi желудочков увеличивался на $7 \pm 1,7\%$ ($p < 0,01$). JP 1302 в концентрации 10^{-7} М увеличивал силу сокращения миокарда желудочков на $3 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). JP 1302 в концентрации 10^{-6} М увеличивал силу сокращения полосок миокарда желудочков на $4 \pm 1\%$ ($p < 0,01$). Добавление антагониста α_{2C} -АР JP 1302 в концентрации 10^{-5} М не оказывало эффекта на силу сокращения полосок миокарда желудочков взрослых животных (рисунок 7).

У 6-ти недельных крыс при добавлении JP 1302 в концентрации 10^{-9} М наблюдалось увеличение амплитуды сокращения предсердий на $3 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$). Блокатор α_{2C} -АР JP 1302 в концентрации 10^{-8} М, 10^{-7} М не вызывал изменений Fi предсердий 6-ти недельных крыс. JP 1302 в концентрации 10^{-6} М снижал силу сокращения миокарда предсердий на $2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). Антагонист α_{2C} -АР в концентрации 10^{-5} М уменьшал значение Fi предсердий 6-ти недельных крыс на $4,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 7).

JP 1302 в концентрации 10^{-9} М приводил к увеличению силы сокращения миокарда желудочков 6-ти недельных крыс на $9 \pm 2\%$ ($p < 0,05$), с $3020 \cdot 10^{-4} \pm 290 \cdot 10^{-4}$ г до $3298 \cdot 10^{-4} \pm 320 \cdot 10^{-4}$ г. Блокатор α_{2C} -АР в концентрации 10^{-8} М и 10^{-7} М приводил к уменьшению Fi на $2 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) и $2,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). При добавлении JP 1302 в концентрации 10^{-6} М наблюдалось увеличение силы сокращения полосок миокарда желудочков на $2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). Антагонист в концентрации 10^{-5} М приводил к уменьшению силы сокращения полосок миокарда желудочков 6-ти недельных крыс на $4 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 7).

У крысят 3-х недельного возраста селективный антагонист α_{2C} -АР в концентрации 10^{-9} М вызывал уменьшение силы сокращения миокарда предсердий на $7 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$). JP 1302 в концентрации 10^{-8} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда предсердий на $5 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$), а в концентрации 10^{-7} М – на $4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). JP 1302 в концентрации

10^{-6} М уменьшал амплитуду сокращения предсердий на $3\pm 1,1\%$ ($p<0,05$). При добавлении в рабочий раствор JP 1302 в концентрации 10^{-5} М наблюдалось увеличение силы сокращения полосок миокарда предсердий 3-х недельных крысят на $12,2\pm 1,8\%$ ($p<0,001$) (рисунок 7).



(*- $p<0,05$; **- $p<0,01$, ***- $p<0,001$)

Рисунок 7 – Влияние JP 1302 на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс А - 20-ти, Б - 6-ти, В - 3-х, Г - 1-но недельного возраста.

Селективный антагонист α_{2C} -АР JP 1302 в концентрации 10^{-9} М вызывал увеличение силы сокращения миокарда желудочков крысят 3-х недельного возраста на $8\pm 1,1\%$ ($p<0,001$). JP 1302 в концентрации 10^{-8} М не оказывал эффекта на силу сокращения. JP 1302 в концентрации 10^{-7} М увеличивал F_i миокарда желудочков на $3\pm 1,6\%$, в концентрации 10^{-6} М - на $3,9\pm 1,1\%$ ($p<0,05$). Добавление антагониста α_{2C} -АР JP 1302 в концентрации 10^{-5} М вызывало увеличение силы сокращения полосок миокарда желудочков 3-х недельных крысят на $8\pm 1,9\%$ ($p<0,01$) (рисунок 7).

У новорожденных крысят при добавлении JP 1302 в концентрации 10^{-9} М не наблюдалось статистически значимых изменений сократимости миокарда предсердий. Блокатор α_{2C} -АР в концентрации 10^{-8} М увеличивал значения F_i на $7,7\pm 1,5\%$ ($p<0,01$). JP 1302 в концентрации 10^{-7} М уменьшал силу сокращения миокарда предсердий на $6,3\pm 0,9\%$ ($p<0,001$). После добавления антагониста α_{2C} -АР в концентрации 10^{-6} М и 10^{-5} М

наблюдалось увеличение силы сокращения миокарда предсердий новорожденных крысят на $7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) и $25,9 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$), соответственно (рисунок 7).

JP 1302 в концентрации 10^{-9} М не оказывал эффекта на сократимость желудочков 1-но недельных крысят. Блокатор α_{2C} -АР в концентрации 10^{-8} М уменьшал амплитуду сокращения миокарда желудочков на $4 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Антагонист α_{2C} -АР в концентрации 10^{-7} М уменьшал силу сокращения полосок миокарда желудочков 1-но недельных крысят на $4 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). JP 1302 в концентрации 10^{-6} М уменьшал значение силы сокращения миокарда желудочков на $4,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). JP 1302 в концентрации 10^{-5} М вызывал увеличение F_i миокарда желудочков новорожденных крысят на $25 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постнатальный онтогенез сопровождается изменением реакции со стороны функций сердца, которые связаны с вегетативными регуляторными воздействиями. С одной стороны, возрастные изменения сопровождаются количественными особенностями или чувствительностью ответных реакций, с другой стороны, возможны более сложные качественные изменения. В связи с известными фактами о происходящей в постнатальном онтогенезе смены прямой симпатической регуляции сердца и кровеносных сосудов на нейрогуморальную и значительным компенсаторным изменением количества и состава адренорецепторов, были проведены исследования по изучению роли различных подтипов α_2 -адренорецепторов в регуляции функций развивающегося сердца. Ранее считалось, что α_2 -АР в сердце млекопитающих лишь модулируют регуляторные влияния, располагаясь пресинаптически и ингибируя высвобождение норадреналина. В настоящее время известно, что α_2 -АР присутствуют в гладких мышцах сосудов, на пресинаптических мембранах адренергических волокон, на постсинаптических мембранах миокардиоцитов (Gyires et al., 2009; Maltsev et al., 2014; Philipp M., Hein L., 2004). Проведенные исследования выявили, что селективная блокада разных подтипов α_2 -АР оказывает существенное влияние на частоту сердцебиений и силу сокращения полосок миокарда во всех исследованных возрастных группах крыс. Было показано, что селективная блокада разных подтипов α_2 -АР может оказывать как положительный, так и отрицательный хронотропный и иноторопный эффекты. Получены результаты, о наличии особенностей регуляции хронотропии сердца разными подтипами α_2 -адренорецепторов у крыс разного возраста. По выраженности эффектов можно сделать вывод, что у новорожденных и 6-ти недельных крысят, наиболее функционально значимыми с точки зрения регуляции хронотропии сердца являются $\alpha_{2A/D}$ -АР и α_{2B} -АР. Блокада именно данных подтипов приводила к изменениям хронотропии сердца крыс данных возрастных групп.

Проведенные исследования выявили, что селективная блокада всех трех подтипов α_2 -АР оказывают влияние на частоту сердцебиений взрослых и 3-недельных крыс. Причем блокада $\alpha_{2A/D}$ -АР и α_{2C} -АР у животных данного возраста вызывает противоположные эффекты. Проведенные ранее исследования показали отсутствие хронотропного ответа на неселективную блокаду α_2 -АР йохимбином у взрослых крыс (Зиятдинова Н.И., 2014). Возможно, что именно противоположные эффекты, проявляющиеся при селективной блокаде α_2 -АР, могут служить объяснением такого ответа на внутривенное введение неселективного блокатора α_2 -адренорецепторов йохимбина. Селективная блокада всех трех подтипов α_2 -АР оказывала влияние и на артериальное давление крыс исследованных возрастных групп. Возможно, что функционально значимыми, с точки зрения регуляции сосудистого тонуса, являются все три подтипа α_2 -адренорецепторов. Во всех исследуемых нами возрастных группах животных введение антагонистов $\alpha_{2A/D}$ - и α_{2B} -адренорецепторов приводило к снижению систолического артериального давления. У 6-ти недельных крысят снижение САД наблюдалось и при введении антагониста α_{2C} -адренорецепторов JP 1302. Блокада α_{2C} -АР приводила к повышению артериального давления у 3-х и 20-ти недельных крыс. При этом следует отметить, что максимальные изменения значений артериального давления при селективной блокаде α_2 -адренорецепторов мы наблюдали у взрослых животных, а минимальные изменения АД были зафиксированы у 3-х недельных крысят. Полученные данные следует учитывать при назначении α_2 -адреномиметиков (клонидина, дексмететомидина, моксонидина), в качестве антигипертензивных и брадикардических препаратов.

Проведенные исследования выявили, что как неселективная, так и селективная блокада α_2 -адренорецепторов оказывает влияние на силу сокращения миокарда крыс. Неселективная блокада α_2 -АР йохимбином снижает сократительную функцию сердца крыс всех исследованных нами возрастных групп. Селективная блокада разных подтипов α_2 -АР может оказывать как положительный, так и отрицательный инотропный эффект. Направленность и выраженность инотропных ответов зависит от возраста экспериментальных животных. Наиболее существенные отличия в динамике сократимости миокарда наблюдались у взрослых и новорожденных животных. Максимальный инотропный эффект на введение неселективного блокатора α_2 -АР йохимбина наблюдался у взрослых крыс. При селективной блокаде разных подтипов α_2 -адренорецепторов максимальные изменения сократимости миокарда наблюдались у новорожденных животных.

Таким образом, в наших экспериментах было убедительно показано, что блокада разных подтипов α_2 -АР способна оказывать различный, а иногда противоположный

эффект действия на хронотропию и инотропию сердца, а также и на систолическое артериальное давление крыс разного возраста. Разнонаправленный эффект блокады подтипов α_2 -адренорецепторов может быть связан с различной локализацией разных подтипов α_2 -АР. Показано, что стимуляция одних и тех же рецепторов локализованных пресинаптически и постсинаптически может оказывать противоположное влияние на мишень. Кроме того, известно, что α_2 -АР могут связываться как с ингибирующими Gi и Go белками, снижая активность аденилатциклазы и, соответственно, уровень цАМФ, так и с Gs белками, оказывая противоположный эффект на данный каскад биохимических реакций в миоцитах (Gyires K. et.al., 2009). Полученные данные позволяют сделать предположение об участии α_2 -АР в регуляции, как сосудистого тонуса, так и сердечной деятельности развивающегося организма, обеспечивая его адаптацию к изменяющимся условиям существования.

ВЫВОДЫ

1. Введение селективного антагониста $\alpha_{2A/D}$ -АР RX 821002 (0,1 мг/кг) приводит к учащению сердечной деятельности крыс 1-но, 3-х, 6-ти недельного возраста. У 20 недельных крыс сначала наблюдается урежение, а затем учащение сердцебиений.
2. Введение селективного антагониста α_{2B} -АРв гидрохлорида имилоксана (1 мг/кг) во всех исследуемых нами возрастных группах животных приводит к тахикардии.
3. Введение селективного антагониста α_{2C} -АР JP 1302 (0,3 мг/кг) вызывает учащение сердечной деятельности животных 20-ти недельного возраста и урежение сердечной деятельности 3-х недельных крыс.
4. Блокада $\alpha_{2A/D}$ -АР RX 821002 (0,1 мг/кг) и α_{2B} -АР гидрохлорид имилоксана (1 мг/кг) вызывает снижение систолического артериального давления во всех возрастных группах животных.
5. Блокада α_{2C} -адренорецепторов JP 1302 (0,3 мг/кг) повышает систолическое артериальное давление у 20-ти и 3-х недельных крыс, у 6-ти недельных животных наблюдается понижение САД.
6. Блокада α_2 -АР йохимбином оказывает отрицательный инотропный эффект на миокард предсердий и желудочков крыс.
7. Селективная блокада $\alpha_{2A/D}$ -АР RX 821002 у взрослых крыс снижает силу сокращений миокарда предсердий и увеличивает силу сокращений в желудочках.
8. RX 821002 оказывает разнонаправленный эффект на сократимость миокарда предсердий у крыс 6, 3-х и 1-но недельного возраста.
9. Блокада $\alpha_{2A/D}$ -АР усиливает силу сокращения миокарда желудочков 6 недельных крыс и уменьшает ее у крыс 1-но и 3-х недельных животных.

10. Селективная блокада α_{2B} -АР оказывает разнонаправленный эффект на сократимость миокарда предсердий и положительный инотропный эффект на миокард желудочков 20-ти, 6-ти, 3-х недельных крыс.
11. У новорожденных крысят блокада α_{2B} -АР оказывает отрицательный инотропный эффект на миокард предсердий и желудочков.
12. Блокада α_{2C} -АР в предсердиях 20-ти недельных животных оказывает отрицательный, а в желудочках - положительный инотропный эффект.
13. Блокада α_{2C} -АР приводит к разнонаправленному эффекту на сократимость миокарда предсердий и желудочков крыс во всех возрастных группах животных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зефиров Т. Л. Селективная блокада подтипов α_2 -адренорецепторов модулирует сократимость миокарда крыс / Т. Л. Зефиров, **Л. И. Хисамиева**, Н. И. Зиятдинова, А. Л. Зефиров // **Бюллетень эксп. биол. и медиц.** - 2016. - V. 162(8). - P. 136-139. (перечень ВАК; WoS) - 0,25 п. л. (лично соискателем – 0,06).
2. **Hisamieva L. I.** Age features of α_{2C} adrenoceptor JP-1302 selective blockade influence on rat myocardium inotropy / **L. I. Hisamieva**, A. L. Zefirov, N. I. Ziyatdinova, T. L. Zefirov // **International Journal of Advanced Biotechnology and Research.** - 2016. - V. 7(4). - P. 1316-1321 (перечень ВАК; WoS) - 0,38 п. л. (лично соискателем – 0,09).
3. **Khisamieva L. I.** The effect of blockade of $\alpha_{2A/D}$ -adrenoceptors on myocardial contractility in developing rats / **L. I. Khisamieva**, N. I. Ziyatdinova, T. L. Zefirov // **International Journal of Pharmacy & Technology.** -2016. - V. 8. (3). - P. 14980-14987. (перечень ВАК; WoS) - 0,5 п. л. (лично соискателем – 0,17).
4. Kuptsova A. M. Yohimbine influence on myocardium contractile activity among newborn rats / A. M. Kuptsova, R. I. Zaripova, **L. I. Hisamieva**, R. G. Biktemirova, N. I. Ziyatdinova, T. L. Zefirov // **International Journal of Advanced Biotechnology and Research.** - 2016. -V. 7(4). - P. 1305-1309. (перечень ВАК; WoS) - 0,31 п. л. (лично соискателем – 0,05).
5. Zefirov T. L. Effect of Selective Blockade of alpha(2)-Adrenoceptor Subtypes on Cardiovascular System in Rats / T. L. Zefirov, **L. I. Khisamieva**, N. I. Ziyatdinova, A. L. Zefirov // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** - 2015. - V. 158 (4). - P. 410-412. (перечень ВАК; WoS) - 0,19 п. л. (лично соискателем – 0,05).
6. Zefirov T. L. Effect of selective blockade of α_{2C} -adrenoceptors on cardiac activity in growing rats / T. L. Zefirov, **L. I. Khisamieva**, N. I. Ziyatdinova, A. L. Zefirov // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** - 2015. - V. 158 (6). - P. 697-699. (перечень ВАК; WoS) - 0,19 п. л. (лично соискателем – 0,05).

7. Zefirov T. L. Peculiar Effects of Selective Blockade of α_2 -Adrenoceptor Subtypes on Cardiac Chronotropy in Newborn Rats / T. L. Zefirov, **L. I. Khisamieva**, N. I. Ziyatdinova, A. L. Zefirov // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**. - 2015. - V. 160(1). – P. 6-8. (перечень ВАК; WoS) - 0,19 п. л. (лично соискателем – 0,05).
8. Зефирова Т. Л. Влияние селективной блокады α_{2AD} -адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему растущих крыс / Т. Л.Зефирова, **Л. И. Хисамиева**, Н. И. Зиятдинова, Л. И. Фасхутдинов, А. Л. Зефирова. – Четвертая Международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций». Материалы конференции. - Москва. - 2015. - С. 9-11. - 0,06 п. л. (лично соискателем – 0,01).
9. Зиятдинова Н. И. Роль различных α -адренорецепторов в регуляции развивающегося сердца/ Н. И.Зиятдинова, **Л. И. Хисамиева**, Р. Е. Дементьева, Т. Л. Зефирова // XXII съезд физиологического общества имени И.П. Павлова. - Волгоград, Россия. - 2013. - С.185.- 0,06 п. л. (лично соискателем – 0,02).
10. Сергеева А. М. Дозозависимый эффект норадреналина на сократимость миокарда крыс в онтогенезе /А. М. Сергеева, **Л. И. Хисамиева**, Л. И. Фасхутдинов, Н. И. Зиятдинова, Т. Л. Зефирова // Материалы XI Всероссийской с международным участием научной школы-конференции. - Казань, Россия. - 2012. - С. 132-133. - 0,03 п. л. (лично соискателем – 0,01).
11. **Хисамиева Л. И.** Влияние активации α_2 - адренорецепторов на работу сердца крыс в онтогенезе / Л. И. Хисамиева, Л. И. Фасхутдинов, И. И. Хабибрахманов, Н. И. Зиятдинова // Теория и практика физической культуры и спорта: материалы Всероссийской научной конференции. - Казань, Россия. - 2014. - С.-223-224. - 0,06 п. л. (лично соискателем – 0,02).
12. **Хисамиева Л. И.** Возрастные особенности стимуляции α_2 -адренорецепторов на регуляцию сердечной деятельности крыс / Л. И. Хисамиева // XXI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых Ломоносов 2014. - 2014. - Москва, Россия - С.358-359. - 0,06 п. л. (лично соискателем – 0,06).
13. **Хисамиева Л. И.** Возрастные особенности блокады A_2C -адренорецепторов на регуляцию сердечной деятельности крыс / Л. И. Хисамиева, Т. Л. Зефирова, Н. И. Зиятдинова // Адаптация растущего организма: материалы XII международной научной школы-конференции. - Казань, Россия - 2014. - С.120. - 0,06 п. л. (лично соискателем – 0,02).

отзывы на автореферат просим высылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, главное здание Казанского (Приволжского) федерального университета, отдел аттестации научно-педагогических кадров, Ученому секретарю Диссертационного совета Д 212.081.36 Абрамовой Зинаиде Ивановне, факс: (843) 238-76-01, e-mail.ziabramova@mail.ru