

4. Protas L., Qu J., Robinson R.B. // *New Physiol Sci.* 2003. Vol. 18, № 5. P. 181-185.

5. Silinsky E. M., Gerzanich V., and Vanner S. M. // *Br J Pharmacol.* 1992. Vol 4. P. 762-763

DOI:10.12737/12354

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ α_1 -АДРЕНорецепторов НА ИЗОЛИРОВАННОЕ ПО ЛАНГЕНДОРФУ СЕРДЦЕ КРЫС

Н.И. Зиятдинова, И.И. Хабибрахманов, Т.Л. Зефиоров

Кафедра анатомии, физиологии и охраны здоровья человека (зав. каф. - докт. мед. наук, проф. Т.Л.Зефиоров) Казанского (Приволжского) федерального университета

Литература: zefirovtl@mail.ru

Ex vivo изучалось влияние стимуляции α_1 -адренорецепторов метоксамином на частоту сердечных сокращений и систолическое давление, развиваемое левым желудочком сердца крыс. Стимуляции α_1 -адренорецепторов вызывала брадикардию независимо от концентрации агониста. Метоксамин в концентрации 10^{-8} М приводил к разнонаправленным эффектам сократимости. Серии экспериментов с разными концентрациями неселективного агониста показали положительную хроноинотропную зависимость.

Ключевые слова: изолированное сердце, адренорецепторы, крыса

Симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС) проявляет широкий спектр сердечно-сосудистых эффектов, таких как, положительный хронотропный, инотропный, люзитропный, дромотропный эффекты через адренорецепторы (АР) [2]. В настоящее время показано наличие трех подтипов α_1 -АР: α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} -АР [1]. Все три подтипа активируются адреналином, норадреналином, фенилэфрином и блокируются празозином. Все α_1 -АР, взаимодействуя с Gq-белком активируют фосфолипазу $C\beta_1$, увеличивают концентрацию диацилглицерола и активируют протеинкиназу С. Показано, что α_{1A} - и α_{1B} подтипы α_1 -АР в клетках сердца расположены главным образом на ядерной мембране, а не на сарколемме [3]. In vitro и in vivo показано, что α_{1A} - и α_{1B} -АР в кардиомиоцитах крысы могут осуществлять различный регуляторный эффект при хронической стимуляции [1]. Выявлены различия в реакции сердца на блокаду разных подтипов α_1 -АР [4]. Целью данного исследования было изучение влияния стимуляции α_1 -АР метоксамином на ЧСС и сократимость изолированного по Лангендорфу сердца крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах массой 200-250 грамм. Для наркоза использовали 25% раствор уретана в дозе 800 мг/кг массы животного. Сердца были быстро извлечены и помещены в холодный раствор (0°C) Кребса-Хензелейта (КХ). Изолированные сердца перфузировались на установке Лангендорфа (ADInstruments, Австралия) оксигенированным (95% O₂, 5%CO₂) раствором КХ при 37°C и pH=7,3-7,4. Осуществлялась гравитационная ретроградная перфузия под постоянным гидростатическим давлением 60-65 мм рт. ст. Для стимуляции α_1 -АР

использовали метоксамин гидрохлорид фирмы «Sigma» в концентрациях 10^{-10} и 10^{-8} моль. Для записи внутрижелудочкового давления латексный баллончик, заполненный водой, помещали в полость левого желудочка, при этом конечно-диастолическое давление устанавливалось на уровне 10–20 мм рт. ст. Изменения внутрижелудочкового давления при изоволюмическом режиме регистрировали при помощи датчика давления модели ML T844 (ADInstruments, Австралия). По кривой подсчитывали частоту сокращений и систолическое давление в левом желудочке (LVP). Сигналы записывали на установке PowerLab 8/35 (ADInstruments, Австралия) при помощи программы LabChart Pro (версия v8, Австралия). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи t критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Ex vivo изучалось влияние стимуляции α_1 -адренорецепторов метоксамином на ЧСС и систолическое давление, развиваемое левым желудочком сердца крыс. Стимуляция α_1 -АР метоксамином в концентрации 10^{-10} М на 3 минуте приводила к урежению работы сердца (12%) и уменьшению силы сокращения на 12%. Через 5 минут ЧСС снижалось на 28,7% ($p \leq 0,01$), к 15-й минуте на 35% ($p \leq 0,05$). В течение всего эксперимента максимальное уменьшение сократимости левого желудочка составило 27,8% ($p \leq 0,05$). Сразу после введения метоксамин в концентрации 10^{-8} М наблюдалось увеличение сократимости левого желудочка на 12% ($p \leq 0,05$), значение LVP изменялось с $62,35 \pm 5,04$ до $69,8 \pm 6,8$ мм рт. ст. На 7 минуте перфузии наблюдалось уменьшение силы сокращений на 65% ($p \leq 0,01$). Метоксамин в концентрации 10^{-8} М вызывал уменьшение ЧСС. Максимальное снижение частоты сердечбиений составило 29,5% ($p \leq 0,05$). Таким образом, стимуляции α_1 -АР изолированного по Лангендорфу сердца приводила к брадикардии независимо от концентрации агониста. Метоксамин в концентрации 10^{-8} М приводил к разнонаправленным эффектам сократимости. Эксперименты с разными концентрациями неселективного агониста показали положительную хроноинотропную зависимость.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jensen B.C., O'Connell T.D., Simpson P.C. // J Mol Cell Cardiol. 2011. Vol. 51(4). P: 518 – 28.
2. Philipp M., Brede M., Hein L. // Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol. 283, N 2. P: 287-295.
3. Wright C.D., Chen Q., Baye N.L., Huang Y., Healy C.L., Kasinathan S. et al. // Circ Res. 2008. Vol. 103(9). P: 992-1000.
4. Ziyatdinova N.I., Dementieva R.E., Fashutdinov L.I., Zefirov T.L. // Bull. Exp Biol. Med. 2012. Vol. 154, N 2. P: 184-185.

INFLUENCE OF STIMULATION OF α_1 -ADRENERGIC RECEPTORS IN THE ISOLATED LANGENDORFF RAT HEART

N. I. Ziyatdinova, I. I. Khabibrahmanov, T. L. Zefirov

Department of anatomy, physiology and human health (head DEP. - doctor med. sciences, prof. T. L. Zefirov) Kazan (Volga region) Federal University

zefirovtl@mail.ru

Ex vivo studied the effect of stimulation of α_1 -adrenergic receptors by methoxamine on heart rate and systolic pressure of the left ventricle of rat heart. Stimulation of α_1 -adrenergic receptors caused bradycardia regardless of the concentration of agonist. Methoxamine at a concentration of 10^{-8} M resulted in mixed effects on heart rate and contractility. A series of experiments with different concentrations of the nonselective agonist showed a positive chronotropic dependence.

Keywords: isolated heart, adrenergic receptors, rat.

The sympathetic division of the autonomic nervous system (ANS) exhibits a broad spectrum of cardiovascular effects, such as, positive chronotropic, inotropic, lusitropic, dromotropic effects via adrenergic receptors (AR) [2]. Currently shown the existence of three subtypes of α_1 -AR: α_{1A} -, α_{1B} - and α_{1D} -AR [1]. All three subtypes are activated by adrenaline, noradrenaline, phenylephrine and blocked by prazosin. All α_1 -AR, interacting with Gq-protein activates phospholipase C β 1, increase the concentration of diacylglycerol and activate protein kinase C. It shown that the α_{1A} - and α_{1B} - subtypes of α_1 -AR in the heart cells are mainly located at the nuclear membrane and not at the sarcolemma [3]. In vitro and In vivo shows that the α_{1A} - and α_{1B} -AR in rat cardiomyocytes can implement various regulatory effect of chronic stimulation [1]. The differences in the reaction of the heart to the blockade of different subtypes of α_1 -AR [4]. The aim of this study was to investigate the effect of stimulation of α_1 -AR methoxamine on heart rate and contractility in Langendorff perfused rat heart.

METHODS AND MATERIALS

The experiments were performed on white rats weighing 200-250 grams. For anesthesia used a 25% solution of urethane at a dose of 800 mg/kg weight of the animal. Hearts were quickly removed and placed in a cold (0°C) Krebs-Henseleit solution (KH). Isolated hearts were perfused in the installation of Langendorff (ADInstruments, Australia) oxygenated (95% O₂, 5% CO₂) KH solution at 37 ° C and pH = 7,3-7,4. Carried gravitational retrograde perfusion under constant hydrostatic pressure of 60-65 mm Hg. For stimulation of α_1 -AR used methoxamine hydrochloride "Sigma" at concentrations of 10^{-10} and 10^{-8} mol. To record intraventricular pressure latex balloon filled with water was placed in the cavity of the left ventricle, end-diastolic pressure was set at 10-20 mm Hg. Changes in intraventricular pressure (LVP) when isovolumic mode were recorded using a pressure transducer (model ML T844 (ADInstruments, Australia)). The curve of counting rate and systolic pressure in the left ventricle (LVP). To record intraventricular pressure latex balloon filled with water was placed in the cavity of the left ventricle, end-diastolic pressure was set at 10-20 mm Hg. Changes in intraventricular pressure when isovolumic mode were recorded using a pressure transducer (model ML T844 (ADInstruments, Australia)). From the curve was calculated and the frequency of contractions systolic left ventricular pressure (LVP). The signals were recorded on the installation PowerLab 8/35 (ADInstruments, Australia) using LabChart Pro (version v8, Australia). Statistical processing of the results was performed using Student's t test.

RESULTS

Ex vivo studied the effect of stimulation of α_1 -adrenergic receptors by methoxamine on heart rate and systolic pressure of the left ventricle of rat heart. Stimulation of α_1 -AR methoxamine at a concentration of 10^{-10} M to 3 minutes resulted in slowing of the heart (12%) and reducing the force of contraction of 12%. After 5 minutes, the heart rate decreased by 28.7% ($p \leq 0.01$), for 15 minutes, 35% ($p \leq 0.05$). Throughout the experiment the maximum decrease in contractility of the left ventricle was 27,8% ($p \leq 0.05$). Immediately after the introduction methoxamine at a concentration of 10^{-8} M, an increase in the contractility of the left ventricle by 12% ($p \leq 0.05$), the value of LVP changed with $62,35 \pm 5,04$ to $69,8 \pm 6.8$ mm Hg. On the 7-minute perfusion was observed a decrease in contraction force by 65% ($p \leq 0.01$). Methoxamine at a concentration of 10^{-8} M caused a reduction in heart rate. The maximum reduction in heart rate was 29.5% ($p \leq 0.05$). Thus, stimulation of α_1 -AR in Langendorff perfused heart was led to bradycardia regardless of the concentration of agonist. Methoxamine at a concentration of 10^{-8} M resulted in mixed effects contractility. Experiments with different concentrations of the nonselective agonist showed a positive chronoinotropic dependence.

REFERENCES

1. Jensen B.C., O'Connell T.D., Simpson P.C. // J Mol Cell Cardiol. 2011. Vol. 51(4). P: 518 - 28.
2. Philipp M., Brede M., Hein L. // Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol.283, N 2. P: 287-295.
3. Wright C.D., Chen Q., Baye N.L., Huang Y., Healy C.L., Kasinathan S. et al. // Circ Res. 2008. Vol. 103(9). P: 992-1000.
4. Ziyatdinova N.I., Dementieva R.E., Fashutdinov L.I., Zefirov T.L. // Bull. Exp Biol. Med. 2012. Vol.154, N 2. P: 184-185.

DOI:10.12737/12355

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ И ФЕРМЕНТ-ИНГИБИТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ АФОБАЗОЛА И ЕГО ОСНОВНОГО МЕТАБОЛИТА

Золотов Н.Н., Назарова Г.А.**, Колясникова К.Н.**

*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии имени П.К.Анохина», Москва, Россия
zolotovnn@gmail.com

Ключевые слова: гипоксия, афобазол, дипептидилпептидаза IV, аденозиндезаминаза, мышцы

Селективный анксиолитик афобазол разработан в России и имеет несколько молекулярных мишеней – сигма-1-рецептор, рецептор мелатонина и моноаминоксидазу [1]. Большое количество лигандов сигма-1-рецептора, такие как галоперидол, различные опиаты и нейропептиды. Среди последних пептидов большой интерес представляет нейропептид Y (NPY), который обладает, анксиолитическим и нейропротективным действием и инактивируется в организме путем ферментативного расщепления пролинспецифическим ферментом дипептидилпептидазой IV (КФ 3.4.14.5.,