

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ
КАФЕДРА ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Направление (специальность): 06.04.01 биология
Профиль: «Физиологические основы функциональной диагностики»

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ
АЛЬФА АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЦА

Работа завершена:

«14» мая 2019 г. Жул (Зарипова Р.И.)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель
Доктор биологических наук, доцент
«20» мая 2019 г. Зефир (Зефиров Т. Л.)

Заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор
«4» июня 2019 г. Зефир (Зефиров Т. Л.)

Казань - 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. α_1 -адренорецепторы и α_2 -адренорецепторы в сердечно-сосудистой системе	8
1.2. Классификация α_1 -адренорецепторов.....	8
1.3. Классификация α_2 -адренорецепторов.....	9
1.4. Локализация α_1 -адренорецепторов	9
1.5. Локализация α_2 -адренорецепторов	10
1.6. Функции α_1 -адренорецепторов.....	11
1.7. Функции α_2 -адренорецепторов.....	17
1.8. Механизм передачи сигнала α_1 -адренорецепторов.....	23
1.9. Механизм передачи сигнала α_2 -адренорецепторами	28
1.10. Особенности адренергической регуляции сердечной деятельности в онтогенезе	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Объект исследования	37
2.2. Методы оперативных вмешательств.....	39
2.3. Методика изучения показателей деятельности изолированного сердца по Лангендорфу	40
2.4. Методика фармакологических воздействий	42
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	43

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Влияние метоксамина на показатели работы изолированного сердца 20-ти недельных крыс	44
3.2. Влияние клонидина гидрохлорида на параметры работы изолированного сердца взрослых крыс	47
ВЫВОДЫ	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	53
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	55
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	57

10. Григорьев А.Ф., 2011; Анисимов Г.Ф. и др., 2012; Чинкин А.С., 1988; Абакумова Е.В., Соловьев В.Ю., 2010; Институтская Р.Р. и др., 1992; Тарасов О.Ю., Бактибаев А.М. и др., 2009; Гендер R.C. et al., 2011; Robinson R.B. et al., 2012; Кудогаш У.А. и др., 2014.

На изолированной ткани из крыс межстратиграфических возрастов 9 подтипов волнистого вторичного мозаичного костного мозга (V-LAP и V-M-XR) выявлено 6 подтипов мускариновых каннабиноидных (ММ-ХР) рецепторов (Григорьев, 1988). Несколько позже, участвующими в регуляции функций мозгового вещества, выделяются V-LAP и V-M-XR. Активация этих каннабиноидных рецепторов может вызывать различные функциональные состояния организма (Григорьев А.Ф., 2012; Медведев Ю.Н. и др., 2006; Родионов и др., 2003; Григорьев А.Ф. и др., 2014; Задорожная и др., 2015). Весь этот набор определенных каннабиноидных рецепторов при воздействии различных факторов физической опасности, патологических состояний (Чинкин А.С., 1988), а также психического состояния (взаимодействие с обществом) могут оказывать влияние на электрическую проводимость и подвижность сердечной мышцы на кровотоке в органах, кровь из которых питает сердце (Григорьев А.Ф., 2012). Адренорецепторы, расположенные в регуляции кровообращения, сердца, сонлив-

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Изучение механизмов, лежащих в основе регуляции функций сердца является одним из важных направлений в физиологии сердца. Экстракардиальные нервные и гуморальные механизмы с помощью внутрисердечных образований регулируют деятельность сердца [Павлов И.П., 1951; Курмаев О.Д., 1950; Косицкий Г.И.]. Симпатический и парасимпатический отдел вегетативной нервной системы через адренергические и холинергические рецепторы сердца реализуют экстракардиальные нервные влияния [Ситдиков Ф.Г., 1974; Зефиров Т.Л., 1999; Зефиров Т.Л. и др., 2011; Аникина Т.А. и др., 2013; Чинкин А.С., 1988; Абрамочкин Д.В., Сухова Г.С., 2009; Нигматуллина Р.Р. и др., 1999а; Тарасова О.С., 2005; Barbuti A. et al., 2009; Jensen B.C. et. al., 2011; Robinson R.B. et al., 2003; Wydeven N. et al., 2014].

На сегодняшний день в сердце млекопитающих выделены 9 подтипов адренорецепторов (AP): α_{1A} - , α_{1B} - , α_{1D} - , α_{2A} - , α_{2B} - , α_{2C} - , β_1 - , β_2 - и β_3 -AP [Brodde O.E. et al., 2006] и 5 подтипов мускариновых холинорецепторов (M_1 - M_5 -ХР) [Caulfield M.P., 1993]. Главными подтипами, участвующими в регуляции сердечной деятельности, являются β_1 -AP и M_2 -ХР. Активация адренорецепторов может вызвать различные функциональные ответы [Murakami M. et al., 2008; Myslivecek J. et al., 2008; Protas L. et al., 2003; Зефиров Т.Л. и др., 2014; Зефиров и др., 2015]. Есть много работ, описывающих «поведение» адренорецепторов при воздействии разных режимов физической нагрузки, патологических состояниях (Чинкин А.С., 2006), исследовано влияние селективной блокады подтипов адренорецепторов на хронотропию сердца крыс при формировании адренергической иннервации (Зиятдинова Н.И., 2014). Адренорецепторы принимают участие в регуляции артериального давления, секреции, обмена

веществ, мышечного сокращения (Brodde O.E. et al., 2006). В связи с этим адренорецепторы являются объектами терапевтического значения в лечении целого ряда заболеваний.

Несмотря на то, что α_1 -АР в сердце составляют около 10% от общего количества адренергических рецепторов, они выполняют большое количество функций. Например, α_1 -АР принимают участие в изменении инотропии миокарда, транскрипции генов, биосинтезе белков и регуляция апоптоза [O'Connell T.D. et al., 2014]. Изучение α_1 -АР является актуальным, поскольку имеются противоречивые данные о сроках становления и особенностях экстракардиальных нервных влияний на сердце, а также отсутствует полная информация о причастности к этим процессам регуляторных механизмов с участием α_1 -АР.

В настоящее время известно, что α_2 -АР локализуются 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]. В литературе мало информации о функциональном ответе сердца после его активации или блокаде α_2 -АР. В связи с этим, изучение роли α_2 -АР, расположенных 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 связи с вышесказанным, весьма актуальным является изучение роли обоих подтипов α -адренорецепторов в механизмах регуляции сердечной деятельности. Для выявления функциональной активности данных рецепторов нами были проведены исследования на изолированном сердце, что позволило исключить регуляторные влияния со стороны нервной и эндокринных систем.

Объект исследования

Крысы 20-ти недельного возраста.

Предмет исследования

α_1 - и α_2 -адренорецепторы регуляции работы сердца.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ стимуляции α_1 -адренорецепторов и α_2 -адренорецепторов на сократимость изолированного сердца взрослых крыс.

Задачи исследования

1. Выявить дозозависимое влияние агониста α_1 -адренорецепторов метоксамина на давление развиваемое левым желудочком изолированного по Лангендорфу сердца взрослых крыс.
2. Выявить дозозависимое влияние агониста α_2 -адренорецепторов клонидина гидрохлорида на давление развиваемое левым желудочком изолированного по Лангендорфу сердца взрослых крыс.

Научная новизна

В работе были получены результаты, о влиянии клонидина гидрохлорида на α_2 -адренорецепторы и метоксамина на α_1 -адренорецепторы. Исследования по изучению влияния агониста α_1 -адренорецепторов метоксамина в концентрациях 10^{-9} - 10^{-8} М на изолированное по Лангендорфу сердце крыс 20-ти недельного возраста выявили, что агонист α_1 -адренорецепторов уменьшает давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ) в изолированном сердце взрослых крыс. В наших экспериментах показано, что активация α_1 -адренорецепторов метоксамином может оказывать разнородные эффекты на ДРЛЖ. Выявлено кратковременное

увеличение силы сокращений миокарда сердца взрослых крыс, с последующим ее снижением. Впервые показано, что агонист α_2 -адренорецепторов клонидин гидрохлорид во всех исследуемых концентрациях (10^{-9} - 10^{-6} М) уменьшает давление, развиваемое левым желудочком изолированного по Лангendorфу сердца взрослых крыс. То есть, стимуляция обоих подтипов α -адренорецепторов приводит к снижению сократительной функции миокарда.

Практическая значимость

Полученные нами результаты расширяют представления о роли α -адренорецепторов в регуляции сердечной мышцы, что может вызвать практический интерес у фармакологов, физиологов, биохимиков изучающих влияние различных блокаторов адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему с использованием крыс в качестве экспериментальных животных. Материал исследований так же заслуживает внимания со стороны специалистов по возрастной и нормальной физиологии, кардиологии и педиатрии.

Согласно полученным нами результатам, в сердце крысы преобладают α_2 -адренорецепторы над α_1 -адренорецепторами. Результаты анализа МРТК выявил преобладание в сердце крыс α_2 -АР, в количественном соотношении 30,1 против 69,9% ($\text{Myslischek, Jan et al., 2003}$).