

Министерство образования и науки РФ  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
Казанский (Приволжский) Федеральный Университет  
Институт фундаментальной медицины и биологии  
Кафедра охраны здоровья человека

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

РОЛЬ  $NPY_5$ -ПОДТИПА РЕЦЕПТОРОВ В СЕРДЕЧНОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ  
ОНТОГЕНЕЗЕ

Работа завершена:

«1» июня 2017года



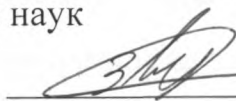
(М.И. Фахрисламова)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

Доцент, кандидат биологических наук

«5» июня 2017года



(Зверев А.А.)

Заведующий кафедрой:

Профессор, доктор медицинских наук

«6» июня 2017года



(Зефиоров Т.Л.)

Казань 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	5
1.1 Общая характеристика нейропептида Y.....	5
1.2 Рецепторы чувствительные к нейропептиду Y.....	7
1.3 Агонисты и антагонисты NPY рецепторов.....	13
1.4 Участие NPY в регуляции деятельности сердца.....	18
1.5 Перспективы использования NPY в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.....	26
1.6 Участие NPY5 рецепторов в деятельности сердца.....	31
ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ.....	35
2.1 Организация исследований.....	35
2.2 Методика регистрации сократимости полосок миокарда.....	36
2.3 Методика внутриклеточной регистрации ПД.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1. Влияние нейропептида Y разных концентраций на сократимость миокарда предсердий и желудочков у 7-суточных крыс.....	41
3.2. Влияние NPY разных концентраций на сократимость миокарда предсердий и желудочков у 21-суточных крыс.....	44
3.3. Влияние NPY разных концентраций на сократимость миокарда предсердий и желудочков у 100-суточных крыс.....	47
3.4. Влияние NPY разных концентраций на электрическую активность миокарда предсердий у 7 и 100-суточных крыс.....	49
3.5. Влияние CGP 71683 на сократимость миокарда предсердий и желудочков у 100-суточных крыс.....	50
3.6. Влияние нейропептида Y на сократимость миокарда предсердий и желудочков крыс на фоне блокады CGP 71683.....	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	54
ВЫВОДЫ.....	56

## ВВЕДЕНИЕ

Нейропептид Y (NPY) относится к числу пептидов, широко распространенных в центральной, различных отделах автономной нервной системы, включая симпатический, парасимпатический и метасимпатический [Маслюков П.М. и другие 2016] и полностью удовлетворяет нейротрансмиссивным критериям, поскольку хранится в симпатических пузырьках, высвобождается при электрической стимуляции и действует на специфические рецепторы [Masliukov P.M и другие 2012]. Этот пептид экспрессируется в больших количествах в головном мозге, постганглионарных симпатических волокнах, мегакариоцитах и тромбоцитах [Horackova M. и другие 1994]. Исследования показали, что NPY выявлялся в интрамуральных узлах предсердий, звездчатых узлах уже с момента рождения и на протяжении остальных изучаемых возрастных периодов. В раннем постнатальном онтогенезе процент нейронов в узлах автономной нервной системы, содержащих нейропептид Y, возрастает [Batterham R.L. и другие 2003].

Нейропептид Y регулирует различные физиологические процессы. К центральным эффектам относятся: гипотензия, гипотермия, угнетение дыхания и т.д. [Batterham R.L. и другие 2003], к периферическим: регуляция сердечно-сосудистой, эндокринной и респираторной деятельности. Нейропептид Y регулирует не только на сосудистый тонус, частоту и силу сердечных сокращений, моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта, а также оказывает трофические эффекты и стимулирует пролиферацию клеток органов - мишеней, в сосудах, миокарде и жировой ткани [Ammar D.A. и другие 1996].

Наличие NPY и некоторых из его рецепторов в нормальном сердце и изменение NPY и рецепторов NPY в патофизиологических состояниях, таких как сердечная недостаточность, предполагает, что этот нейропептид играет локальную роль в нормальном и патологическом состоянии сердца. Кроме того, есть возможность того, что он выступает в качестве со- передатчика симпатических норадренергических нервов между норадреналином и NPY в

управлении сердечными функциями и дисфункциями. Онтогенетический аспект нейропептидной регуляции практически не изучен.

Несмотря на обилие работ морфологических работ, доказывающих наличие различных типов NPY-рецепторов в сердце, функциональная роль многих из них остается неясной.

### **Цель и задачи исследования**

Цель: изучение роли NPY<sub>5</sub>-подтипа рецепторов в деятельности сердца крыс на разных этапах постнатального онтогенеза.

В соответствии с этой целью были сформулированы следующие задачи:

1. Ознакомиться, перевести и проанализировать основные публикации о молекулярной структуре, о локализации и функциональной активности рецепторов чувствительных к нейропептиду Y.
2. Изучить влияние не селективного агониста нейропептида Y на сократимость миокарда крыс 7-, 21- и 100-суточного возраста.
3. Изучить влияние не селективного агониста нейропептида Y на электрическую активность миокарда предсердий крыс 100-суточного возраста.
4. Изучить влияние селективного антагониста CGP 71683 на сократимость миокарда крыс 7- и 100-суточного возраста.
5. Изучить влияние не селективного агониста нейропептида Y на фоне блокады CGP 71683 на сократимость миокарда крыс 7- и 100-суточного возраста.

### **Структура и объем диссертации**

Дипломная работа объемом 64 страницы состоит из введения, обзора литературы, описания организации и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов и списка цитируемой литературы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейропептид Y (NPY), представляет собой остаток 36-пептидамида. Образуется путем отщепления от большого предшественника, *preproNPY*, который широко распространен в центральной и периферической нервной системе. На периферии NPY совместно располагается и выбрасывается при стимуляции с норадреналина в симпатических нервных волокнах. В сердце, мРНК нейропептид Y выражается в клеточных телах внутренних нейронов и эндотелиальных клетках. Его действия опосредованы G-белком рецепторов, обозначаемых как NPY<sub>1</sub>-NPY<sub>6</sub>. Действия NPY в сердце обширны и включают в себя практически все типы клеток сердца. Рецептор Y<sub>1</sub> вызывает вазоконстрикцию и регулирует оборот белка и экспрессию конститутивного гена в гипертрофированных кардиомиоцитах. Исследования на сегодняшний день доказывают роль NPY в патологии ряда заболеваний, в том числе сахарного диабета.

NPY в основном синтезируется и секретируется нейронами центральной и периферической нервной системы. В мозге NPY выражается в гипоталамусе, где он проявляет чрезвычайно сильное воздействие на потребление питательных веществ, а также в коре, гиппокампе, базальной полосе переднего мозга, лимбических структурах, миндалинах и стволе мозга. В периферической нервной системе экспрессия NPY встречается преимущественно в симпатических нейронах и в мицрических и подслизистых сплетениях кишечной нервной системы. NPY синтезируется и высвобождается из клеток островковых клеток поджелудочной железы, и он ингибирует секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, через рецептор Y<sub>5</sub>. Повышенные уровни циркулирующего NPY наблюдаются после активации симпатической нервной системы и у пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы и карциноидными опухолями или нейрогенными опухолями, включая нейробластомы и феохромоцитомы.

Действие NPY в сердечно-сосудистой системе включает стимуляцию роста клеток гладких мышц сосудов и образование неоинтимы через рецепторы

Y1 и Y3, а его ангиогенные эффекты опосредуются через активацию рецептора Y2 и Y5.

Внутрисосудистое введение NPY связано с выраженной вазоконстрикцией плацентарного кровообращения, независимо от  $\alpha$ - или  $\beta$ -адренергической сигнализации.

По нашим данным, не селективный агонист NPY-рецепторов на фоне блокады вызывает увеличение силы сокращения миокарда у 7 и 100-суточных животных. Реализация положительного инотропного эффекта не селективного агониста NPY-типа рецепторов осуществляется через Ca каналы L-типа и мобилизацию кальция из саркоплазматического ретикула.

## ВЫВОДЫ

1. Нейропептид Y вызывает дозозависимое изменение сократимости миокарда предсердий и желудочков крыс 7-100-суточного возраста.
2. Максимальное увеличение силы сокращения полосок миокарда у 7-суточных животных наблюдается в концентрации  $10^{-8}$  М, у 21-суточных  $10^{-7}$  М. У 100-суточных животных нейропептид Y не вызывает достоверных изменений в исследованном диапазоне концентраций.
3. Введение агонистов и антогонистов нейропептида Y показало, что эффекты препаратов более выражены в желудочках по сравнению с предсердиями.
4. CGP 71683 вызывает увеличение сократимости миокарда крыс 7- и 100-суточного возраста.
5. Нейропептид Y на фоне блокады вызывает увеличение сократимости миокарда крыс, что доказывает участие  $NPY_5$ -подтипа рецепторов в сократимости миокарда.