

*На правах рукописи*

Самоделкина Елена Олеговна

**СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОГЕННЫХ МОДУЛЯТОРОВ  
АЛЬФА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ У ЖЕНЩИН  
НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РЕПРОДУКТИВНОГО ПРОЦЕССА,  
ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ НА СЕГМЕНТАХ АОРТЫ КРЫСЫ**

03.03.01 – физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Нижний Новгород – 2011

Работа выполнена в научно-исследовательской лаборатории физиологии мышц кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Циркин Виктор Иванович

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент Хлыбова Светлана Вячеславовна

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор Конторщикова Клавдия Николаевна  
доктор биологических наук, Сизова Елена Николаевна

**Ведущая организация:**

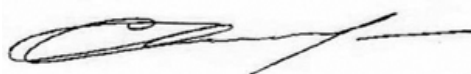
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.166.15 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, корп. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат биологических наук,  
доцент



С. В. Копылова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Ранее было показано (Циркин В. И. Дворянский С. А., 1997; Циркин В. И. и соавт., 1997; Хлыбова С. В., 2007), что сыворотка крови небеременных и беременных женщин обладает  $\beta$ -адреносенсибилизирующей активностью, выраженность которой зависит от этапа репродуктивного процесса – она возрастает при беременности и снижается перед родами. Эта активность объясняется наличием в крови эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР). Показано, что ЭСБАР является низкомолекулярным веществом, а его аналогами – гистидин, триптофан и тирозин (Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997; Ноздрачев А. Д. и соавт., 1998; Туманова Т. В., 1998; Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006; Хлыбова С. В., 2007). Предполагается, что ЭСБАР играет важную роль в регуляции сократительной деятельности матки (СДМ) при беременности как фактор, повышающий эффективность активации  $\beta$ -АР миометрия и тем самым способствующий вынашиванию плода (Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997; Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006; Хлыбова С. В., 2007). В литературе также сообщается о том, что сыворотка крови человека способна повышать эффективность активации  $\alpha$ -АР, т. е. обладает  $\alpha$ -адреносенсибилизирующей активностью (Tulenko T. et al., 1987; Pillai G., Sutter M., 1989; Циркин В. И. и соавт., 2002; Демина Н. Л. и соавт., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010). Так, Pillai G., Sutter M. (1989), используя в качестве тест-объекта гладкие мышцы аорты крысы, показали, что плазма крови здоровых беременных женщин и особенно плазма крови беременных, имеющих артериальную гипертензию, усиливает вазоконстрикторный эффект норадреналина. В опытах с гладкими мышцами коронарной артерии кролика Tulenko T. et al. (1987) показали, что сыворотка крови беременных женщин с преэклампсией, в отличие от сыворотки крови беременных женщин, повышает чувствительность этих мышц к норадреналину (в 1,6) и ангиотензину II (в 2,9 раз), не влияя при этом на чувствительность к серотонину. Предполагается, что  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови обусловлена наличием в ней эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -АР, или ЭСААР (Циркин В. И. и соавт., 2002; Демина Н. Л. и соавт., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010). Однако его природа не установлена, а сам фактор, как и ЭСБАР, в чистом виде не выделен. В литературе также сообщается о способности сыворотки крови пациентов с гипертонической болезнью III степени снижать эффективность активации  $\alpha$ -АР, т.е. проявлять  $\alpha$ -адреноблокирующую активность (Демина Н. Л. и соавт., 2008). Это объясняется наличием в крови эндогенного блокатора  $\alpha$ -АР (ЭБААР). Сведения о содержании этого фактора при беременности и его природе в литературе отсутствуют. В целом, до настоящего времени систематических исследований, касающихся динамики  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови при беременности, в том числе при ее осложнении угрозой преждевременных родов (УПР) или гестозом, не проводилось. Вместе с тем, очевидно, что сведения о содержании ЭСААР и ЭБААР в крови матери и плода могут представлять большой интерес для понимания изменений адренореактивности гладких мышц матки и сосудов, происходящих при беременности и для разработки вопросов патогенеза УПР и гестоза. Поэтому мы полагаем, что изучение  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыво-

ротки крови небеременных и беременных женщин, в том числе при наличии у них УПР или гестоза, будет представлять определенный интерес и для физиологов, и для акушеров-гинекологов.

Следует отметить, что в настоящее время отсутствует стандартный тест-объект для оценки  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови. С этой целью авторы используют гладкие мышцы различных сосудов (Tulenko T. et al., 1987; Pillai G., Sutter M., 1989; Демина Н. Л. и соавт., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010). Поэтому возникает задача найти такой объект и дать ему характеристику. С учетом перспективы проведения подобных исследований мы считали возможным в качестве такого тест-объекта использовать кольцевые сегменты аорты крысы – классического лабораторного животного. Но этот объект до сих пор исследован недостаточно.

Ранее было показано, что образующийся в организме лизофосфатидилхолин (ЛФХ) снижает эффективность активации М-холинорецепторов (М-ХР) миокарда (Проказова Н.В. и соавт., 1998), гладких мышц желудка (Куншин А. А. и соавт., 2007) и сосудов (Tang Y. et al., 1997; Vuong T. et al., 2001; Zhang R. et al., 2006). Это позволяет рассматривать ЛФХ в качестве компонента эндогенного блокатора М-ХР (ЭБМХР), наличие которого постулировано на основании М-холиноблокирующей активности сыворотки крови (Циркин В. И. и соавт., 2002; Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006; Куншин А. А. и соавт., 2007). Показано что ЛФХ снижает положительный инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы (Пенкина Ю. А. и соавт., 2008) и стимулирующий эффект адреналина в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы (Кашин Р. Ю. и соавт., 2010), т.е. снижает эффективность активации соответственно  $\beta$ -АР кардиомиоцитов и  $\alpha$ -АР миоцитов сосудов. Косвенно эти данные говорят о том, что ЛФХ можно рассматривать как универсальный фактор, снижающий эффективность передачи сигнала от рецепторов, ассоциированных с G-белком, внутрь клетки. Однако этой гипотезе противоречат данные о том, что ЛФХ ( $10^{-5}$  М) может не снижать эффективность активации  $\alpha$ -АР миоцитов сосудов, а наоборот – усиливать ее. Это, например, было показано в опытах с сегментами аорты крысы при использовании селективного агониста  $\alpha_2$ -АР препарата UK14,304 (Matsumoto T. et al., 2006) и с сегментами мезентеральной артерии крысы при использовании селективного агониста  $\alpha_1$ -АР фенилэфрина (Zhang R. et al., 2006). Авторы объясняли усиливающий эффект ЛФХ его влиянием на активность тирозинкиназы (Matsumoto T. et al., 2006) или циклооксигеназы, повышающей синтез тромбоксана в эндотелиоцитах сосуда (Zhang R. et al., 2006). Учитывая, что ЛФХ постоянно образуется в клетках организма из фосфатидилхолина под влиянием фосфолипазы  $A_2$  и лецитинхолестерин-ацилтрансферазы (Проказова Н. В. и соавт., 1998а), т. е. является естественным компонентом клетки, мы полагали, что изучение влияния ЛФХ на эффекты активации  $\alpha$ -АР может представлять интерес с позиции изучения природы ЭСААР и ЭБААР.

В целом, учитывая, что вопрос о роли и механизме действия эндогенных модуляторов адренореактивности представляет большой интерес и для физиологии, и для акушерства, в работе были поставлены следующие цель и задачи исследования.

**Цель работы.** Исследовать изменение содержания в крови женщин на различных этапах репродуктивного процесса эндогенных модуляторов  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц, используя в качестве тест-объекта кольцевые сегменты аорты крысы.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать адренореактивность гладких мышц аорты крысы как тест-объекта для изучения  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови по их тонической сократительной реакции на воздействие адреналина, фенилэфрина и адреноблокаторов.

2. Изучить  $\alpha$ -адреномодулирующую активность 1000-, 500-, 100- и 50-кратных разведений сыворотки крови небеременных женщин, а также женщин с неосложненным (I, II и III триместры) и осложненным (угрозой преждевременных родов или легким гестозом) течением беременности, используя в качестве тест-объекта кольцевые сегменты аорты крысы.

3. Изучить влияние лизофосфатидилхолина (как возможного модулятора адренореактивности миоцитов аорты крысы) на тонотропный эффект фенилэфрина.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. В опытах с кольцевыми сегментами аорты крысы сыворотка крови небеременных и беременных женщин проявляет  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность, которая выявляется при разведении ее в 50, 100, 500, 1000 и даже 100000 раз, и это объясняется наличием в ней эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -АР (ЭСААР).

2. При беременности  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность у 1000-кратных разведений не меняется, в то время как у 50-, 100- и, в определенной степени, 500-кратных разведений она снижается, а перед родами восстанавливается до значений, характерных для небеременных женщин. Все это говорит о сохранении при беременности высокого уровня в крови эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -АР (ЭСААР) и повышении содержания эндогенного блокатора  $\alpha$ -АР (ЭБААР) и/или эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -АР (ЭСБАР).

**Новизна исследования.** Впервые дана характеристика кольцевых сегментов аорты крысы как тест-объекта для исследования  $\alpha$ -адреномодулирующей активности жидких сред организма, в том числе в отношении сократительной реакции на адренергические средства (фенилэфрин, адреналин, ницерголин, обзидан, атенолол) и лизофосфатидилхолин. Впервые в опытах с кольцевыми сегментами аорты крысы показано, что сыворотка крови небеременных и беременных женщин (в разведениях 1:1000, 1:500, 1:100 и 1:50) повышает вазоконстрикторный эффект фенилэфрина, т. е. проявляет  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность. Впервые установлено, что на протяжении всей беременности  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность у 1000-кратных разведений сыворотки крови сохраняется такой же, как у небеременных женщин, в то время как у 100-, 50- и, в определенной степени, 500-кратных разведений в I и II триместрах нормально протекающей беременности она уменьшается, а III триместре восстанавливается до уровня, характерного для небеременных женщин. Это объясняется сохранением при беременности высокого уровня в крови эндо-

генного сенсibilизатора  $\alpha$ -АР (ЭСААР) и повышением содержания эндогенного блокатора  $\alpha$ -АР (ЭБААР) и/или эндогенного сенсibilизатора  $\beta$ -АР (ЭСБАР). Впервые показано, что у женщин с угрозой преждевременных родов и у женщин с гестозом легкой степени тяжести  $\alpha$ -адреносенсibilизирующая активность 1000-, 500-, 100- и 50-кратных разведений такая же, как у женщин с неосложненным течением беременности. Это означает, что эндогенные модуляторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренореактивности не имеют прямого отношения к патогенезу данных акушерских осложнений. Впервые получены данные, указывающие на способность лизофосфатидилхолина повышать эффективность активации  $\alpha$ -АР миоцитов сосудов. Это дает основание рассматривать лизофосфатидилхолин в качестве одного из компонентов эндогенного сенсibilизатора  $\alpha$ -АР (ЭСААР). Впервые показано, что сыворотка крови небеременных и беременных женщин, в том числе при наличии УПР или гестоза легкой степени не влияет на базальный тонус кольцевых сегментов аорты крысы. Это означает, что содержащийся в крови женщин эндогенный активатор сократимости миоцитов (ЭАСМ) не влияет на тонус гладких мышц аорты крысы.

**Научная значимость исследования.** Результаты исследования дополняют представление о наличии в организме человека системы эндогенных модуляторов хемореактивности, в том числе ЭСБАР, ЭББАР, ЭСААР и ЭБААР и об изменении их содержания при беременности. Внесены новые данные в представление о бета-адренергическом миометрий-ингибирующем механизме, свидетельствующие о том, что становлению этого механизма при беременности помимо увеличения содержания ЭСБАР в крови способствует рост содержания ЭБААР, что, в целом, должно повышать эффективность активации  $\beta$ -АР миоцитов матки при неосложненном течении беременности. Результаты исследования углубляют представление о патогенезе угрозы преждевременных родов и гестоза. В частности, они позволяют утверждать, что их формирование не связано с изменением содержания в крови ЭСААР, ЭБААР и ЭСБАР. В то же время, не исключается, что повышение содержания ЭСААР может иметь прямое отношение к развитию средней и тяжелой формы гестоза. Результаты работы уточняют роль  $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР в сократительном ответе гладких мышц аорты крысы на адренергические воздействия и косвенно указывают на причастность лизофосфатидилхолина как сенсibilизатора  $\alpha$ -АР миоцитов сосудов к развитию тяжелых форм гестоза.

**Практическая значимость исследования.** Результаты работы позволяют рекомендовать использовать кольцевые сегменты аорты крысы в качестве тест-объекта для изучения  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови и других жидких сред организма и указывают на перспективность изучения этой активности у женщин с тяжелыми формами гестоза. При разработке вопросов регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц, регуляции гемодинамики и патогенеза угрозы преждевременных родов и гестоза рекомендуется учитывать наличие в организме эндогенных модуляторов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренореактивности. Результаты работы могут использоваться в лекционных курсах по физиологии (кровообращение, репродукция, вегетативная нервная система, эндокринная система) и по акушерству (регуляция сократительной деятельности матки, акушерские осложнения).

**Внедрение.** Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах нормальной физиологии и акушерства и гинекологии Кировской ГМА и на кафедре биологии Вятского государственного гуманитарного университета.

**Апробация работы.** Результаты исследований доложены (представлены) на I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере» (Сыктывкар, 2008), на 13-ой Всероссийской медико-биологической научной конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (С.-Петербург, 2010), а также на заседании Кировского отделения физиологического общества им. И. П. Павлова (Киров, 2010).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России. Все исследования, результаты которых представлены в диссертации, выполнены лично автором.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и списка литературы, который включает 127 отечественных и 204 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 9 рисунками.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проведена 21 серия на 382 кольцевых препаратах аорты 130 крыс. В сериях 1–10 на 181 препарате аорты 36 крыс для характеристики тест-объекта исследовали: в серии 1 – влияние адреналина ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  г/мл) на базальный тонус кольцевых сегментов; в сериях 2–4 – влияние на тонотропный эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл) неселективного  $\alpha$ -адреноблокатора ницерголина ( $10^{-7}$  г/мл), селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора атенолола ( $10^{-4}$  г/мл) и неселективного  $\beta$ -адреноблокатора обзидана ( $10^{-8}$  г/мл); в серии 5 – влияние  $\alpha$ -адреномиметика фенилэфрина (ФЭ) в концентрациях  $10^{-8}$  –  $10^{-4}$  г/мл на базальный тонус препаратов; в сериях 6–8 – влияние на тонотропный эффект ФЭ адреноблокаторов – ницерголина ( $10^{-9}$ – $10^{-5}$  г/мл), атенолола ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$  г/мл) и обзидана ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл); в серии 9 – стабильность эффектов ФЭ ( $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл) при трехкратном его воздействии.

В сериях 10–15 на 138 кольцевых препаратах аорты 78 крыс исследовали  $\alpha$ -адреномодулирующую активность 50-, 100-, 500- и 1000-кратных разведений сыворотки крови 59 женщин в возрасте 18–36 лет по изменению тонотропного эффекта ФЭ ( $10^{-6}$  г/мл) в присутствии соответствующего разведения сыворотки крови, в том числе небеременных (группа 1), беременных на сроках 7–10 нед, 14–17 нед и 37–40 нед неосложненной беременности (группы 2–4), а также женщин с УПР (группа 5) и легким гестозом (группа 6). Венозную кровь (по 5 мл) получали из локтевой вены с личного информированного согласия женщин и разрешения локального этического комитета Кировской ГМА от 19.12.2007 г. (№ протокола 07-08) в условиях станции переливания крови (группа 1), женской консультации (группы 2–4) или отделения патологии беременности (группы 5 и 6). Отметим, что в группу 5 вошло 9 женщин с угрозой преждевременных родов. Лечение этих женщин проводилось с использованием спазмолитиков (серноокислой магнезии, магне В<sub>6</sub>, но-шпы) и ингибиторов синтеза простагландинов и было эффективным, о чем свидетельствует пролонги-

рование беременности у всех исследованных. В группу 6 вошло 10 женщин с легким гестозом, которые получали базовую терапию сульфатом магния в сочетании со спазмолитиками, блокаторами кальциевых каналов,  $\alpha$ -адреномиметиком центрального действия, что дало положительный эффект. У двух женщин гестоз протекал на фоне гипертонической болезни I и II степени, в связи с этим терапия была дополнена  $MgSO_4$  и нифедипином.

В сериях 16–21 на 63 кольцевых препаратах 16 крыс исследовали влияние ЛФХ в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  г/мл на вазоконстрикторный эффект ФЭ в одной из двух концентраций –  $10^{-6}$  г/мл (серии 16, 17 и 18) или  $10^{-5}$  г/мл (серии 19, 20 и 21).

Во всех случаях сыворотку получали путем 20-минутного центрифугирования при 1000 об/мин и исследовали спустя 1-6 часов после забора крови. Кольцевые сегменты (шириной 3–4 мм) выделяли из дуги и грудной части аорты белых беспородных крыс-самцов (200–250 г). Забой животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» с использованием эфира. Регистрацию сокращений сегментов аорты, помещенных в проточную рабочую камеру объемом 1 мл, проводили по способу Циркина В. И. и соавт. (1997) на многоканальном «Миоцитографе», собранном на базе механотронов типа 6МХ1С, при 38 °С и скорости перфузии раствора Кребса, равной 0,7 мл/мин. Исходная нагрузка на препарат составляла 9,8 мН (или 1000 мг). Амплитуду сокращений кольцевых препаратов выражали в мН или в % к 1-му тестированию ФЭ.

Раствор Кребса (рН-7,4) содержал (мМ): NaCl – 136; KCl – 4,7;  $CaCl_2$  – 2,52;  $MgCl_2$  – 1,2;  $KH_2PO_4$  – 0,6;  $NaHCO_3$  – 4,7;  $C_6H_{12}O_6$  – 11. В работе использовали мезатон (фенилэфрин, Харьковский ОЗ «ГНЦЛС», Украина), адреналин (Московский эндокринный завод, Россия), ницерголин (ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия), атенолол (ЗАО «Канофарма Продакшн», Россия), обзидан (Шварц Фарма АГ, Германия), лизофосфатидилхолин (Харьковский завод бактериальных препаратов, Украина). Результаты исследования подвергнуты статистической обработке параметрическим методом; различия оценивали по критерию Стьюдента или по критерию Уилкоксона, считая их достоверными при  $p < 0,05$  (Гланц С., 1999).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Характеристика адренореактивности гладких мышц аорты крысы.

Данный раздел работы был проведен в связи с необходимостью выбора агониста адренорецепторов и его концентрации с целью оценки  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови при использовании кольцевых сегментов аорты крысы в качестве тест-объекта. Этот раздел был представлен сериями 1–9. Предварительно отметим, что в условиях перфузии раствором Кребса кольцевые сегменты имеют низкий базальный тонус, на фоне которого отсутствуют фазные сокращения. В целом, серии 1–9 показали, что адреналин и фенилэфрин обратимо повышают базальный тонус, величина которого зависит от природы агониста и его концентрации в среде. Преимущественно тонотропный эффект агонистов обусловлен активацией  $\alpha$ -АР, а имеющиеся в миоцитах  $\beta$ -АР частично его снижают.



Действительно, в серии 1, проведенной по схеме: раствор Кребса (РК) → адреналин (АД),  $10^{-7}$  г/мл → РК → АД,  $10^{-6}$  г/мл → РК → АД,  $10^{-5}$  г/мл → РК, установили, что адреналин дозозависимо и обратимо повышает тонус (рис. 1). Его максимальный подъем (до  $3,7 \pm 0,3$  мН) отмечен при концентрации  $10^{-5}$  г/мл, а константа диссоциации составила  $585 \pm 24,7$  нг/мл.

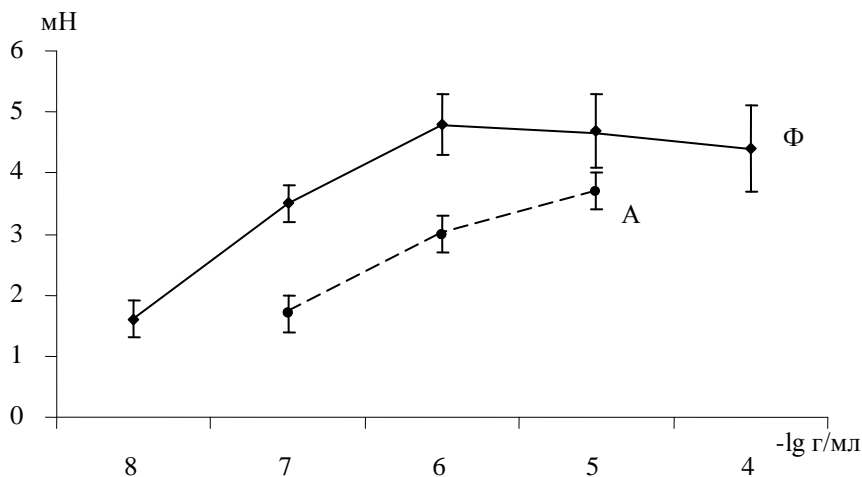


Рис. 1. Величина тонуса кольцевого препарата аорты крысы (мН) при воздействии фенилэфрина в концентрациях  $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл (Ф) и адреналина в концентрациях  $10^{-7}$ – $10^{-5}$  г/мл (А). По оси абсцисс – отрицательный логарифм концентрации фенилэфрина и адреналина. Для каждой концентрации фенилэфрина и адреналина проведено по 10 опытов.

В сериях 2, 3 и 4, которые проводили по схеме: РК → АД,  $10^{-6}$  г/мл → РК → блокатор → блокатор + АД → РК → АД, установлено (табл. 1), что сами по себе блокаторы не влияли на базальный тонус препарата, но влияли на тонотропный эффект адреналина. В частности, ницерголин ( $10^{-7}$  г/мл) снижал его (до  $82,3 \pm 3,4\%$  от исходного уровня), а обзидан ( $10^{-8}$  г/мл) и атенолол ( $10^{-8}$  г/мл), наоборот, усиливали его (до  $161,8 \pm 20,7\%$  и  $246,5 \pm 50,0\%$  соответственно). Эти результаты подтвердили данные литературы о том, что миоциты аорты крысы содержат  $\alpha$ -АР (главным образом,  $\alpha_1$ -АР), активация которых повышает их тонус (Lu Zhi-Zhen et al., 2001; Kim H. et al., 2001), а также  $\beta_1$ -АР и  $\beta_2$ -АР, активация которых снижает тонус миоцитов (Brawley L. et al., 2000; Floreani M. et al., 2008).

Таблица 1

Величина тонуса (в мН и % к тонусу, вызванного при 1-м тестировании адреналином,  $10^{-6}$  г/мл) кольцевого препарата аорты крысы при действии адреналина ( $10^{-6}$  г/мл) – до воздействия (1), на фоне воздействия (2) и после удаления (3) адреноблокатора.

Блокатор и его концентрации, г/мл	Тестирование адреналином					
	1-е (до блокатора)		2-е (на фоне блокатора)		3-е (после блокатора)	
	мН		мН	%	мН	%
Ницерголин, $10^{-7}$	8,2±0,9		6,8±0,8	82,3±3,4 <sup>1</sup>	3,3±0,7 <sup>1,2</sup>	40,2±7,6 <sup>1,2</sup>
Обзидан, $10^{-8}$	1,4±0,3		2,6±0,2 <sup>1</sup>	161,8±20,7 <sup>1</sup>	0,2±0,2 <sup>1</sup>	37,6±19,4 <sup>1</sup>
Атенолол, $10^{-8}$	2,4±0,4		4,9±0,7 <sup>1</sup>	246,5±50,0 <sup>1</sup>	0,5±0,1 <sup>1</sup>	28,4±8,9 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> и <sup>2</sup> – различие соответственно с 1-м и 2-м тестированиями адреналина достоверно ( $p < 0,05$ ), по критерию Стьюдента.

В связи с гетерогенностью адренорецепторов миоцитов аорты мы считали, что для оценки  $\alpha$ -адrenomодулирующей активности сыворотки крови более приемлемо использование селективного  $\alpha_1$ -адrenomиметика фенилэфрина. Об этом

свидетельствуют и результаты серий 5–9. В частности, в серии 5, которую проводили по схеме: РК → ФЭ,  $10^{-8}$  г/мл → РК → ФЭ,  $10^{-7}$  г/мл → ... РК → ФЭ,  $10^{-4}$  г/мл → РК, установлено, что ФЭ в концентрациях  $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл дозозависимо повышает базальный тонус, т. е. вызывает вазоконстрикторный эффект. Максимальный подъем тонуса ( $4,8 \pm 0,5$  мН) наблюдался при концентрации ФЭ, равной  $10^{-6}$  г/мл (рис. 1) По абсолютной величине этот максимум был выше, чем максимум при действии адреналина ( $10^{-5}$  г/мл) – 4,8 против 3,7 мН, что можно объяснить меньшей тропностью ФЭ к  $\beta$ -АР (Сергеев П. В. и соавт., 1999; Brandes A., 2000). Константа диссоциации для ФЭ составила  $112,8 \pm 34,1$  нг/мл, что достоверно ниже, чем для адреналина. Это также подтверждает более высокую тропность ФЭ к  $\alpha$ -АР. Результаты этой серии дали нам основание в последующих экспериментах использовать ФЭ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл.

В сериях 6, 7 и 8, которые проводили по схеме: РК → ФЭ,  $10^{-6}$  г/мл → РК → адrenoблокатор, в одной из концентраций → адrenoблокатор + ФЭ → РК → ФЭ, установлено (рис. 2), что, как в сериях 2–4, ницерголин, атенолол и обзидан сами по себе не влияли на базальный тонус препарата, но изменяли тонотропный эффект ФЭ. В частности, ницерголин в концентрации  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл дозозависимо и достоверно ( $p < 0,05$ ) снижал тонус, вызванный ФЭ, соответственно до  $83,8 \pm 16,4\%$ ,  $47,8 \pm 12,8\%$  и  $26,1 \pm 8,0\%$  от величины тонуса, наблюдаемой при 1-м тестировании ФЭ (полную блокаду  $\alpha$ -АР ницерголин, вероятно, вызывает в более высокой концентрации). В то же время оба  $\beta$ -адrenoблокатора ( $10^{-9}$  и  $10^{-7}$  г/мл) достоверно ( $p < 0,05$ ) усиливали тонотропный эффект ФЭ. Действительно, на фоне обзидана ФЭ повышал тонус соответственно до  $134,2 \pm 9,9\%$  и  $134,7 \pm 15,4\%$  от величины тонуса, наблюдаемой при 1-м тестировании ФЭ, а на фоне атенолола – до  $125,5 \pm 5,1\%$  и  $117,5 \pm 7,6\%$ . Как и в сериях 2–4, эффекты блокаторов сохранялись достаточно долго – в пределах 20–30 минут после их удаления из среды, что говорит о прочном их связывании с АР. В целом, результаты серий 6–8 подтвердили представление о гетерогенности АР миоцитов аорты, среди которых доминирующей является популяция  $\alpha$ -АР. Они также указывают на необходимость учета наличия в миоцитах аорты популяции  $\beta$ -АР, активация которых ФЭ может уменьшать его тонотропный эффект, возникающий при активации  $\alpha$ -АР.

С учетом того, что процедура оценки  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови проводится путем трехкратного воздействия агониста  $\alpha$ -АР на тест-объект – до, на фоне и после удаления сыворотки крови (Циркин В.И. и соавт., 2002; Демина Н. Л. и соавт., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010), нами была проведена серия 9, в которой оценивали степень стабильности тонотропного эффекта ФЭ ( $10^{-6}$  г/мл) при его трехкратном воздействии с 20–30-минутной перфузией раствором Кребса. Опыты проводили по схеме: РК → ФЭ → РК → ФЭ → РК → ФЭ → РК. Установлено (рис. 3, панель А), что тонус, вызванный ФЭ при 2-м и 3-м тестированиях, не отличался достоверно от величины тонуса, наблюдаемого при 1-м тестировании ФЭ – он составил соответственно  $98,6 \pm 3,5\%$  и  $97,8 \pm 2,2\%$  от этой величины. То есть, тонотропный эффект ФЭ при повторных тестированиях достаточно стабильный. Это дает возможность оценивать влияние сыворотки крови на эффект ФЭ, используя трехкратное тестирование ФЭ.

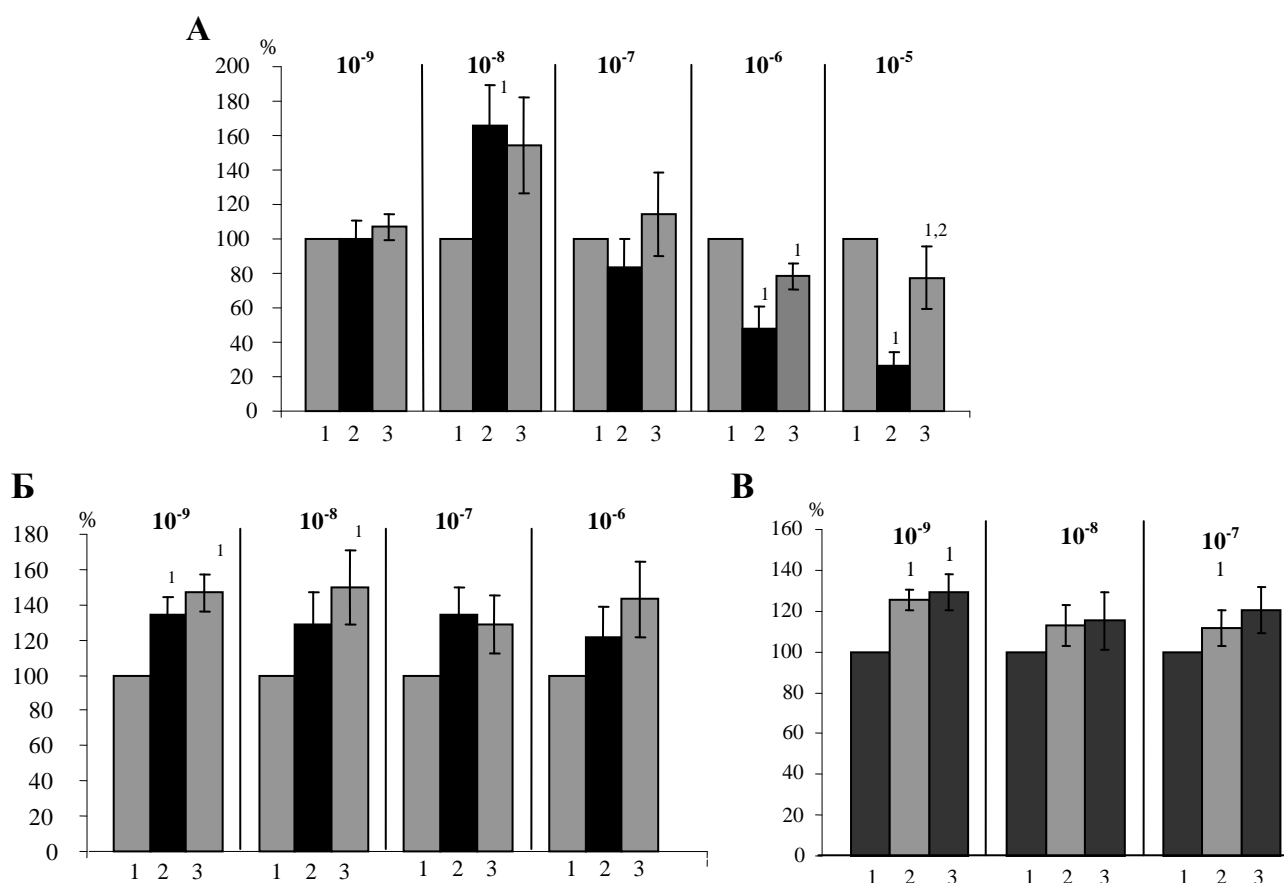


Рис. 2. Величина тонуса кольцевых препаратов аорты крысы при трех тестированиях фенилэфрином (ФЭ,  $10^{-6}$  г/мл) – до (1), на фоне (2) и после удаления (3) адreno-блокатора (в % к 1-му тестированию ФЭ), в том числе ницерголина ( $10^{-9}$ – $10^{-5}$  г/мл; панель А), обзидана ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл; панель Б) и атенолола ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$  г/мл; панель В). Примечание: <sup>1</sup> и <sup>2</sup> – различие соответственно с 1-м и 2-м тестированиями достоверно ( $p < 0,05$ ), по критерию Стьюдента.

С учетом результатов исследований серий 1–9 и данных литературы (Brawley L. et al., 2000; Kim H. et al., 2001; Lu Zhi-Zhen et al., 2001; Циркин В. И. и соавт., 2002; Демина Н. Л. и соавт., 2008; Floreani M. et al., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010), полагаем, что гладкие мышцы аорты крысы, несмотря на наличие в них  $\beta_1$ -АР и  $\beta_2$ -АР, можно использовать для оценки  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови. Для этого предпочтительнее использовать селективный  $\alpha$ -адреномиметик ФЭ (в концентрации  $10^{-6}$  г/мл), а не адреналин. При этом следует учитывать, что усиление тонотропного эффекта ФЭ под влиянием сыворотки крови может быть следствием наличия в ней ЭСААР и/или эндогенного блокатора  $\beta$ -АР (ЭББАР), а снижение тонотропного эффекта ФЭ может быть результатом наличия в крови ЭБААР и/или ЭСБАР.

**2. Влияние сыворотки крови небеременных и женщин с неосложненным и осложненным УПР и легким гестозом течением беременности на тонотропный эффект фенилэфрина.** В сериях 10–15 мы оценивали  $\alpha$ -адреномодулирующую активность 1000-, 500-, 100- и 50-кратных разведений сыворотки крови небеременных и беременных женщин, используя ФЭ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл. Каждое разведение сыворотки крови исследовали по схеме: РК → ФЭ → РК → разведение сыворотки крови (Сыв) → то же разведение Сыв +

ФЭ → РК → ФЭ → РК. Воздействие ФЭ, сыворотки крови и их смеси проводили в среднем в течение 10 мин, а отмывку этих веществ раствором Кребса – в течение 30–40 мин. На одном кольцевом препарате исследовали, как правило, два разведения сыворотки крови – вначале большее разведение, например, 1:1000, а затем – меньшее разведение, например, 1:50.

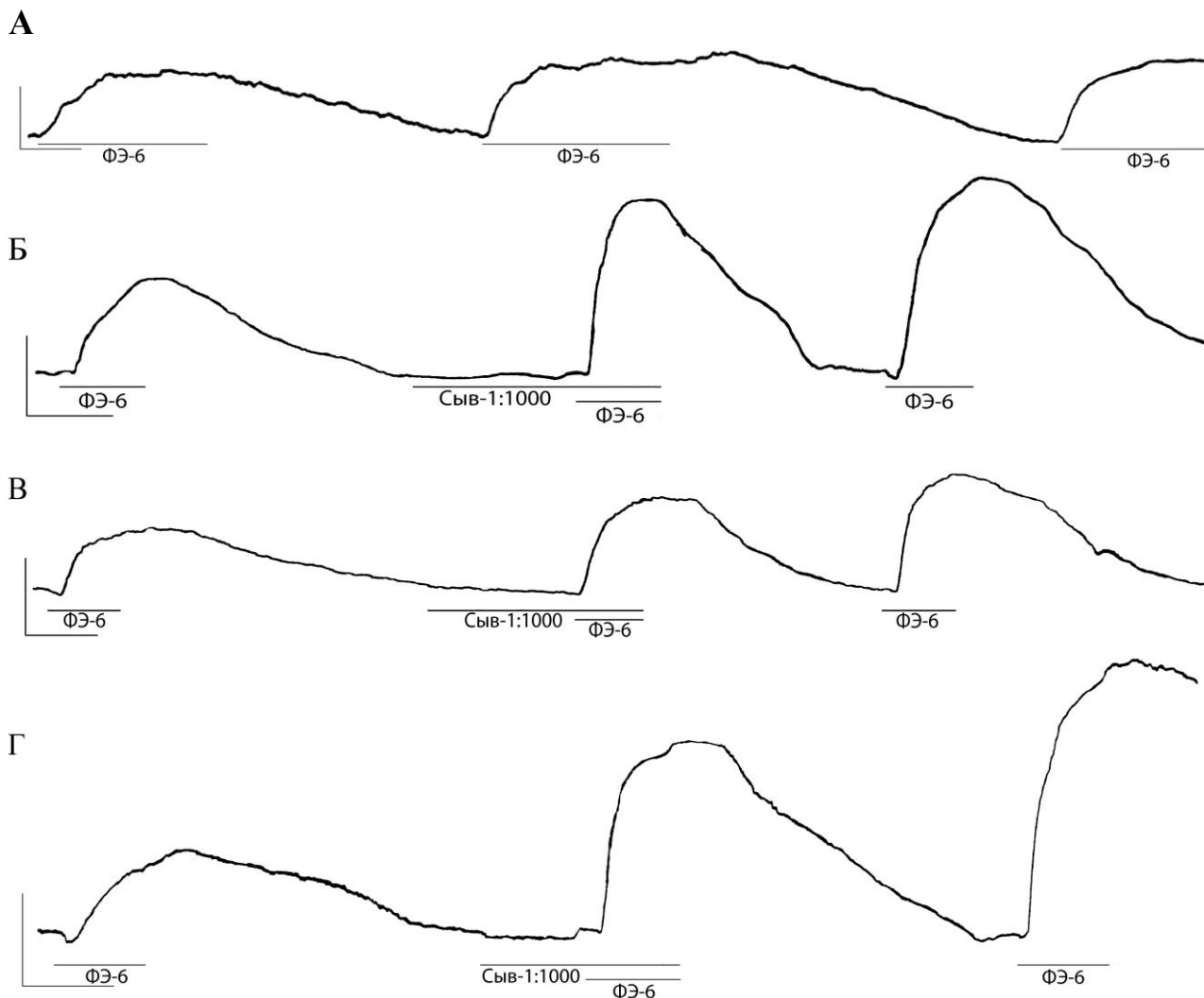


Рис. 3. Механограммы кольцевых препаратов аорты крысы, демонстрирующие устойчивость тонотропного эффекта фенилэфрина в концентрации  $10^{-6}$  г/мл (ФЭ-6) при его трехкратном воздействии (панель А), а также  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность 1000-кратного разведения сыворотки крови (Сыв-1:1000) небеременной женщины (панель Б), беременной со сроком 8 недель (панель В) и женщины, беременность которой на сроке 39 недель была осложнена гестозом (панель Г). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия веществ. Калибровка – 10 мН, 10 мин.

Во всех этих сериях ФЭ ( $10^{-6}$  г/мл) при 1-м тестировании вызывал обратимое повышение тонуса (табл. 2; рис. 3). Все разведения сыворотки не изменяли базальный тонус препаратов. Это означает, что содержащийся в сыворотке крови эндогенный активатор сократимости миоцитов (ЭАСМ), о наличии которого указывают данные ряда авторов (Циркин В. И. и соавт., 2008), не проявляет своего действия в отношении миоцитов аорты крысы. Такая ситуация является оптимальной для оценки  $\alpha$ -адреносенсибилизирующей активности сыворотки крови, так как облегчает интерпретацию экспериментальных данных.

Таблица 2

Величина тонуса (в мН и в % к 1-му тестированию)  
кольцевых препаратов аорты крысы при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях  
фенилэфрином ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. до, на фоне и после удаления сыворотки крови

№ п/п	Разведения сыворотки	1-е тестирование фенилэфрином	2-тестирование фенилэфрином (на фоне сыворотки)		3-е тестирование фенилэфрином (после удаления сыворотки)	
		мН	мН	%	мН	%
Небеременные женщины (n = 12)						
1	1:1000	4,6±1,0	6,8±1,0	180,2±28,2*	8,3±1,0*	228,5±40,4*
2	1:500	6,8±1,3	8,5±1,0	148,5±17,1*	8,7±1,0	156,6±20,3*
3	1:100	5,9±0,7	9,0±1,0*	155,6±11,5*	10,1±1,2*	170,4±11,1*
4	1:50	6,4±1,3	8,5±1,4	146,6±20,6*	10,7±1,6*	196,4±28,3*
5	1:100000	6,1±1,4	8,8±1,2	174,8±19,2*	11,2±1,5*	220,9±22,7*
6	1:10000	8,4±1,2	10,8±1,2	137,6±8,7*	11,6±1,2	156,1±14,8*
7	1:10	6,0±1,2	9,3±1,1	206,4±38,8*	9,5±1,8	168,9±21,4*
Д			p <sub>1-6</sub> <0,05		p <sub>1-6</sub> <0,05	p <sub>5-2,6</sub> <0,05
Беременные женщины I триместр (7–10 нед; n = 10)						
1	1:1000	5,0±0,5	8,2±1,0*	163,6±13,2*	8,2±1,3*	163,6±18,8*
2	1:500	6,7±0,7	8,4±1,1	124,7±6,2*	8,7±1,4	129,7±12,4*
3	1:100	6,2±0,7	7,8±0,7	133,1±12,4*	7,7±0,8	131,4±14,5 <sup>*1</sup>
4	1:50	5,8±1,1	7,4±1,2	132,1±8,5*	7,1±1,1	131,8±16,4
Д				p <sub>1-2</sub> <0,05		
Беременные женщины II триместр (14–17 нед; n = 8)						
1	1:1000	3,8±0,8	6,5±0,8*	192,0±21,1*	7,8±0,9*	236,0±33,4*
2	1:500	4,4±1,0	7,7±0,9*	214,1±44,0*	7,6±1,0*	212,9±46,1*
3	1:100	6,5±0,8	8,0±1,2	121,2±5,2 <sup>*1</sup>	7,5±1,1	114,1±6,8 <sup>1</sup>
4	1:50	6,5±0,9	8,6±1,2	134,1±10,2*	7,0±0,8	111,1±8,5 <sup>1</sup>
Д		p <sub>1-3,4</sub> <0,05		p <sub>1-3,4</sub> <0,05		p <sub>1-3,4</sub> <0,05; p <sub>2-4</sub> <0,05
Беременные женщины III триместр (37–40 нед; n = 10)						
1	1:1000	5,9±0,6	10,3±0,7*	191,6±22,9*	12,5±1,1*	232,9±33,4*
2	1:500	5,3±0,8	8,0±1,0*	160,7±16,7*	10,1±1,2*	206,2±22,4 <sup>*2</sup>
3	1:100	7,1±1,2	10,1±1,4	147,3±7,5 <sup>*3</sup>	10,8±1,5	167,5±20,4 <sup>*3</sup>
4	1:50	5,4±0,7	7,8±0,9*	146,8±7,3*	8,8±1,0*	175,7±27,0 <sup>*3</sup>
Д			p <sub>1-4</sub> <0,05		p <sub>1-4</sub> <0,05	
Беременные женщины с УПР (21–36 нед; n = 9)						
1	1:1000	6,2±0,8	10,8±1,1*	181,4±10,3*	11,5±1,0*	196,6±13,0*
2	1:500	4,4±0,6	7,6±1,0*	174,0±10,2 <sup>*2</sup>	8,1±0,8*	195,5±15,6 <sup>*2</sup>
3	1:100	7,5±1,3	9,1±1,5	123,3±4,3 <sup>*1,4</sup>	10,0±1,6	137,0±10,0 <sup>*1</sup>
4	1:50	7,6±0,9	10,4±1,0	147,1±12,0*	10,1±0,7*	159,2±27,7*
Д		p <sub>2-3,4</sub> <0,05	p <sub>1-2</sub> <0,05	p <sub>1-3,4</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	p <sub>1-2</sub> <0,05	p <sub>3-1,2</sub> <0,05
Беременные женщины с гестозом (30–39 нед; n = 10)						
1	1:1000	5,0±0,6	9,0±1,0*	186,7±12,3*	9,6±1,1*	204,7±22,1*
2	1:500	5,1±0,9	8,5±1,0*	187,7±18,9 <sup>*2</sup>	10,2±0,9*	232,7±25,7 <sup>*1,2</sup>
3	1:100	5,3±0,8	7,9±1,1	164,0±18,0 <sup>*3,5</sup>	8,1±1,2	188,0±36,5*
4	1:50	5,5±0,7	8,5±1,0*	161,2±14,0*	7,9±1,1	158,7±22,7*
Д						p <sub>2-4</sub> <0,05

Примечание: \* – различие с величиной тонуса, вызванного при 1-м тестировании фенилэфрином, достоверно (p<0,05) по критерию Стьюдента, <sup>1-3</sup> – различия с группами 1, 2 или 3

при 2-м или 3-м тестированиях фенилэфрином достоверны ( $p < 0,05$ ) по критерию Стьюдента. Д – достоверность различий внутри группы между разведениями.

Установлено, что у всех женщин все четыре разведения сыворотки крови проявляют  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность, т. е. усиливают тонотропный эффект ФЭ (табл. 2). Эта активность сохранялась длительное (30–40 минут) время после удаления ФЭ, о чем свидетельствуют результаты 3-го тестирования ФЭ. Как и другие авторы (Циркин В. И. и соавт., 2002; Демина Н. Л. и соавт., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010), мы полагаем, что  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови обусловлена наличием в ней ЭСААР.

**Сыворотка крови небеременных женщин.** Анализ выраженности  $\alpha$ -адреносенсибилизирующей (ЭСААР-) активности сыворотки крови небеременных женщин (группа 1) показал, что степень повышения тонотропного эффекта ФЭ при 2-м и 3-м тестированиях, как правило, не зависела от кратности разведения сыворотки (табл. 2). Действительно, ФЭ на фоне разведений сыворотки крови 1:1000, 1:500, 1:100 и 1:50, т. е. при 2-м тестировании достоверно ( $p < 0,05$ ) повышал тонус соответственно до 180,2%, 148,5%, 155,6% и 146,6% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании ( $p_{1...4} > 0,1$ , т. е. все различия между ними носят недостоверный характер), а при 3-м тестировании, т. е. после удаления сыворотки крови, ФЭ достоверно ( $p < 0,05$ ) повышал тонус соответственно до 228,5%, 156,6%, 170,4% и 196,4% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании ( $p_{1...4} > 0,1$ ). Дополнительная оценка ЭСААР-активности 100000-, 10000- и 10-кратных разведений сыворотки крови подтверждает вывод о наличии ЭССАР в сыворотке крови – в этих опытах при 2-м тестировании ФЭ достоверно повышал тонус соответственно до 174,8%, 137,6% и 206,4% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании ( $p_{1...3} > 0,1$ ), а при 3-м тестировании – соответственно до 220,9%, 156,1% и 168,9% ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Эти результаты также позволяют утверждать, что содержание ЭСААР в сыворотке крови небеременных женщин очень высокое.

**Сыворотка крови женщин с неосложненным течением беременности.** При исследовании сыворотки крови женщин группы 2 (I триместр неосложненной беременности) установлено, что ЭСААР-активность у разведения 1:500 была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у разведения 1:1000, так как при 2-м тестировании ФЭ повышал тонус на фоне 500-кратного разведения до 124,7% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании, а на фоне 1000-кратного – до 163,6% ( $p < 0,05$ ). Межгрупповой анализ также выявил изменения в ЭСААР-активности у женщин в I триместре. Действительно, при 3-м тестировании ФЭ было установлено, что в группе 2 ФЭ повышал тонус полосок после удаления 100-кратного разведения сыворотки крови в меньшей степени, чем в группе 1 (небеременные женщины) – до 131,4% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании, против 170,4% соответственно (табл. 2). В целом, все эти данные говорят о снижении ЭСААР-активности в I триместре беременности.

При исследовании сыворотки крови женщин группы 3 (II триместр неосложненной беременности), установлено, что ЭСААР-активность у разведений 1:50 и 1:100 была достоверно ниже, чем у разведения 1:1000. Эти различия выявлены при 2-м тестировании ФЭ – тонус в присутствии 50-, 100- и

1000-кратных разведений возрастал соответственно до 134,1%, 121,2% и 192,0% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании ФЭ ( $p_{3-1,2} < 0,05$ ). Эта же закономерность установлена и при 3-м тестировании ФЭ – его тонотропный эффект после удаления 50-кратного разведения был достоверно ниже, чем после удаления 500- и 1000-кратного разведения (111,1% против 212,9% и 236,0%;  $p_{1-2,3} < 0,05$ ), а после удаления 100-кратного разведения его тонотропный эффект был достоверно ниже, чем после удаления 1000-кратного разведения (114,1% против 236,0%,  $p < 0,05$ ). Межгрупповой анализ также выявил особенности ЭСААР-активности у женщин группы 3 – судя по 3-му тестированию ФЭ, его тонотропный эффект после удаления 50- и 100-кратных разведений сыворотки крови женщин этой группы был достоверно ниже, чем у аналогичных разведений крови женщин группы 1 (небеременные). В то же время все различия с группой 2 носили недостоверный характер. В целом, все эти данные говорят о том, что ЭСААР-активность, сниженная в I триместре неосложненной беременности, сохраняется сниженной и во II ее триместре.

При исследовании сыворотки крови, полученной у женщин в конце III триместра беременности (на сроке 37–40 нед.), установлено, что ЭСААР-активность, как и у небеременных женщин, как правило, не зависела от кратности ее разведения – судя по результатам 2-го и 3-го тестирований ФЭ, все различия между эффектами 1000-, 500-, 100- и 50-кратных разведений носили недостоверный характер (табл. 2). Это указывает на то, что в конце беременности ЭСААР-активность восстанавливается до уровня, характерного для небеременных женщин. Межгрупповой анализ, в основном, подтверждает этот вывод. Действительно, нами установлено, что женщины группы 4 по проявлению ЭСААР-активности всех четырех разведений не отличались достоверно от женщин группы 1 (небеременные). В то же время, ЭСААР-активность 500-, 100- и 50-кратных разведений их сыворотки была выше, чем у женщин группы 2 (I триместр) или группы 3 (II триместр). Так, при сравнении с группой 2 это различие установлено в отношении 500-кратного разведения – при 3-м тестировании ФЭ после удаления этого разведения вызывал более высокое повышение тонуса тест-объекта, чем в группе 2 (160,7% против 124,7%). При сравнении с группой 3 эти различия установлены в отношении 50-кратного разведения при 3-м тестировании ФЭ (в группе 4 он повышал тонус до 175,7%, а в группе 3 – до 111,1%,  $p < 0,05$ ) и в отношении 100-кратного разведения (при 2-м тестировании в группе 4 ФЭ повышал тонус до 147,3%, а в группе 3 – до 121,2%,  $p < 0,05$ ; при 3-м тестировании – соответственно до 167,5% и до 114,1%,  $p < 0,05$ ).

В целом, результаты исследования сыворотки крови женщин групп 1–4 позволяют утверждать, что уже в I триместре неосложненной беременности ЭСААР-активность сыворотки крови снижается и такая ситуация сохраняется, вероятно, почти до конца беременности. Скорее всего, восстановление ЭСААР-активности сыворотки происходит незадолго до родов (вероятно, будущие исследования уточнят момент начала восстановления ЭСААР-активности перед родами). Мы полагаем, что снижение ЭСААР-активности при беременности является следствием наличия в крови факторов, которые могут снижать эф-

фективность активации  $\alpha$ -АР гладких мышц матки и сосудов, т. е. способствовать торможению СДМ и уменьшению тонуса кровеносных сосудов. Этими факторами, с учетом особенностей тест-объекта, могут быть эндогенный блокатор  $\alpha$ -АР (ЭБААР) и/или эндогенный сенсibilизатор  $\beta$ -АР (ЭСБАР). Очевидно, что по мере разведения сыворотки крови вероятность наблюдения эффекта ЭБААР и/или ЭСБАР снижается, в связи с чем при исследовании 1000-кратного разведения наличие этих факторов не удается наблюдать. Восстановление ЭСААР-активности до уровня, характерного для небеременных женщин, наблюдаемое в конце доношенной беременности (III триместр), можно объяснить снижением содержания в крови факторов, препятствующих активации  $\alpha$ -АР, т. е. содержание ЭБААР и/или ЭСБАР. Наши выводы об изменении содержания в крови эндогенных модуляторов адренореактивности согласуются с данными литературы о том, что в начальной период неосложненной беременности возрастает содержание в крови ЭСБАР, а перед родами оно восстанавливается до уровня, характерного для небеременных женщин (Циркин В.И., Дворянский С.А., 1997; Сизова Е.Н., Циркин В.И., 2006; Хлыбова С.В., 2007).

Наиболее вероятно, что повышение содержания в крови ЭБААР и/или ЭСБАР в начале беременности способствует торможению СДМ под влиянием эндогенных агонистов  $\beta$ -АР, а также расслаблению гладких мышц сосудов большого круга кровообращения, что в итоге обеспечивает благоприятное течение беременности. Косвенно нашу точку зрения подтверждают известные данные литературы о гиперволемии и снижении артериального давления у женщин при неосложненном течении беременности (Шехтман М.М., 2004). Предродовое снижение содержания ЭБААР и/или ЭСБАР, с нашей точки зрения, создает условия для повышения эффективности активации  $\alpha$ -АР гладких мышц матки и сосудов, т.е. для усиления СДМ и роста тонуса кровеносных сосудов. Все это способствует предродовой активации СДМ и росту АД, характерного для этого периода (Шехтман М. М., 2004), а также индукции родов и оптимальному их течению.

**Сыворотка крови женщин при УПР на 23-36 неделях беременности.** Серия 14 проводилась по такой же схеме, как и серии 10–13. Установлено (табл. 2), что ЭСААР-активность сыворотки крови у женщин этой группы, как и у женщин группы 2 и 3, зависит от кратности разведения. Действительно, у 50-кратного разведения она была достоверно ниже, чем у 1000-кратного, так как при 2-м тестировании ФЭ повышал соответственно тонус до 147% и 181% ( $p_{3-1,2} < 0,05$ ). У 100-кратного разведения ЭСААР-активность была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у 500-кратного и у 1000-кратного. Это показано при 2-м тестировании ФЭ, при котором тонус повышался соответственно до 108,3%, 154,8% и 165,1% от уровня, наблюдаемого при 1-м тестировании ФЭ, а также при 3-м тестировании (повышение тонуса соответственно до 119,5%, 175,1 % и 179,6%). Все это говорит о том, что при УПР ЭССАР-активность сыворотки крови, как и у женщин с неосложненным течением беременности во II триместре (группа 3), снижена по сравнению с небеременными женщинами. Межгрупповой анализ подтвердил этот вывод и одновременно показал, что ЭССАР-активность при УПР ниже, чем у женщин группы 3 (II триместр) и группы 4 (ко-



нец беременности). Действительно, различия с группой 3 выявлены в отношении 100-кратного разведения – на его фоне, т. е. при 2-м тестировании ФЭ менее выраженный подъем тонуса в группе 5, чем в группе 3 (108,3% против 121,2%). Различия с группой 4 установлены в отношении 100-кратного разведения – при 2-м тестировании в группе 5 ФЭ повышал тонус до 108,3%, а в группе 4 – до 147,3% ( $p < 0,05$ ), а при 3-м тестировании соответственно до 119,5% и до 167,5% ( $p < 0,05$ ). Все это позволяет заключить, что ЭСААР-активность сыворотки крови при УПР не выше, а даже достоверно ниже, чем у женщин во II и III триместрах неосложненной беременности. Это дает основание утверждать, что при УПР содержание в крови ЭБААР и/или ЭСБАР не снижено, а, в определенной степени, повышено. Наш вывод согласуется и с данными литературы (Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997; Осокина А. А., 1998) о том, что ЭСБАР-активность сыворотки крови у женщин с УПР на сроках 25–35 недель, не ниже, чем у женщин с неосложненным течением беременности. Мы полагаем, что повышенное содержание в крови ЭБААР и/или ЭСБАР является своеобразным механизмом компенсации, направленным на торможение СДМ за счет блокады  $\alpha$ -АР и/или повышения эффективности активации  $\beta$ -АР. В то же время, мы не исключаем, что относительное высокое содержание этих эндогенных модуляторов в конце доношенной беременности (в результате более позднего предродового снижения их содержания) может у части женщин вызывать недостаточность маточного кровообращения, что будет приводить к преждевременной активации СДМ.

Согласно концепции о бета-адренергическом миометрий ингибирующем механизме, УПР и преждевременные роды рассматриваются как следствие снижения эффективности активации  $\beta$ -АР миометрия (Циркин В.И., Дворянский С. А., 1997; Хлыбова С. В., 2007). Результаты нашего исследования не противоречат этому представлению. В то же время они позволяют утверждать, что снижение эффективности активации  $\beta$ -АР миометрия при УПР не связано с уменьшением содержания в крови ЭСБАР или с повышением содержания ЭСААР. Вопрос о других причинах, приводящих к дисфункции  $\beta$ -адренергического миометрий ингибирующего механизма (например, снижения плотности  $\beta$ -АР в миометрии, уменьшение содержания агонистов  $\beta$ -АР), требует дополнительных исследований.

**Сыворотка крови женщин при наличии гестоза легкой степени на 30-39 неделях беременности.** Серия 15 проводилась по такой же схеме, как и серии 10–13. Установлено, что ЭСААР-активность сыворотки крови у женщин этой группы, как и у женщин группы 1 (небеременные) и группы 4 (III триместр неосложненной беременности), как правило, не зависит от кратности разведения. Исключением явились результаты 3-го тестирования ФЭ – после удаления 50-кратного разведения ФЭ повышал тонус в меньшей степени, чем после удаления 500-кратного разведения (до 158,7% от величины, наблюдаемой при 1-м тестировании против 232,7%,  $p < 0,05$ ). Межгрупповой анализ выявил (табл. 2), что ЭСААР-активность сыворотки крови у женщин группы 6 (гестоз) такая же высокая, как у женщин групп 1 (небеременные) и 4 (III триместр). В то же время эта активность была выше, чем у женщин группы 2 (I триместр), судя по

эффектам разведения 1:500 при 2-м (187,7% против 124,7%) и при 3-м тестированиях (232,7% против 129,7%), и выше, чем у женщин группы 3 (II триместр), судя по эффектам разведения 1:100 при 2-м тестировании ФЭ (164,0% против 121,2%). В целом, эти данные дают основание утверждать, что при легком гестозе ЭСААР-активность не выше, чем у женщин в III триместре неосложненной беременности. Очевидно, что у женщин с легким гестозом, как и у женщин при неосложненном течении беременности накануне родов (III триместр), уровень ЭБААР и/или ЭСБАР снижается и поэтому ЭСААР-активность сыворотки крови почти полностью восстанавливается до уровня, характерного для небеременных женщин. Результаты наших исследований согласуются с данными нашей лаборатории (Гусева Е. В., 1999; Хлыбова С. В., 2007) о том, что при легком гестозе содержание ЭСБАР не ниже, чем у женщин в III триместре неосложненной беременности, а даже выше его. Все это позволяет утверждать, что при легком гестозе содержание эндогенных модуляторов, в частности ЭСААР не повышено. Следовательно, эти эндогенные модуляторы адренореактивности не имеют прямого отношения к формированию легкого гестоза. В то же время нельзя исключить, что у ряда женщин предродовое снижение содержания в крови ЭБААР и/или ЭСБАР может происходить раньше, чем у женщин с неосложненным течением беременности и это снижение может приводить к формированию гипертензии и других признаков легкого гестоза.

В отношении роли эндогенных модуляторов адренореактивности при гестозе средней тяжести и тяжелом гестозе можно предположить, что эти факторы имеют прямое отношение к формированию этого акушерского осложнения. В частности, мы полагаем, что причиной этих форм гестоза может быть выраженное повышение содержания ЭСААР или существенное снижение ЭБААР и/или ЭСБАР, которое намного превосходит физиологическое снижение, наблюдаемое накануне срочных родов. Косвенно об этом свидетельствуют данные ряда авторов (Pillai G., Sutter M., 1989; Tulenko T. et al., 1987), согласно которым у женщин с преэклампсией сыворотка и плазма крови обладает более высокой  $\alpha$ -адреносенсибилизирующей активностью, чем у женщин с неосложненной беременностью. Очевидно, что значительный рост содержания ЭСААР будет способствовать системной вазоконстрикции, в результате чего развиваются отеки, гипертензия и протеинурия.

Таким образом, результаты наших исследований и данные литературы дают нам основание предположить, что при гестозе легкой степени тяжести  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность крови (и, следовательно, содержание ЭСААР, ЭБААР и ЭСБАР) такая же, как у здоровых женщин, а при гестозе средней тяжести или при тяжелом гестозе, скорее всего, эта активность повышена, что, вероятно, обусловлено более выраженным снижением в крови содержания ЭБААР и/или ЭСБАР.

**3. Влияние лизофосфатидилхолина на  $\alpha$ -адренореактивность гладких мышц аорты крысы.** С учетом данных литературы о модулирующем действии ЛФХ (Проказова Н. В. и соавт., 1998 физ.; Куншин А. А. и соавт., 2007; Пенкина Ю. А. и соавт., 2008; Кашин Р. Ю. и соавт., 2010) мы предположили, что компонентом ЭБААР может быть ЛФХ. Для проверки этой гипотезы были про-

введены серии 16–21. В них на кольцевых сегментах аорты крысы исследовали влияние ЛФХ в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  г/мл на вазоконстрикторный эффект фенилэфрина в одной из двух концентраций –  $10^{-6}$  г/мл (серии 16, 17 и 18) или  $10^{-5}$  г/мл (серии 19, 20 и 21). Все серии опытов проводились по схеме: РК → ФЭ → РК → ЛФХ → ЛФХ + ФЭ → РК → ФЭ. В этих сериях мы подтвердили, что ФЭ повышает тонус кольцевых сегментов (рис. 4). При этом повышение тонуса под влиянием ФЭ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл было таким же, как при использовании ФЭ в концентрации  $10^{-5}$  г/мл, т.е. составило соответственно  $3,4 \pm 0,2$  мН ( $n = 30$ ) и  $3,2 \pm 0,3$  мН ( $n = 33$ ). Удаление ФЭ сопровождалось восстановлением базального тонуса. Введение на этом фоне ЛФХ в концентрациях  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл вызывало в 45% и 61% опытов соответственно снижение базального тонуса. Величина этого снижения при воздействии ЛФХ в концентрации  $10^{-5}$  г/мл была достоверно выше, чем при воздействии ЛФХ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл –  $2,5 \pm 0,3$  мН ( $n = 14$ ) против  $1,5 \pm 0,3$  мН ( $n = 9$ ). Однако в более высокой концентрации ( $10^{-4}$  г/мл), которая, как известно (Проказова Н. В. и др., 1998, био), близка к цитолитической, ЛФХ проявлял отрицательный тонотропный эффект лишь в 20% опытов. Эти результаты согласуются с данными Menon N. et al. (1990), согласно которым, ЛФХ снижает базальный тонус миоцитов грудной аорты кролика. Но в литературе имеются указания на то, что ЛФХ не снижает тонус деэндотелизированных сегментов аорты крысы (Suenaga H., Kamata K., 1999). Это означает, что снижение тонуса миоцитов аорты крысы под влиянием ЛФХ может быть следствием активации продукции NO эндотелием.

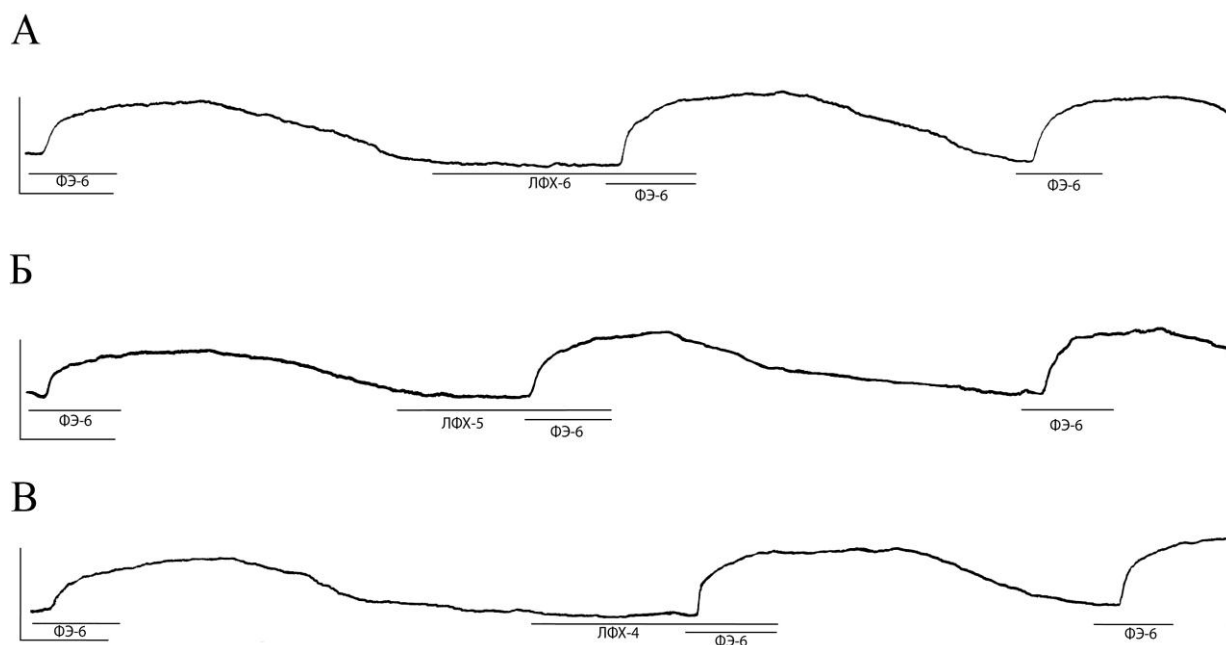


Рис. 4. Механограммы кольцевых препаратов аорты крысы, демонстрирующие тонотропный эффект фенилэфрина ( $10^{-6}$  г/мл, ФЭ-6) – до, на фоне и после удаления лизофосфатидилхолина в концентрации  $10^{-6}$  г/мл (ЛФХ-6; панель А),  $10^{-5}$  г/мл (ЛФХ-5; панель Б) и  $10^{-4}$  г/мл (ЛФХ-4; панель В). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия веществ. Калибровка – 10 мН, 10 мин.

При исследовании влияния ЛФХ на тонотропный эффект ФЭ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл установлено (табл. 3), что ЛФХ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл не влияет на вазоконстрикторный эффект ФЭ, в концентрации  $10^{-5}$  г/мл усиливает его при 2-м и 3-м тестированиях, то есть проявляет  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность, а в концентрации, близкой к повреждающей ( $10^{-4}$  г/мл) он перестает оказывать этот эффект. В то же время во всех опытах ЛФХ ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  г/мл) не препятствовал проявлению вазоконстрикторного эффекта ФЭ ( $10^{-6}$  г/мл), в том числе и после его удаления.

При исследовании влияния ЛФХ на тонотропный эффект ФЭ в концентрации  $10^{-5}$  г/мл установлено (табл.3, рис.4), что ЛФХ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл не влияет на эффект ФЭ. В концентрации  $10^{-5}$  г/мл ЛФХ не повышал тонотропный эффект, как это было установлено в отношении ФЭ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл, а даже вызывал достоверное снижение этого эффекта, но не при 2-м тестировании, а лишь при 3-м тестировании, т. е. после удаления ЛФХ. В более высокой концентрации ( $10^{-4}$  г/мл) ЛФХ не снижал тонотропный эффект ФЭ ни при 2-м, ни при 3-м тестировании. Если бы ЛФХ действительно, блокировал эффекты ФЭ, то очевидно, что в более высокой концентрации он тем более бы вызывал эту блокаду.

Таблица 3

Величина тонуса (в мН и %) кольцевых сегментов аорты крысы при трех тестированиях фенилэфрином – до, на фоне и после удаления лизофосфатидилхолина (ЛФХ).

Концентрации ЛФХ, г/мл	n	Тестирование фенилэфрином					
		1-е (до ЛФХ)		2-е (на фоне ЛФХ)		3-е (после ЛФХ)	
		мН	%	мН	%	мН	%
Фенилэфрин, $10^{-6}$ г/мл							
$10^{-6}$	10	3,1±0,2	100	3,9±0,5	129,6±16,6	4,2±0,5	137,9±19,9
$10^{-5}$	10	2,9±0,3	100	4,9±0,6 <sup>*#</sup>	171,7±12,0 <sup>*#</sup>	5,3±0,6 <sup>*#</sup>	189,9±19,8 <sup>*#</sup>
$10^{-4}$	10	4,2±0,6	100	4,7±1,0	105,3±16,7	5,5±0,8	127,3±21,5
Фенилэфрин, $10^{-5}$ г/мл							
$10^{-6}$	10	3,3±0,7	100	3,9±0,6	126,5±15,0	3,2±0,6	107,7±31,3
$10^{-5}$	13	3,9±0,5	100	3,2±0,4	83,8±8,7	2,2±0,4 <sup>*#</sup>	73,0±7,4 <sup>*#</sup>
$10^{-4}$	10	2,1±0,2	100	2,2±0,3	114,1±19,0	2,0±0,3	87,9±9,6

Примечание: \* и # – различие с величиной тонуса, вызванного фенилэфрином при 1-м тестировании, достоверно соответственно по критерию Стьюдента и Уилкоксона ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, мы приходим к заключению, что ЛФХ ( $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  г/мл), скорее всего, не снижает тонотропный эффект фенилэфрина при его использовании в концентрациях  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл. Более того, ЛФХ повышает тонотропный эффект ФЭ при его использовании в концентрации  $10^{-6}$  г/мл.

Результаты наших исследований подтверждают наблюдения ряда авторов (Matsumoto T. et al., 2006; Zhang R. et al., 2006) о том, что ЛФХ не снижает эффективность активации  $\alpha$ -АР в миоцитах аорты крысы. Все это означает, что ЭБААР, о наличии которого свидетельствуют наши исследования, по своей природе, скорее всего, не является ЛФХ. В этом отношении ЭБААР отличается от ЭББАР и ЭБМХР, так как ЛФХ способен блокировать  $\beta$ -АР (Пенкина Ю. А.,

2007) и М-ХР (Tang Y. et al., 1997; Проказова Н. В. и др., 1998; Vuong T. et al., 2001; Zhang R. et al., 2006; Коротаева К. Н., 2008; Куншин А. А. и др., 2007).

Как уже отмечалось выше, в наших опытах ЛФХ при определенных условиях (в частности, в концентрации  $10^{-5}$  г/мл на фоне ФЭ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл) повышает эффективность активации  $\alpha$ -АР. Подобный эффект отмечен и другими авторами в опытах с сегментами аорты крысы (Matsumoto T. et al., 2006; Zhang R. et al., 2006). По мнению этих авторов такой эффект ЛФХ обусловлена его влиянием на активность тирозинкиназы (Matsumoto T. et al., 2006) или циклооксигеназы (Zhang R. et al., 2006). Однако по нашему мнению,  $\alpha$ -адреносенсибилизирующий эффект может быть обусловлен тем, что ЛФХ повышает эффективность передачи сигнала от  $\alpha$ -АР внутрь клетки. Подобная трактовка была ранее дана в отношении способности ЛФХ в низких концентрациях ( $10^{-6}$  г/мл) повышать эффективность активации М-ХР в опытах с миоцитами желудка крысы (Куншин А. А. и соавт., 2007). В целом, результаты наших исследований дают основание предположить, что одним из компонентов ЭСААР может быть ЛФХ.

Следует также отметить, что в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы ЛФХ в концентрациях  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  г/мл дозозависимо и обратимо снижал тонотропный эффект адреналина (Кашин Р. Ю. и соавт., 2010). С одной стороны, эти данные говорят о том, что миоциты аорты крысы обладают высокой устойчивостью к действию ЛФХ, а с другой – о том, что физиологические свойства миоцитов кровеносных сосудов могут существенно зависеть от вида этого сосуда.

Результаты опытов с ЛФХ позволяют также заключить, что ЛФХ можно рассматривать как естественный фактор, способный модулировать влияние гормонов на функциональное состояние клетки. При этом направленность модулирующего влияния ЛФХ, очевидно, во многом, зависит от его концентрации в среде, а также, с учетом результатов наших исследований и данных литературы (Tang Y. et al., 1997; Проказова Н. В. и др., 1998, Vuong T. et al., 2001; Matsumoto T. et al., 2006; Zhang R. et al., 2006; Куншин А. А. и соавт., 2007; Пенкина Ю. А. и соавт., 2008), от вида рецепторов, ассоциированных с G-белком.

\*\*\*

Результаты исследований демонстрируют перспективность дальнейших исследований по содержанию эндогенных модуляторов  $\alpha$ - и  $\beta$ -АР в крови у женщин при беременности, в том числе при осложненном ее течении, а также о их роли в регуляции сократительной деятельности матки и состояния сердечно-сосудистой системы беременных и рожениц и в формировании акушерской патологии.

## Выводы

1. При изучении кольцевых сегментов аорты крысы как потенциального тест-объекта для идентификации эндогенных модуляторов адренореактивности установлено, что фенилэфрин ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл) и адреналин ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  г/мл) дозозависимо и обратимо повышают их тонус. Максимальный эффект наблюдается соответственно при концентрациях  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл, а константа диссоциации равна соответственно  $112,8 \pm 34,1$  нг/мл и  $585 \pm 24,7$  нг/мл. Ницерголин ( $10^{-9}$ –

$10^{-5}$  г/мл) снижает тонотропные эффекты адреналина и фенилэфрина, а обзидан ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и атенолол ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$  г/мл) повышают его.

2. Сыворотка крови небеременных и беременных женщин в разведениях 1:1000, 1:500, 1:100, 1:50 в опытах с кольцевыми сегментами аорты крысы повышает эффективность активации  $\alpha$ -адренорецепторов фенилэфрином, т. е. проявляет  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность. Эта активность, для которой характерно длительное последствие, объясняется наличием в крови эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭСААР).

3. На протяжении всей беременности  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность у 1000-кратных разведений сыворотки крови не изменяется, в то время как у 100-, 50- и, в определенной степени, 500-кратных разведений она меняется – в I и II триместрах уменьшается, а в III триместре восстанавливается до уровня, характерного для небеременных женщин. Это означает, что при физиологически протекающей беременности содержание эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭСААР) не меняется в то время как содержание эндогенного блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭБААР) и/или эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР) в I и II триместрах возрастает, а перед родами снижается. Сохранение высокого уровня эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭСААР) рассматривается как способ поддержания тонуса сосудов и величины артериального давления при беременности, а изменение в содержании эндогенного блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭБААР) и эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР) как один из механизмов формирования сократительной деятельности матки, оптимальной для вынашивания плода.

4. При угрозе преждевременных родов и при гестозе легкой степени тяжести  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови такая же, как у женщин с неосложненным течением беременности. Это означает, что содержание в крови эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭСААР), эндогенного блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭБААР) и/или эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР) при этих акушерских осложнениях такое же, как у женщин с неосложненным течением беременности, а сами эти факторы не причастны к их формированию.

5. Лизофосфатидилхолин в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  г/мл в опытах с кольцевыми сегментами аорты крысы не снижает тонотропный эффект фенилэфрина ( $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл), а в концентрации  $10^{-5}$  г/мл усиливает его, что отмечено в опытах с фенилэфрином в концентрации  $10^{-6}$  г/мл. Это означает, что образующийся в организме лизофосфатидилхолин может проявлять свойства эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭСААР).

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### **Публикации в рецензируемых журналах, определенных ВАК РФ:**

1. Торопов А. Л., Коротаева К. Н., Самоделкина Е. О., Циркин В. И., Вязников В. А. Влияние лизофосфатидилхолина, яичного желтка и гистидина на адрено- и холинореактивность сократимых структур // Вестник НГУ. – 2010. – Т. 8. – Вып. 3. – С. 18–26.

2. **Самоделкина Е. О.**, Циркин В. И., Хлыбова С. В., Костяев А. А., Тарлавина М. Г., Норина С. П.  $\alpha$ -Адреномодулирующая активность сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестник НГУ. – 2010. – Т. 8. – Вып. 3. – С. 52–58.

**Статьи в сборниках и материалы конференций:**

1. **Самоделкина Е. О.** Влияние лизофосфатидилхолина на адренореактивность гладких мышц аорты крысы // Материалы докладов I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере»: в 3 т. – Т. II. – Сыктывкар, 2008. – С. 252–254.

2. Березовчук Е. А., Боброва А. А., **Самоделкина Е. О.**, Коротаева К. Н., Торопов А. Л. Изучение функциональной роли аквапоринов в деятельности миокарда, висцеральных и сосудистых гладких мышц // Материалы XI итоговой открытой межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» – Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 95.

3. Циркин В. И., Стрельникова А. И., Торопов А. Л., Кашин Р. Ю., Коротаева К. Н., **Самоделкина Е. О.** Влияние факторов внешней среды на эффективность активации клеточных рецепторов // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: тезисы VIII юбилейной российской научной конференции с международным участием. – М., 2009. – С. 224–225.

4. **Самоделкина Е. О.**, Циркин В. И. Характеристика адренореактивности гладких мышц аорты крысы как потенциального тест-объекта для оценки  $\alpha$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови. // Науке нового века – знание молодых: материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и соискателей, посвященной 80-летию Вятской ГСХА. – Ч. II. Биологические науки, ветеринарные науки, технические науки. – Киров, 2010. – С. 64–69.

5. **Самоделкина Е. О.** Содержание эндогенного сенситизатора  $\alpha$ -адренорецепторов в сыворотке крови небеременных и беременных женщин // Фундаментальная наука и клиническая медицина: материалы 13-й Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье». – СПб., 2010. – С. 175–176.

6. **Самоделкина Е. О.**, Циркин В. И., Хлыбова С. В., Тарлавина М. Г., Норина С. П. Содержание эндогенного сенситизатора альфа-адренорецепторов в сыворотке крови небеременных женщин // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию Кировского НИИ гематологии и переливания крови, Киров, 6–7 октября 2010 г. – Киров: КНИИГПК, 2010. – С. 352–353.

7. Торопов А. Л., Коротаева К. Н., **Самоделкина Е. О.**, Циркин В. И., Вязников В. А., Проказова Н. В. Влияние лизофосфатидилхолина, яичного желтка и гистидина на адрено- и М-холинореактивность мышц // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 69–75.

## Список сокращений

$\alpha$ -АР –  $\alpha$ -адренорецепторы  
 $\beta$ -АР –  $\beta$ -адренорецепторы  
АД – адреналин  
ЛФХ – лизофосфатидилхолин  
М-ХР – М-холинорецепторы  
РК – раствор Кребса  
СДМ – сократительная деятельность матки  
Сыв – сыворотка крови  
УПР – угроза преждевременных родов  
ФЭ – фенилэфрин  
ЭАСМ – эндогенный активатор сократимости миоцитов  
ЭБААР – эндогенный блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов  
ЭББАР – эндогенный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов  
ЭБМХР – эндогенный блокатор М-холинорецепторов  
ЭСААР – эндогенный сенсibilизатор  $\alpha$ -адренорецепторов  
ЭСБАР – эндогенный сенсibilизатор  $\beta$ -адренорецепторов  
ЭСМХР – эндогенный сенсibilизатор М-холинорецепторов

Подписано в печать 18.03.2011 г.

Формат 64x80/16.

Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1,5.

Тираж 100 экз.

Заказ № 1624.

Издательство

Вятского государственного гуманитарного университета,  
610002, г. Киров, ул. Красноармейская, 26, т. (8332) 673674