УДК 612.89+612.45+612.63+612.17

В.И. Циркин, А.Д. Ноздрачев, К.Ю. Анисимов, Е.Н. Сизова, Т.В. Полежаева, С.В. Хлыбова С. В., М.А. Морозова, А.Н. Трухин, Ю.В. Коротаева, А.А. Куншин МЕХАНИЗМЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ И ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ МОДУЛЯЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКТИВАЦИИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ДРУГИХ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С G-БЕЛКОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СООБЩЕНИЕ 2.

ЭНДОГЕННЫЙ СЕНСИБИЛИЗАТОР В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ (ЭСБАР) КАК ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Российская Федерация;

Вятский государственный университет, г. Киров, Российская Федерация;

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

Вятский социально-экономический институт, г. Киров, Российская Федерация;

Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН, г. Сыктывкар, Российская Федерация;

Кировская государственная медицинская академия, г. Киров, Российская Федерация

V.I. Tsirkin, A.D. Nozdrachyov, R.Yu. Anisimov, E.N. Sizova, T.V. Polezhaeva, S.V. Khlybova, M.A. Morozova, A.N. Trukhin, Yu.V. Korotaeva, A.A. Kunshin MECHANISMS OF POSITIVE AND NEGATIVE MODULATION OF THE EFFICIENCY OF THE ACTIVATION OF ADRENOCEPTORS AND OTHER RECEPTORS ASSOCIATED WITH G-PROTEIN (REVIEW).

COMMUNICATION 2.

ENDOGENOUS SENSITIZER OF BETA-ADRENERGIC RECEPTORS (ESBAR) AS A POSITIVE MODULATOR

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

Vyatka State University; Kirov, Russian Federation;

Saint Petersburg State University; St. Petersburg, Russian Federation;

Ural State Medical University; Yekaterinburg, Russian Federation;

Vyatka Social and Economic Institute; Kirov, Russian Federation;

Institute of Physiology Komi Science Centre, Syktyvkar, Russian Federation;

Kirov State Medical Academy; Kirov. Russian Federation

Резюме. В сообщении 2 приводятся доказательства наличия в сыворотке крови и других жидких средах организма человека (ликвора, околоплодных вод, мочи, слюны) положительного модулятора β- адренорецепторов (АР) прямого действия — эндогенного сенсибилизатора β-адренорецепторов (ЭСБАР). Он представляет собой водорастворимое низкомолекулярное вещество. Его аналогами являются гистидин, триптофан, тирозин, милдронат и предуктал. Отдельные разведения сыворотки крови человека и животных (как источники ЭСБАР) и аналоги ЭСБАР способны быстро (в пределах 1–3 минут) и обратимо повышать

Abstract. The evidences of the presence in the serum of blood and other fluids of the human body (cerebrospinal fluid, amniotic fluid, urine, saliva) positive modulator of beta-AR direct action — endogenous sensitizer of beta-adrenergic receptors (ESBAR) presented in the communication 2. It is a water-soluble substance with low molecular weight. His peers are histidine, tryptophan, tyrosine, and mildronat and preduktal. Separate dilutions of human and animal serum (as a source ESBAR) and its analogs can rapidly (within 1–3 minutes) and reversibly increase the effectiveness of activation of beta-adrenoceptors (beta-AR) of smooth muscles of rat uterus,

эффективность активации β-АР гладких мышц матки крысы, коронарной артерии коровы, почечной артерий коровы, трахеи коровы, желудка крысы, миокарда лягушки, крысы и человека, а также эритроцитов и тромбоцитов человека, особенно, если исходно она снижена, например, озоном, лизофосфатидилхолином или β-адреноблокаторами. Содержание ЭСБАР в сыворотке крови (судя по титрам ее разведения) зависит от наличия соматической патологии (снижено при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, гипертонической болезни и бронхиальной астме у взрослых), от пола (у женщин выше, чем, чем у мужчин), при этом у женщин зависит от этапа репродуктивного процесса (при беременности, особенно во II триместре, содержание возрастает, сохраняется высоким в родах и в раннем послеродовом периоде) и от наличия осложнений беременности (повышено при преэклампсии легкой степени тяжести и при слабости родовой деятельности, снижено при плацентарной недостаточности, хотя не изменено при угрозе преждевременных родов). Рассматриваются возможные механизмы действия ЭСБАР, его физиологическая роль, в том числе как компонента β-адренорецепторного ингибирующего механизма, а также перспектива применения аналогов ЭСБАР для профилактики преждевременных родов, лечения бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и сердечной недостаточности.

bovine coronary artery, bovine renal artery, cow trachea, rat stomach and myocardium of frog, rat, and human, and human erythrocytes and platelets particularly if initially effectiveness of activation of beta-AR was reduced under the influence of ozone, or lysophosphatidylcholine or beta-blockers. Content of ESBAR in serum (based on titers its dilution) depends on the presence of somatic diseases (it was reduced at coronary heart disease, myocardial infarction, hypertension, and asthma in adults), of gender (content was higher in women) while at women depend on the stage of the reproductive process (during pregnancy, especially in the II trimester content of ESBAR increases, it is held high at birth and in early postnatal period) and on the presence of complications during pregnancy (increased at mild preeclampsia and at weakness of labor, but reduced at placental insufficiency, although it is not changed at the threat of premature labor. Possible mechanisms of action of ESBAR, physiological role of ESBAR, including ESBAR as a component of beta-adrenoreceptor inhibiting mechanism, as well as the prospect of the use of analogs ESBAR for the prevention of preterm labor, treatment of bronchial asthma, coronary heart disease, hypertension and congestive heart failure

Ключевые слова: катехоламины, β-адренорецепторы, эндогенный сенсибилизатор β-AP (ЭС-БАР), гладкие мышцы, миокард, эритроциты, тромбоциты, беременность, роды, β-адренорецепторный ингибирующий механизм

Keywords: catecholamines, beta-adrenergic receptors, the endogenous sensitizer of beta-AR (ESBAR), smooth muscle, the myocardium, the erythrocytes, platelets, pregnancy, labor, beta-adrenoceptor inhibition mechanism

1. Исторические аспекты

В 80-е годы было установлено, что эстрогены и прогестерон в условиях in vivo повышают эффективность активации β-адренорецепторов (АР) миокарда крысы [1]. Имелись и единичные сведения о наличии в организме эндогенных факторов неизвестной природы, повышающих эффективность активации β-АР. В частности, сообщалось, что сыворотка крови человека противодействует β-адреноблокирующему влиянию гидрокортизона, путресцина, инсулина и простагландина $\Pi \Gamma F_{2a}$ на астроциты мозга крысы [2] и о наличии фактора, продуцируемого эпителием дыхательных путей крысы, который повышает β-адренореактивность миоцитов трахеи этих животных [3]. Недавно установлено наличие пептида βARKct (Beta adrenergic receptor kinase carboxyl-terminus), состоящего из 194 аминокислотных остатков, снижающего скорость развития десенситизации за счет предотвращения активации киназы β-АР под влиянием субъединицы бетагамма [4-6], а также белка спинофилина (spinophilin), препятствующего взаимодействию β -аррестина с адренорецепторами [7].

2. Сыворотка как источник ЭСБАР и ее феномены

Первое сообщение, указывающее на наличие в сыворотке крови и других жидких средах человека фактора, повышающего эффективность активации β2-AP миометрия крысы, т.е. о наличии ЭСБАР, было опубликовано нами в виде тезисов доклада в 1994 году [8], а в 1996 и 1997 — в виде журнальных статьей [9–11] и монографии [12]. В них сообщалось, что 50-, 100-, 500- и 103-кратные разведения сыворотки крови человека повышают способность адреналина ингибировать спонтанную сократительную активность (СА) интактных продольных полосок рога матки небеременных крыс, для которых характерно доминирование β2-AP (рис. 1).

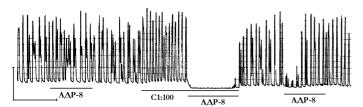


Рис. 1. Механограмма продольной полоски рога матки небеременной крысы, демонстрирующая ЭСБАР-активность 100-кратного разведения сыворотки венозной крови (С 1:100) беременной женщины. Горизонтальные линии под механограммой отражают момент воздействия сыворотки и адреналина (10-8 г/мл; АДР-8). Калибровка — 10 мН, 10 мин. Из [10]

Mechanogram of longitudinal strips of nonpregnant rats uterine horn showing β-adrenosensibilizatotory activity of 100-fold dilution of venous blood serum (C1: 100) of the pregnant woman. The horizontal lines under the mechanogram represent the time exposure of the serum (C:100) and adrenaline $(8\times10^{-8} \text{ g} / \text{ml}; \text{ AДP-8})$. Calibration — 10 mN, 10 min. From [10].

Адр-8 — adrenalin, 10⁻⁸ g /MI; C1:100 — serum of venous blood in dilution 1:100

Так, если исходно пороговая концентрация адреналина, ингибирующая спонтанную СА, составляла 10^{-9} г/мл, то на фоне 100-кратного разведения сыворотки крови она снижалась до концентрации 10^{-10} г/мл или даже 10^{-11} г/мл. В последующие годы мы неоднократно выявляли способность сыворотки крови человека повышать эффективность активации β_2 -АР миометрия крысы [13–18] и получили ряд фактов, отражающих механизм действия ЭСБАР.

- 1) Так, показано, что сыворотка крови беременных женщин или сыворотка пуповинной крови (как источник ЭСБАР), усиливая ингибирующий эффект надпороговых (но не максимальных) концентраций адреналина, норадреналина и дофамина, не усиливала ингибирующие эффекты синтетических β_2 -адреномиметиков (гинипрала и партусистена) [14, 16] и не усиливала эффективность активации окситоциновых рецепторов окситоцином (5×10^{-3} МЕ/мл) и М-холинорецепторов ацетилхолином (10^{-7} г/мл), а также не усиливала калиевую контрактуру миометрия, вызываемую деполяризующим гиперкалиевым раствором (60 мМ КСІ) Кребса [19]. Это означает, что эффект сыворотки как источника ЭСБАР специфичен.
- 2) Способность ЭСБАР повышать ингибирующее действие адреналина проявляется не только на интактных полосках миометрия, обладающих спонтанной СА, но и на полосках, СА которых искусственно повышена, например, деполяризующим гиперкалиевым (60 мМ КСІ) раствором Кребса (рис. 2) или окситоцином (5×10^{-3} МЕ/мл) [16, 17]. Это говорит о спо-

собности ЭСБАР в любых условиях, т.е. независимо от уровня мембранного потенциала (МП), повышать эффективность активации β2-AP.

3) Эффект сыворотки крови как источника ЭСБАР возникает сравнительно быстро, т.е. уже в первые 1–3 мин от начала воздействия, и относительно быстро прекращается после удаления сыворотки (рис.1 и 2). [16, 17]

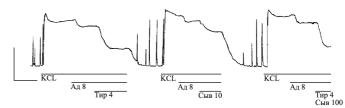


Рис. 2. Механограмма продольной полоски рога матки небеременной крысы, демонстрирующая β -адреносенсибилизирующую активность тирозина (10^{-4} г/мл; Тир 4), 100-кратного разведения сыворотки крови (Сыв 100), в том числе при их совместном воздействии, на фоне КСІ-контрактуры. Горизонтальные линии означают момент воздействия веществ, включая адреналин (10^{-8} г/мл; Ад 8). Калибровка — 10 мН, 10 мин. Из [20].].

Fig. 2. Mechanogram of longitudinal strip of nonpregnant rat uterine horn showing of β-adrenosensibilizatotory activity of tyrosine, 10^{-4} g/mL (tyrosine 4), 100-fold dilution of serum (serum 100), including at their combined effect on KCl-induced contracture. Horizontal lines indicate the time of exposure to substances, including adrenaline (10^{-8} g / ml; Aд 8. Calibration — 10 mN, 10 min. From [20].

KCl 25 MM — hyperpotassium (25 MM KCl) Krebs solution;

Ад 8 — adrenaline, 10⁻⁸ g/mL

Тир 4 — tyrosine, 10^{-4} g / mL;

Сыв 100 — serum of venous blood in dilution 1:100.

4) Важным оказались данные о том, что сыворотка крови небеременных и беременных женщин в разведении 1:100 восстанавливает способность адреналина ингибировать спонтанную СА или вызванную гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса миометрия крысы в условиях при которых эта способность была искусственно утрачена под влиянием озонированного $(5\times10^{-8} \text{ г/мл})$ раствора Кребса [13, 15], лизофосфатидилхолина (10^{-5} г/мл) [20, 21] или пропранолола (10^{-9} — 10-6 г/мл) [20, 22]. Это означает, что ЭСБАР является положительным модулятором прямого действия, эффект которого связан с повышением сродства рецептора к агонисту и/или с повышением эффективности передачи сигнала от β₂-AP к внутриклеточным эффекторам и в противодействии развитию десенситизации [14, 16].

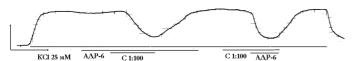


Рис. 3. Механограмма циркулярной полоски коронарной артерии свиньи, демонстрирующая ЭСБАРактивность 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови (С 1:100) на фоне тонуса, повышенного гиперкалиевым раствором Кребса. Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия гиперкалиевого раствора Кребса (КСІ 25 мМ), адреналина (10⁻⁶ г/мл, АДР-6) и сыворотки крови. Калибровка 10 мН, 10 мин. Из [9]

Fig 3. Mechanogram of circular strip of porcine coronary artery showing β - adrenosensibilizatotory activity of 100-fold dilution of umbilical cord blood serum (C 1:100) on the background of tone, induced by hyperpotassium (25 MM KCl) Krebs solution. The horizontal lines under the mechanogram represent the time of exposure to substances, including hyperpotassium Krebs solution (25 mM KCl), adrenaline (10⁻⁶ g/ml, ADR-6) and the blood serum (C1:100). Calibration — 10 mN, 10 min From [9].

 $25~\mathrm{mM}$ KCl — hyperpotassium (25 mM KCl) Krebs solution.

АДР-6 — adrenaline, 10^{-6} g/ ml C 1:100-100 — fold dilution of umbilical cord blood serum

5) Установлено, что ЭСБАР-активность сыворотки крови проявляется и на других объектах, содержащих β-АР. Так, сыворотка пуповинной крови (1:100) и венозной крови небеременных женщин (1:50, 1:100 и 1:500) повышает способность адреналина релаксировать интактные циркулярные сегменты трахеи коровы [11, 12, 14, 15, 23-25] и восстанавливает ее, если она была искусственно снижена озонированным $(5\times10^{-8} \text{ г/мл})$ раствором Кребса [14, 15, 23, 26]. Сыворотка пуповинной крови (1:100) [9] и венозной крови небеременных женщин (1:100) [12, 14] повышала способность адреналина релаксировать интактные циркулярные сегменты коронарной артерии свиньи (рис. 3) и восстанавливала эту способность, если она была искусственно снижена озонированным (5×10⁻⁸ г/ мл) раствором Кребса [12, 14, 26-28]. Сыворотка пуповинной крови (1:100) [29, 30] и венозной крови небеременных женщин (1:100, 1:500) [17, 31-33], как правило, увеличивала способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда желудочка сердца лягушки (рис. 4).

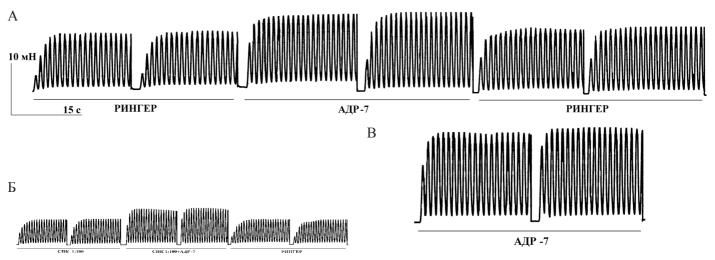


Рис. 4. Механограмма изолированного сердца лягушки, демонстрирующая ЭСБАР-активность 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови (СПК 1:100) на фоне 1-й и 2-й ритмической электростимуляции в серии с адреналином в концентрации $5\times10-7$ г/мл (АДР-7). Панели А, Б и В — этапы эксперимента. Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия раствора Рингера, СПК 1:100 и АДР-7. Калибровка — 10 мН, 15 с. Из [29].

Fig 4. Mechanogram of isolated frog heart, showing β -adrenosensibilizatotory activity of 100-fold dilution of umbilical cord blood serum (CΠK 1: 100) against the background of the 1-st and 2-nd of rhythmic electrical stimulation in a series with adrenaline in concentration 5×10-7 g /mL (AДP-7). Panels A, β and B — stages of the experiment Horizontal lines under the mechanogram reflect the time of exposure to substances, including Ringer's solution (Рингер), 100-fold dilution of umbilical cord blood serum (СПК 1: 100) and adrenaline, 10-7 g/mL (АДР-7). Calibration — 10 mN and 15. From [29]

Рингер — Ringer's solution;

СПК 1: 100 — 100-fold dilution of umbilical cord blood serum

АДР-7 — adrenaline, 10-7 g/mL.

Однако сыворотка крови небеременных женщин (1:100) [31], а также беременных женщин и беременных крыс (1:100) [34, 35] во многих случаях не увеличивала способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда правого желудочка сердца небеременных и беременных крыс. В то же время сыворотка крови небеременных женщин (1:500 и 1:1000) восстанавливала способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда правого желудочка сердца небеременных крыс, если она была утрачена под влиянием лизофосфатидилхолина (10-5 г/мл) [31]. Сыворотка крови беременных женщин (1:100) или беременных крыс (1:100) восстанавливала способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда правого желудочка сердца небеременных и беременных крыс, сниженную блокаторами β-АР пропранололом (10⁻⁸ г/ мл) или атенололом (10^{-8} , 10^{-6} г/мл) [34, 35]. На полосках биоптатов из ушка правого предсердия сердца пациентов, подвергнутых аорто-коронарному шунтированию, сыворотка крови небеременных женщин (1:100, 1:500 и даже 1:103) повышала способность адреналина, используемого в концентрации 10-8 г/мл (т.е. в допороговой или близкой к пороговой), оказывать положительный инотропный эффект, в то время как 10-, 50- и 103-кратные разведения не влияли на него [36]. И лишь при исследовании полосок миометрия беременных женщин, на которых адреналин вызывал стимулирующий эффект (за счет активации αАР) не удалось выявить способность 50-,100-,500и 103-кратных разведений сыворотки крови беременных женщин снижать стимулирующий эффект адреналина и переводить его в ингибирующий [10, 12, 14, 37], т.е. не удалось убедительно продемонстрировать β-адреносенсибилизирующую активность сыворотки крови, хотя частично это проявилось на отмывке сыворотки (рис. 5), а также, как показано ниже, это удалось установить в опытах с триметазидином как аналогом ЭСБАР (рис. 6).

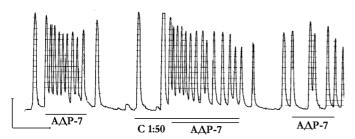


Рис. 5. Механограмма полоски миометрия беременной женщины, демонстрирующая ЭСБАРактивности 50-кратного разведения сыворотки крови беременных женщин (С 1:50) не в момент перфузии, а после нее. Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия сыворотки и адреналина (10-7 г/мл, АДР-7). Калибровка 10 мН,

10 мин. Из [11].

Fig. 5. Mechanogram of myometrium strip of pregnant woman showing β -adrenosensibilizatotory activity of 50-fold dilution of blood serum of pregnant women (C 1:50) but not at the time of perfusion and after it. Horizontal liness under the mechanogram reflect the time of exposure to substances, including adrenaline, 10-7 g/mL (AДP-7) and blood serum in dilution 1:50 (C 1:50). Calibration — 10 mN, 10 min. From [11]

АДР-7 — adrenaline, 10-7 g/mL.

C1:50 — 50-fold dilution of blood serum of pregnant women

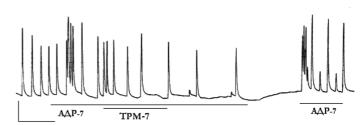


Рис. 6. Механограмма полоски миометрия беременной женщины, демонстрирующая ЭСБАРактивность триметазидина. Горизонтальные линии под механограммой показывают момент воздействия триметазидина (10^{-7} г/мл, ТРМ-7) и адреналина (10^{-7} г/мл, АДР-7). Калибровка 10 мН, 10 мин. Из [38]

Fig. 6. Mechanogram of myometrium strip of pregnant woman showing β -adrenosensibilizate activity of trimetazidine. Horizontal lines under the mechanogram reflect the time of exposure to substances, including trimetazidine, 10^{-7} g / ml (TPM-7) and adrenaline, 10^{-7} g/mL (AДP-7). Calibration — 10 mN, 10 min. From [38].

АДР-7 — adrenaline, 10⁻⁷ g/mL

TPM-7 — trimetazidine, 10^{-7} g / ml.

В то же время выявлено [12, 14, 10, 37, 39], что миометрий небеременных и беременных женщин способен продуцировать ЭСБАР в окружающую среду. При этом показано, что 20-минутная трансмуральная электростимуляция биоптатов матки небеременных женщин снижает продукцию ЭСБАР, в то время как подобная электростимуляция биоптатов матки беременных женщин, наоборот, повышает продукцию ЭСБАР. Это позволяет утверждать, что 1) миометрий женщин способен продуцировать ЭСБАР, в том числе в адренергических синапсах, в которых, вероятно, при беременности происходит конверсия медиатора (вместо катехоламинов выделяется тирозин, благодаря которому повышается эффективность активации β-АР миометрия) и 2) ЭСБАР обеспечивает эффективность функционирования β-АРИМ.

3. Природа ЭСБАР и его аналоги

В опытах с миометрием крыс было установлено [11, 12, 14], что сыворотка крови способна повы-

шать ингибирующий эффект адреналина даже если она подвергнута 60-минутному кипячению, суточному хранению при +37 °C, 14-суточному хранению при +4 °C, или 90-суточному хранению при -20 °C. Эту способность проявляла и низкомолекулярная фракция сыворотки крови, полученной при гельфильтрации на сефадексе G10 [11, 12. 14]. Косвенно это говорит о том, что ЭСБАР по своей природе является низкомолекулярным веществом. Хотя до настоящего времени нам не удалось получить ЭСБАР в чистом виде, определить его строение и молекулярную массу, но результаты этих исследований навели на мысль, о том, что компоненты ЭСБАР следует искать среди низкомолекулярных веществ. В связи с этим было оценено влияние 20 аминокислот на способность адреналина ингибировать ССА интактных продольных полосок рога матки небеременных крыс. Установлено, что 17 аминокислот, в том числе β-аланин, L-аргинин, L-аспарагин, L-аспарагиновая кислота, L-глутамин, D,L-глутаминовая кислота, L-лизин, L-лейцин, L-цистеин, D,L-глицин, D,Lвалин, D,L-изолейцин, D,L-метионин, D,L-пролин, D,L-серин, D,L-треонин, D,L-фенилаланин не усиливали влияние адреналина [14, 40]. Но три аминокислоты проявляли ЭСБАР-подобную активность [12, 14, 22, 41, 42]. Это были L-гистидин (10^{-8} – 10^{-5} г/ мл), L-триптофан (10^{-5} г/мл) и D,L-тирозин (10^{-6} – 10^{-5} г/мл) (рис. 2 и 7). Эти данные позволили предположить, что либо одна из них, либо все три эти аминокислоты являются компонентами ЭСБАР. Однако сопоставление содержание этих аминокислот в крови у небеременных и беременных женщин показало [43, 44], что вопреки ожиданию, при беременности уровень этих трех аминокислот не возрастал, т.е. не коррелирован с данными о повышении содержания ЭС-БАР при беременности. Поэтому в настоящее время эти три аминокислоты рассматриваются нами как экзогенные аналоги ЭСБАР. Исследование других веществ показало, что большинство из них не влияет на эффективность активации β-АР. Среди них антигипоксанты (мексидол и эмоксипин), кислоты цикла Кребса или их соли (α-кетоглутаровая кислота, щавелевоуксусная кислота, фумарат, сукцинат натрия), никотиновая кислота, блокатор Na⁺-K⁺-насоса (строфантин К), гормоны (тироксин, гидрокортизон), блокатор синтеза белка (адриобластин), вещества, близкие по структуре к триметазидину (пиперазин) или к гистидину (имидазол) [14, 40]. В то же время обнаружено, что ЭСБАР-подобную активность проявляют нитроглицерин (10-5 г/мл), этанол в высоких концентрациях $(9,6\times10^{-3} \text{ г/мл})$ [14, 40], а также применяемые в кардиологии метаболические препараты — триметазидин (предуктал) и триметилгидразиния пропионат (милдронат, мильдоний) [13, 20, 22, 45, 46].

4. Феномены аналогов ЭСБАР в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс

Показано, что подобно сыворотке крови L-гистидин $(3\times10^{-8}-10^{-5}\ \text{г/мл})$, L-триптофан $(10^{-5}\ \text{г/мл})$ и D,L-тирозин $(2\times10^{-6}-10^{-5}\ \text{г/мл})$, а также предуктал $(10^{-6}\ \text{г/мл})$ и милдронат $(10^{-6}\ \text{г/мл})$ усиливают способность адреналина $(10^{-9}-10^{-7}\ \text{г/мл})$ подавлять спонтанную CA или снижать калиевую контрактуру продольных полосок рога матки небеременных крыс (рис. 2) [12, 14, 20, 22, 41, 42] и восстанавливают эту способность, если она была искусственно снижена озоном (рис. 7) [14, 15, 46, 48], лизофатидилхолином [20, 21] или блокатором адренорецепторов пропранололом [20, 22].

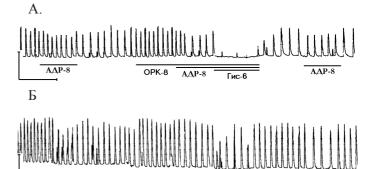


Рис. 7. Механограммы продольных полосок рога матки небеременной крысы, демонстрирующие β -адреноблокирующее влияние озонированного раствора Кребса (5×10^{-8} г/мл) и снижение этого влияния с помощью гистидина (панель A) и триметазидина (панель Б). Горизонтальные линии под механограммами показывают момент воздействия озонированного раствора Кребса (5×10^{-8} г/мл, ОРК-8), триметазидина (10^{-6} г/мл, ТРМ-6), гистидина (3×10^{-6} г/мл; Гис-6) и адреналина (10^{-8} г/мл, АДР-8). Калибровка 10 мН, 10 мин. Из [13]].

Fig. 7. The mechanograms of longitudinal strips of nonpregnant rat uterine horns showing β-adrenoceptor blocking effect of the ozonized Krebs solution (5×10^{-8} g/mL) and reduced by means of this effect by histidine (panel A), and trimetazidine (panel Б). Horizontal lines under the mechanogram reflect the time of exposure to substances, including ozonized Krebs solution 5×10^{-8} g/mL (OPK-8), trimetazidine, 10^{-6} g/mL, (TPM-6), histidine, 3×10^{-6} g/ ml (Γ ис-6) and adrenaline, 10^{-8} g/mL (Λ ДР-8). Calibration — 10 mN, 10 min. From [13]

OPK-8 — ozonized Krebs solution, 5–10 $^{-8}$ g/mL

TPM-6 — trimetazidine, 10^{-6} g / mL,

Гис-6 — histidine, 3×10⁻⁶ g/ ml

АДР-8 — adrenaline, 10⁻⁸ g/mL

Опыты с продольными полосками рога матки также выявили [14, 16], что подобно сыворотке крови, эти аминокислоты, а также предуктал и милдронат уси-

ливают ингибирующий эффект надпороговых (но не максимальных) концентраций адреналина, норадреналина и дофамина, но не усиливают ингибирующие эффекты синтетических β₂-адреномиметиков (гинипрала и партусистена). Это позволило предположить, что ЭСБАР и его аналоги связываются с так называемым аминокислотным сайтом β2-АР и тем самым аллостерически повышают сродство рецептора к катехоламинам, но не к синтетическим адреномиметикам, имеющим иную структуру [14, 16]. При этом показана относительная селективность аналогов ЭСБАР в опытах с полосками миометрия они не повышали эффективность активации М-холинорецепторов ацетилхлолином [19] или окситоциновых рецепторов окситоцином [14, 16]. Было установлено [16, 17], что способность аналогов ЭСБАР (гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната), как и сыворотки крови, повышать ингибирующее действие адреналина проявляется не только на интактных полосках миометрия крысы, т.е. на фоне спонтанной СА, но и на полосках, активность которых искусственно повышена, например, деполяризующим гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса (рис. 2.) или окситоцином (5×10^{-3} ME/мл). Это говорит о том, что аналоги ЭСБАР способны повышать эффективность активации β₂-АР независимо от величины мембранного потенциала (МП) миоцитов матки. Установлено [16, 17], что эффект аналогов ЭСБАР (как и эффект сыворотки крови) наблюдается сравнительно быстро уже в первые 1-3 минуты от начала воздействия. Все эти факты позволили утверждать [14, 16], что аналоги ЭСБАР (как и сам по себе ЭСБАР) являются положительными модуляторами прямого действия, эффект которых связан, вероятнее всего, с повышением сродства рецептора к агонисту, а также с повышением эффективности передачи сигнала от β₂-AP к внутриклеточным эффекторам и в противодействии развитию десенситизации. В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс также показано, что гистидин (3×10^{-8} , 3×10^{-7} и 3×10^{-6} г/мл) препятствует развитию десенситизации, наблюдаемой при 30-минутном непрерывном воздействии адреналина в высокой концентрации (10^{-6} г/мл) [14, 17, 49], а в концентрации 10-6 г/мл он противодействует десенситизации, развиваемой при 5-кратных кратковременных (по 10 минут) воздействиях адреналина (10-7 г/мл) как ингибитора спонтанных сокращений миометрия крысы [20]. Следовательно, гистидин может оказывать антидесенситизирующий эффект при различных вариантах воздействия адреналина на тест-объект. Мы предположили [14, 17, 20], что в основе антидесенситизирующего эффекта гистидина (как аналога ЭС-БАР) лежит его способность ингибировать ферменты, вызывающие фосфорилирование β_2 -AP (киназу β_2 -AP, или протеинкиназу А, или протеинкиназу С) и /или

активировать фосфатазу и тем самым уменьшать степень фосфорилирования β₃-АР, что повышает эффективность их активации. К сожалению, мы не исследовали влияние сыворотки крови (как источника ЭС-БАР), гистидина и других аналогов ЭСБАР на активность киназы β-АР, протеинкиназы А и протеинкиназы С, причастных, как отмечено выше, к десенситизации, а также не исследовали влияние аналогов ЭС-БАР на активность фосфатазы, которая, как показано [50], вызывает дефосфорилирование и тем самым препятствует десенситизации. Однако, независимо от механизма, лежащего в основе антидесенситизирующего эффекта гистидина, можно говорить о целесообразности применения ЭСБАР и его аналогов (триптофана, тирозина, милдроната, предуктала) в клинической практике с целью повышения эффективности активации β₃-АР клеток [20]. В этом аспекте важным являются данные о взаимодействии сыворотки крови (как источника ЭСБАР) с аналогами ЭСБАР [49]. Они были получены в опытах с миометрием крысы, в которых оценивался эффект влияния одного из аналогов ЭСБАР (гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала) на ингибирующий эффект адреналина (10^{-8} г/мл), в том числе при наличии в среде 100-кратного разведения сыворотки небеременных женщин (рис. 2). Исследование проводили на фоне тонуса, вызванного гиперкалиевым раствором (60 мМ КСl) Кребса. При этом оценивали исходный ингибирующий эффект адреналина (1), его эффект при совместном воздействии с одним из аналогов ЭСБАР в концентрации 10-4 г/мл (2), эффект адреналина совместно с 100-кратным разведением сыворотки небеременных женщин (3) и эффект адреналина совместно с 100-кратным разведением сыворотки и с одним из аналогов ЭСБАР (4). Установлено, что 100-кратное разведение сыворотки крови небеременных женщин как источник ЭСБАР не препятствует проявлению β-адреносенсибилизирующей активности гистидина и других аналогов ЭСБАР, хотя потенцирующий эффект аналогов ЭСБАР не наблюдается. Эти данные подтверждают наше предложение о возможности применения аналогов ЭСБАР в клинической практике для повышения эффективности активации β-АР миометрия и других образований, например, при лечении бронхиальной астмы или для остановки преждевременных родов. Совокупность всех данных, полученные при исследовании сыворотки крови как источника ЭСБАР и аналогов ЭСБАР позволили предположить, что в основе действия ЭСБАР и его аналогов лежат следующие 6 процессов.

1) Аллостерическая модуляция. β_2 -AP и, вероятно, β_1 -AP содержат специальный аллостерический сайт, при оккупации которого ЭСБАР, либо его аналогами — гистидином, триптофаном, тирозином, милдронатом или предукталом возрастает сродство рецептора к

адреналину [14];

- 2) ЭСБАР и его аналоги как шапероны. ЭСБАР и его аналоги, в том числе гистидин повышают эффективность активации β_1 -АР и β_2 -АР за счет репарации нарушений, которые возникают в одном или нескольких звеньев передачи сигнала от этих рецепторов к внутриклеточным эффекторам при длительном функционировании системы «агонист—адренорецептор» или при наличии в среде повреждающих агентов, например, ЛФХ [21]. Иначе говоря, ЭСБАР или его аналоги, включая гистидин, рассматриваются в качестве внеклеточного и/или внутриклеточного «шаперона», восстанавливающего эффективность передачи сигнала «вниз по течению».
- 3) ЭСБАР и его аналоги как возможные ингибиторы киназы β -AP.T.e. возможно , что они подобно эндогенному пептиду β -ARKct [4–6], связывают бета-гаммасубъединицу и тем самым препятствуют активации киназы β -AP, что в конечном итоге будет снижать скорость развития десенситизации.
- 4) ЭСБАР и его аналоги как ингибиторы взаимодействия β-аррестина с β-АР. Мы не исключаем, что они оказывают эффект, подобный эффекту белка спинофилина (spinophilin) [7], который проявляется в снижении скорости развития десенситизации АР.
- 5) ЭСБАР и его аналоги как активаторы фосфатазы. ЭСБАР и его аналоги, включая гистидин, помимо выполнения функции аллостерического модулятора и внутриклеточного «шаперона», одновременно могут быть активаторами фосфатазы, в результате чего происходит дефосфорилирование β_1 -АР и β_2 -АР и восстановление их конформации.
- 6) ЭСБАР и его аналоги как индукторы образования олигомеров из β-АР, что повышает эффективность передачи сигнала от рецептора на G-белок, так как известно [51], что эффективность передачи сигнала от рецепторов, ассоциированных с G-белком, возрастает, если активированные агонистом рецепторы предварительно образуют олигомеры, которые и запускают процесс передачи сигнала «вниз по течению». Эти представления о механизме действия ЭСБАР частично излагались в наших работах [21, 31].
 - 4. Эффекты аналогов ЭСБАР на других объектах

В опытах с биоптатами миометрия беременных женщин гистидин (3×10^{-7} и 3×10^{-6} г/мл) препятствовал проявлению стимулирующего влияния адреналина (10^{-8} или 10^{-7} г/мл) и переводил это влияние в ингибирующее, т.е. проявлял β -адреносенсибилизирующую активность (рис. 6.) [10, 11, 12, 14].

В опытах с сегментами трахеи коровы аминокислоты гистидин (3×10^{-6} г/мл), триптофан (10^{-6} г/мл), тирозин (2×10^{-6} г/мл) [12, 14], а также милдронат (10^{-5} г/мл) и предуктал (10^{-6} г/мл) [14, 47], как и сыворотка крови небеременных женщин, повышали способность адреналина снижать тонус этих сегментов и восста-

навливали ее, если она была искусственно снижена озонированным (5×10^{-8} г/мл) раствором Кребса [14, 15, 23, 26].

В опытах с циркулярными сегментами коронарной артерии свиньи аминокислоты — гистидин (3×10^{-6} г/мл), триптофан (10^{-6} г/мл), тирозин (3×10^{-6} г/мл) [12, 14], а также милдронат (10^{-5} г/мл) и предуктал (10^{-5} г/мл) [12, 14, 52], подобно сыворотке крови, повышали способность адреналина релаксировать их. При этом гистидин (3×10^{-6} г/мл) восстанавливал эту способность, если она была искусственно снижена озонированным (5×10^{-7} г/мл) раствором Кребса [14, 26–28]. Не исключено, что подобный эффект характерен для всех других аналогов ЭСБАР.

В опытах с изолированным миокардом желудочка сердца лягушки гистидин в концентрациях 3×10^{-5} г/мл [53] или 10^{-8} г/мл [31], а также триптофан (10-8 г/мл) [31] и предуктал (10^{-7} г/мл) [31], подобно сыворотке крови, увеличивали способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда. Однако для тирозина и милдроната эта способность не выявлена [31]. Гистидин (10^{-4} и 10^{-3} г/мл) восстанавливал способность адреналина повышать силу сокращений миокарда желудочка сердца лягушки, если она была утрачена под влиянием лизофосфатидилхолина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) [31, 54].

В опытах на крысах установлено, что гистидин, триптофан и тирозин $(10^{-10}-10^{-4} \text{ г/мл})$, а также милдронат (10^{-6} г/мл) не увеличивали способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда правого желудочка сердца небеременных [31, 34, 55–57] и беременных [34, 55–57] крыс. Не исключено, что в основе этого феномена лежит способность ЭСБАР и его аналогов повышать эффективность активации не только β_1 -AP и β_2 -AP, но и β_3 -AP, при активации которых, как известно [58, 59], возникает отрицательный инотропный эффект, В то же время гистидин (10^{-5} – 10^{-3} г/мл), триптофан (10^{-5} – 10^{-3} г/мл), тирозин $(10^{-5}-10^{-4} \text{ г/мл})$ и милдронат $(10^{-5}-10^{-3} \text{ г/мл})$ восстанавливали способность адреналина повышать силу сокращений интактного миокарда правого желудочка сердца небеременных крыс, утраченную под влиянием лизофосфатидилхолина (10-5 г/мл) [31]. Кроме того, в опытах с миокардом правого желудочка сердца небеременных крыс установлено, что гистидин (10^{-4} г/мл), триптофан (10^{-4} г/мл), тирозин (10^{-3} г/ мл) и милдронат (10^{-6} г/мл), как и 100-кратные разведения сыворотки крови беременных женщин или беременных крыс блокировали проявление отрицательного инотропного эффекта адреналина (10-6 или 10-5 г/ мл), который наблюдался на фоне блокады β-АР пропранололом (10^{-6} г/мл) или атенололом (10^{-8} или 10^{-6} г/ мл), т.е. эти вещества частично восстанавливали эффективность активации β_1 -AP и β_2 -AP миокарда, сниженную адреноблокаторами [34, 55-57]. Аналогичный эффект выявлен в опытах с миокардом беременных крыс при действии гистидина (10^{-4} г/мл) [34, 55–57]

Однако в опытах с биоптатами ушка правого предсердия сердца пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию, гистидин $(10^{-5}-10^{-4}\ г/мл)$, триптофан $(10^{-5}-10^{-4}\ г/мл)$, тирозин $(10^{-5}-10^{-4}\ r/мл)$ и милдронат $(10^{-6}\ r/мл)$ не усиливали способность низких концентраций адреналина $(10^{-8}\ r/мл)$ оказывать положительный инотропный эффект, как это делала сыворотка крови [36]. Объяснений этому противоречию пока не найдено.

В опытах с эритроцитами мужчин показано [60], что адреналин (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) дозозависимо повышает скорость их агглютинации, которая индуцировалась изогемагглютинирующей сывороткой крови. Эффект адреналина объясняется активацией α AP, так как пропранолол (10^{-6} г/мл), блокируя β_1 -AP и β_2 -AP, увеличивал эффект адреналина. В этих же опытах гистидин (10^{-4} г/мл) и милдронат (10^{-5} г/мл), наоборот, снижали способность адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов. Это доказывает, что гистидин (10^{-4} г/мл) и милдронат способны повышать эффективность активации β_2 -AP эритроцитов.

В опытах с тромбоцитами беременных женщин установлено [61], что адреналин (10^{-6} г/мл) повышает их способность к агрегации, и это обусловлено активацией α AP, так как блокатор α AP ницерголин (10^{-7} г/мл) снимает этот эффект адреналина, а блокатор β_1 -AP и β_2 -AP пропранолол (10^{-9} г/мл) усиливает его, т.е. активация β_2 -AP противодействует способности адреналина повышать агрегацию тромбоцитов. Оказалось что триптофан (10^{-7} г/мл) снижает адреналининдуцированную агрегацию тромбоцитов беременных (III триместр) женщин [61]. Это объясняется тем, что триптофан как аналог ЭСБАР повышает эффективность активации β_2 -AP и тем самым препятствует адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Таким образом, опыты с различными по своим физиологическим свойствам тест-объектами демонстрируют то, что способность определенных разведений сыворотки крови человека повышать эффективность активации β-AP является физиологическим эффектом, характерным для многих клеток, в которых экспрессированы β-AP, и это объясняется наличием в сыворотке крови ЭСБАР. Показано также, что ряд веществ можно рассматривать в качестве экзогенных аналогов ЭСБАР, среди которых гистидин, триптофан, тирозин, милдронат и предуктал.

5. Содержание ЭСБАР в сыворотке крови в норме

Хотя ЭСБАР до настоящего времени не выделен в чистом виде, не создана методика количественного его определения, однако мы считали возможным оценить содержание ЭСБАР в сыворотке кро-

ви косвенно — по предельному ее разведению, при котором статистически значимо наблюдается ее В-адреносенсибилизирующая активность в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс, или по проценту опытов, при которых наблюдается соответствующий эффект. При этом в опытах с миометрием крысы, т.е. в стандартных условиях исследовали влияние соответствующего разведения сыворотки крови на ингибирующий эффект адреналина, используемого в околопороговой концентрации (10-8, или 10⁻⁹ г/мл) в условиях спонтанной сократительной активности (СА) тест-объекта. Нами установлено, что содержание ЭСБАР в сыворотке венозной крови зависит от пола (у мужчин оно ниже, чем у женщин), от наличия соматической патологии, а у женщин, как и предполагалась — от наличия беременности и акушерских осложнений.

Действительно, показано, что у небеременных женщин детородного возраста ЭСБАР-активность сыворотки венозной крови выше, чем у их сверстниковмужчин — у женщин ЭСБАР-активность статистически значимо проявляли разведения 1:100 и 1:500, а у мужчин ни одно из исследованных разведений сыворотки крови не проявляло ее [14, 44]. Для 40–55-летних мужчин и женщин различий по содержанию ЭСБАР не выявлено — в обеих группах сыворотка статистически значимо не проявляла ЭСБАР-активность [14]. Эти данные позволяют заключить, что эстрогены, прогестерон и тестостерон могут быть причастны к регуляции продукции ЭСБАР, и что с возрастом у женщин продукция ЭСБАР, вероятнее всего, снижается.

Установлено [14, 44], что при беременности ЭСБАРактивность сыворотки крови возрастает. Так, если сыворотка крови небеременных женщин статистически значимо проявляет ЭСБАР-активность в разведениях 1:100 и 1:50, то в I триместре она проявляет ее в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:103, во ІІ триместре — в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104, в III триместре - в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:103. Кровь, взятая в I периоде неосложненных родов, статистически значимо проявляла ЭСБАР-активность в разведениях 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104, а через сутки после родов — в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104. Таким образом, в I триместре беременности ЭСБАРактивность возрастает в 2 раза по сравнению с небеременными, во II триместре — в 20 раз, а накануне родов ЭСБАР-активность возвращается к уровню, характерному для I триместра беременности. В то же время, в родах и послеродовом периоде сохраняется высокий уровень ЭСБАР-активности. Эти данные, с одной стороны, подтверждают представление об участии ЭСБАР в реализации β-адренорецепторного ингибирующего механизма (β-АРИМ), а с другой, указывают на то, что в родах этот механизм продолжает функционировать.

6. Содержание ЭСБАР в сыворотке крови при акушерских осложнениях

Установлено [44], что у женщин с преэклампсией легкой степени тяжести ЭСБАР-активность повышена (статистически значимо ее проявляют разведения 1:10, 1:50, 1:100, 1:500 и 1:103, а в контрольной группе — разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:103). При этом в 1,5 раза повышен уровень триптофана, что указывает на снижение кинуренинового пути метаболизма триптофана, в результате чего, как известно, повышается активность нейтрофилов [62] и моноцитов [63], которые считаются основными «виновниками» развития преэклампсии [62, 63].

У женщин с плацентарной недостаточностью ЭСБАРактивность пуповинной крови снижена (статистически значимо ее проявляет разведение 1:50, а в контроле — разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:103), хотя при этом уровень гистидина и тирозина не изменен, а содержание триптофана повышено в 1,4 раза [44]. Не исключено, что при низком содержании ЭСБАР в крови (и, вероятно, в околоплодных водах) не создаются условия для оптимального уровня плацентарного кровотока.

Установлено [44], что у женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) ЭСБАР-активность такая же, как и у женщин контрольной группы — в обоих случаях эту активность статистически значимо проявляют разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104. Это означает, что снижение уровня ЭСБАР в крови и, вероятно, в околоплодных водах, не является ведущей причиной развития УПР, а имеется иная причина развития этого осложнения, в частности, активация иммунного процесса. Действительно, нами показано, что при УПР уровень гистидина в крови не изменен, уровень тирозина снижен в 1,4 раза, а уровень триптофана повышен в 1,8 раза [44]. Последнее указывает на снижение образования кинуренинов, что, согласно данным литературы [62], уменьшает иммунологическую толерантность матери по отношению к плоду и тем самым активирует Т- и В-лимфоциты, а также моноциты и нейтрофилы.

Показано [44], что при слабости родовой деятельности (СРД) ЭСБАР-активность сыворотки венозной крови матери и сыворотки пуповинной крови примерно в 2 раза выше, чем у женщин без СРД и это коррелирует с более высоким при СРД содержанием в крови гистидина (превышение в 1,3 раза), триптофана (в 2,0 раза) и тирозина (в 1,4 раза) [44]. Эти данные согласуются с представлением о том, что СРД есть следствие недостаточного снижения силы β-АРИМ, в том числе из-за недостаточного снижения содержания ЭСБАР в крови (и, возможно, в околоплодных водах) [12, 44].

7. Содержание ЭСБАР в сыворотке крови при соматической патологии

Показано, что содержание ЭСБАР меняется при ряде соматических заболеваний, в том числе при ише-

мической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ) и бронхиальной астме (БА).

В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс установлено [64–66], что в острой фазе, т.е. на первые сутки развития инфаркта (как следствие ИБС), ЭСБАР-активность сыворотки крови ниже, чем у здоровых сверстников. Такая же ситуация выявлена у пациентов, спустя 1,5-2 месяца (т.е. в подострой стадии инфаркта миокарда) или 6 месяцев после инфаркта (т.е. в рубцовой стадии). Однако, если реабилитация происходила с использованием систематических физических тренировок, то наблюдалось выраженное восстановление содержания ЭСБАР. Эти данные позволяют заключить, что низкое содержание ЭСБАР может быть одной из причин развития ИБС, так как в этом случае снижается способность ЭСБАР повышать релаксирующее влияние адренергических воздействий на коронарные сосуды. Восстановление содержания ЭСБАР, вероятно, способствует улучшению коронарного кровотока, что особенно выражено при использовании физических тренировок, которые в настоящее время рассматриваются как способ дистантного посткондиционирования миокарда [67, 68]. Отметим, что ряд авторов указывает на эффективность применения предуктала как метаболического препарата (а по на нашему мнению, как аналога ЭСБАР) при физических тренировках на этапах реабилитации [68]. Полагаем также, что рост содержания ЭСБАР у пациентов с ИБС будет снижать риск развития сердечной недостаточности, так как в этом случае должна возрасти и эффективность активации β-АР миокарда.

В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс и установлено [17, 33, 69, 70], что при гипертонической болезни (ГБ) II стадии ЭСБАРактивность сыворотки венозной крови у 40–55-летних мужчин и женщин низкая (как и у их сверстников без ГБ). При ГБ III стадии сыворотка крови преимущественно проявляла ЭББАР-активность, т.е. снижала эффективность активации β -АР. Эти данные подтверждают представление [71–73] о том, что причиной формирования ГБ является низкая эффективность активации β -АР миокарда, в связи с чем компенсаторно возрастает уровень катехоламинов в крови, что и порождает повышение АД.

В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс показано [24, 25], что ЭСБАР-активность сыворотки крови 7–9-летних детей с бронхиальной астмой (БА) такая же, как и у их сверстников без БА, а ЭСБАР-активность мочи ниже, чем у здоровых детей. В то же время у взрослых (40–55-летних) пациентов, страдающих БА, ЭСБАР-активность сыворотки крови была ниже, чем у их здоровых сверстников. Очевидно, что дефицит ЭСБАР у детей и у взрослых можно расценивать как одну из причин низ-

кой эффективности активации β_2 -AP миоцитов дыхательных путей и как важнейшее звено патогенеза БА. Не случайно, что в ряде работ показана эффективность применения для лечения БА милдроната [74], который мы рассматриваем в качестве аналога ЭСБАР. В современной справочной литературе указано, что одним из показаний для применения милдроната является БА [75], хотя целесообразность его приема объясняется не тем, что он является аналогом ЭСБАР, а наличием у него иммунодепрессантной активности.

Итак, представленные в этом разделе данные указывают на то, что ЭСБАР-активность сыворотки крови у человека меняется, в том числе при ряде акушерских осложнений и соматической патологии. Очевидно, что после того, как будет очищены и выделены ЭСБАР, ЭББАР и другие эндогенные модуляторы адренореактивности, можно будет оценить истинный вклад дефицита или избытка указанных модуляторов в генез акушерских осложнений и соматической патологии.

8. ЭСБАР-активность других жидких сред организма

При использовании продольных полосок рога матки небеременных крыс в качестве тест-объекта было установлено, что способность повышать эффективность активации β₂-AP интактного миометрия характерна для плазмы гепаринизированной крови беременных (26–37 недель) женщин, которая проявляет ее в разведениях 1:10, 1:50, 1:100, 1:500 и 1:103 [11, 12, 14], для сыворотки ретроплацентарной крови (1:50, 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104) [11, 12, 14], для сыворотки пуповинной крови новорожденных (1:50, 1:100, 1:500, 1:103) [14, 44, 76–78], для капиллярной крови беременных (26–32 недель) женщин (1:103 и 1:104) , хотя проявление этой активности было ниже, чем у соответствующих разведений сыворотки венозной крови этих же женщин [11, 12, 14].

Показано, что ЭСБАР-активность проявляют околоплодные воды [10, 11, 12, 14, 44], в том числе полученные до начала родов (1:10, 1:50, 1:100 и 1:500), в латентную (1:10, 1:50 и 1:100) и в активную (1:50, 1:100 и 1:500) фазы І периода родов. Это означает, что в процессе родов содержание ЭСБАР в околоплодных водах снижается [44]. Учитывая возможность диффузии ЭСБАР из околоплодных вод к миометрию, наличие в них ЭСБАР указывает на важную роль ЭСБАР в функционировании β-АРИМ при беременности.

Установлено, что моча, подобно сыворотке крови, проявляет ЭСБАР-активность [11, 12, 14, 24, 25, 37, 79, 80], в том числе моча беременных женщин (1:50,1:100, 1:500 и 1:103) [14] и моча здоровых 6–8 летних детей (1:100, 1:500, 1:103, 1:104, 1:105 и 1:106) [79, 80]. Показано, что у 6–8 летних детей ЭСБАР-активность зависит от ряда факторов [79], в частно-

сти, от пола (у девочек выше), от уровня здоровья (при II группе выше, чем при I), от характера физического развития (при дисгармоничном развитии выше, чем при гармоничном), от уровня адаптации (по Н.Г. Лускановой) к школе (при высоком уровнем адаптации оно выше, чем при дезадаптации), от успешности обучения в школе (чем она выше, тем выше содержание ЭСБАР), но не зависит от соматотипа ребенка, уровня развития у него речи и мышления. Показано [81], что ЭСБАР-активность мочи, полученная у одних и тех же 6–8-летних детей в 7–9, в 12–14 и в 20-24 часа, максимальна в утренние и вечерние часы и минимальна в дневные часы, Это указывает на существование циркадного ритма содержания ЭСБАР в крови. Таким образом, очевидно, что ЭСБАР из крови переходит в мочу, поэтому содержание ЭСБАР в моче косвенно отражает продукцию ЭСБАР, для которой, как показано, существует и циркадный ритм.

Установлено [10–12, 14, 82], что ЭСБАР-активность проявляет и ликвор (1:50, 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104), полученный от небеременных женщин при подозрении на наличие у них черепно-мозговой травмы. При этом ЭСБАР-активность у ликвора была не меньше, чем у сыворотки крови.

Установлено [10–12, 14], что слюна беременных женщин (в разведениях 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:103) в отдельных опытах проявляет ЭСБАР-активность, но вероятность ее наблюдения намного ниже, чем у сыворотки крови этих же женщин.. Все это означает, что ЭСБАР, вероятно, способен проходить через различные гистогематические барьеры и тем самым выполнять свою физиологическую роль в разных отсеках организма.

9. ЭСБАР в сыворотке крови животных (коровы, мыши, крысы)

Опыты с миометрием крысы показали, что сыворотка венозной крови коровы [11, 12, 14], мыши [12] и крысы [83] проявляет ЭСБАР-активность. У коров вероятность наблюдения ЭСБАР-активности не зависит от наличия беременности — у небеременных и беременных ее проявляют разведения 1:50, 1:100 и 1:500 [11, 12, 14]. Сыворотка крови небеременных мышей проявляет ЭСБАР-активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000 [12]. Сыворотка крови крыс также проявляет ЭСБАРактивность [83]. Ее выраженность зависит от фазы эстрального цикла и наличия беременности. Так, в фазу метаэструса ЭСБАР-активность проявляют разведения 1:100 и 1:500, а у беременных (на сроке 3-14 дней) крыс — разведение 1:100. В целом, эти данные позволяют заключить, что лабораторные животные могут быть использованы для изучения места продукции ЭСБАР.

10. Заключение (клиническое значение данных о существовании эндогенных и экзогенных сенсибилизаторов β-AP)

Полагаем, что представленные в этой работе данные могут найти применение в кардиологии с целью повышения эффективности активации β-AP при сердечной недостаточности, для профилактики и лечения гипертонической болезни, и для повышения эффективности таких новых методов профилактики как пре- и посткондиционирование. Не исключено, что аналоги ЭСБАР могут найти широкое применение в пульмонологии как средство профилактики и лечения бронхиальной астмы. В спорте, судя по многолетнему неофициальному применению мильдония, аналоги ЭСБАР могут найти широкое применение для повышения эффективности рекреационных процессов (ес-

ли они будут разрешены к применению соответствующими международными спортивными организациями). У женщин аналоги ЭСБАР, в том числе милдронат, может быть использован для коррекции дискоординированной родовой деятельности, что в клинических условиях показали А.Д. Подтетенев и соавт. [84]. Полагаем, что аналоги ЭСБАР могут быть полезными при коррекции УПР. т.е. для профилактики ПР [85], в том числе при использовании β2-адреномиметиков типа гинипрала [85]. К сожалению, на сегодня отсутствует разрешение Фармкомитета РФ на применение милдроната при беременности по причине возможных негативных последствий для плода. Поэтому необходимо ускорить оценку вероятности этих событий, с тем, что бы апробировать эффективность применения аналогов ЭСБАР у женщин с УПР.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Klangkalya B., Chan A. The effects of ovarian hormones on beta-adrenergic and muscarinic receptors in rat heart // Life Sci.- 1988.- V. 42, № 23.- P. 2307- 2314.
- 2. Wu DK, Morrison RS, de Vellis J. Modulation of beta-adrenergic response in rat brain astrocytes by serum and hormones. // J Cell Physiol.-1985.-V.122, №1.- P.73-80.
- 3. Doelman CJ, Oosterom WC, Bast A. Regulation of sympathetic and parasympathetic receptor responses in the rat trachea by epithelium: influence of mechanical and chemical removal of epithelium. // J Pharm Pharmacol.- 1990.-V.42, № 12.- P:831-836.
- 4. Brinks H, Koch WJ. betaARKct: a therapeutic approach for improved adrenergic signaling and function in heart disease. // J Cardiovasc Transl Res-2010.-V.3, № 5.- P.499-506.
- 5. Chen M, Sato PY, Chuprun JK, Peroutka RJ, Otis NJ, Ibetti J, Pan S, Sheu SS, Gao E, Koch WJ. Prodeath signaling of G protein-coupled receptor kinase 2 in cardiac myocytesafter schemic tress ccurs via extracellular signal-regulated kinase-dependent eat hock protein 90-mediated mitochondrial targeting. // Circ Res.- 2013.-V.112, № 8.- P.1121-1134.
- 6. Hajjar RJ. Potential of gene therapy as a treatment for heart failure. // J Clin Invest.- 2013.-V.123, № 1.- P. 53-61.
- Wang Q, Zhao J, Brady AE, Feng J, Allen PB, Lefkowitz RJ, Greengard P, Limbird LE. Spinophilin blocks arrestin actions in vitro and in vivo at G protein-coupled receptors. // Science. -2004.-V. 304, № 5679. –P. 1940-1944.
- 8. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ведерникова С.Л., Неганова М.А., Соловьева Э.Ю.,Шушканова Е.Г., Видякина Г.Я., Братухина С.В. Эндогенный β-адреносенсибилизатор как еще один компонент β-адренорецепторного ингибирующего механизма //Актуальные вопросы клин. педиатрии, акушер-

REFERENCES

- 1. Klangkalya B., Chan A. The effects of ovarian hormones on beta-adrenergic and muscarinic receptors in rat heart. Life Sci. 1988. Vol. 42 (23). pp. 2307-2314
- Wu D.K., Morrison R.S., de Vellis J. Modulation of betaadrenergic response in rat brain astrocytes by serum and hormones. J Cell Physiol. 1985. Vol. 122 (1). pp. 73-80.
- 3. Doelman C.J., Oosterom W.C., Bast A. Regulation of sympathetic and parasympathetic receptor responses in the rat trachea by epithelium: influence of mechanical and chemical removal of epithelium. J Pharm Pharmacol. 1990. Vol. 42 (12), pp. 831-836. PMID: 1983144.
- Brinks H., Koch W.J. BetaARKct: a therapeutic approach for improved adrenergic signaling and function in heart disease. J Cardiovasc Transl Res. 2010. Vol. 3 (5), pp. 499-506. PMID: 20623214. DOI: 10.1007/s12265-010-9206-6.
- Chen M., Sato P.Y., Chuprun J.K., Peroutka R.J., Otis N.J., Ibetti J., Pan S., Sheu S.S., Gao E., Koch W.J. Prodeath signaling of G protein-coupled receptor kinase 2 in cardiac myocytesafter schemic tress ccurs via extracellular signal-regulated kinase-dependent eat hock protein 90-mediated mitochondrial targeting. Circ Res. 2013.Vol.112 (8). pp. P 1121-1134. PMID: 23467820. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 112.300754.
- Hajjar R.J. Potential of gene therapy as a treatment for heart failure. J Clin Invest. 2013. Vol. 123 (1), pp. 53-61. PMID: 23281410. DOI: 10.1172/JCI62837.
- Wang Q., Zhao J., Brady A.E., Feng J., Allen P.B., Lefkowitz R.J., Greengard P., Limbird L.E. Spinophilin blocks arrestin actions in vitro and in vivo at G proteincoupled receptors. Science. 2004. Vol. 304 (5679), pp. 1940-1944. PMID: 15218143.
- Tsirkin V.I., Dvoryansky S.A., Vedernikova S.L., Neganova M.A., Solovyova E.Y., Shushkanova E.G., Vidyakina G.Y., Bratukhina S.V. Endogenous beta adrenosensitiztor as another component of the betaadrenosensibilizator kak eshche odin komponent

- ства и гинекологии: Материалы 3-й научной конференции Ки¬ровского мед. института, 1994, Киров, С. 482-483.
- 9. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Заугольни¬ков В.С., Сизова Е.Н. Повышение β-адренореактивности коронарных артерий под влиянием сыворотки крови // Доклады академии наук.- 1996.- Т 351, № 4. С. 565-566.
- 10. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Братухина С.В., Морозова М.А., Сизова Е.Н., Осокина А.А., Туманова Т.В., Шушканова Е.Г., Видякина Г.Я. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Доклады Ака¬демии наук.- 1997. Т 352, № 1. С. 124- 126.
- 11. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Дворянский С.А., Братухина С.В., Морозова М.А., Сизова Е.Н., Шушканова Е.Г. Эндогенный сен¬сибилизатор β-адренорецепторов //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. -1997, выпуск 1.- С. 74-84.
- 12. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997.- 270 с.
- 13. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В., Костяев А.А. Способность гистидина, триптофана, тирозина, триметазидина, милдроната и сыворотки крови уменьшать β-адреноблокирующий эффект озона //Современные наукоемкие технологии. 2004. № 3.- С. 21-26.
- 14. Сизова Е.Н., Циркин В. И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адренои М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с.
- 15. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Туманова Т.В., Костяев А.А. Способность эндогенного сенсибилизатора β-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналогов-гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната уменьшать β-адреноблокирующий эффект озона //Успехи современного естествознания.- 2003.- № 4.- С. 60-61.
- 16. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Трухин А.Н., Сизова Е.Н. Влияние эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности на вариабельность сердечного ритма //Доклады академии наук-2004.- Т.394, №4.- С.562-565.
- 17. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Хлыбова С.В Демина Н.Л. Содержание в сыворотке крови эндогенных модуляторов адренореактивности и эндогенного активатора сократимости миоцитов как отражение их участия в регуляции артериального давления //Вестник С.-Петербургского университета, серия 3 (Биология).- 2008. Выпуск 2. С. 69 82.
- 18. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Володченко А.И. Механизм повышения скорости агглютинации

- β-adrenoreceptornogo ingibiruyushchego mekhanizma] In: Topical issues of clinical. pediatrics, obstetrics and gynecology: Proceedings of the 3rd scientific conference of Kirov state Institute [V Aktual'nye voprosy klin. pediatrii, akusherstva i ginekologii: Materialy 3-j nauchn. Konferencii Kirovskogo med. Instituta]. Kirov, 1994. pp. 482-483 [in Russ.].
- Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Nozdrachev A.D., Zaugol'nikov V.S., Sizova E.N. Increase in betaadrenoreactivity of coronary arteries expoused to blood serum. Dokl Akad Nauk. 1996. Vol. 351. pp. 565-566. PMDI:9116598.
- Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Nozdrachev A.D., Bratukhina S.V., Morozova M.A., Sizova E.N., Osokina A.A., Tumanova T.V., Shushkanova E.G., Vidyakina G.Ya. Adrenomodulatory effects of human a blood, cerebrospinal fluid, urine, saliva, and amniotic fluid. Dokl Akad Nauk. 1997. Vol. 352. pp. 124-126. PMDI:9102096.
- Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Dvoryanskij S.A., Bratukhina S.V., Morozova M.A., Sizova E.N. Hndogennyj sensibilizator β-adrenoreceptorov [Endogenous sensitizer of β-adrenergic receptor] Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya. Bulletin of St. Petersburg State University. Series 3. Biology. 1997. No. 1, pp. 74-84. [in Russ.].
- 12. Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A. Sokratitel'naya deyatel'nost' matki (mekhanizmy regulyacii) [Uterine activity (regulatory mechanisms)]. Kirov: Kirovskij gosudarstvenyj medicinskij institute Kirov: Kirov State Medical Institute. 1997. 270 p. [in Russ.].
- 13. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V., Kostyaev A.A. Sposobnost' gistidina, triptofana, tirozina, trimetazidina, mildronata i syvorotki krovi umen'shat' β-adrenoblokiruyushchij ehffekt ozona [The ability of the histidine, tryptophan, tyrosine, trimetazidine, mildronat and the blood serum reduce of β-adrenoceptor blocking effect of ozone]. Sovremennye naukoemkie tekhnologii Modern high technologies. 2004. No 3. pp. 21-26. [in Russ.].
- 14. Sizova E.N., Tsirkin V.I. Fiziologicheskaya harakteristika ehndogennyh modulyatorov beta-adreno- i M-holinoreaktivnosti [The physiological characteristics of the endogenous modulators of beta-adreno- and M-cholinoreactivity] Kirov: Vyatskij social'no- ehkonomicheskij institute Kirov: Publisher of Vyatka Social and Economic Institute. 2006. 183 p. [in Russ.].
- 15. Tsirkin V.I., Sizova E.N., Tumanova T.V., Kostyaev AA. Sposobnost' ehndogennogo sensibilizatora β-adrenoreceptorov (EHSBAR) i ego analogovgistidina, triptofana, tirozina, preduktala i mildronata umen'shat' β-adrenoblokiruyushchij ehffekt ozona [The ability of an endogenous sensitizer of β-adrenergic receptor (ESBAR) and its analogs histidine, tryptophan, tyrosine, preductal and mildronat reduce β-adrenoceptor

- эритроцитов человека под влиянием адреналина и его связь с эритроцитозом // Доклады академии наук.- 2013 -Т. 451, N2 4.- C. 464-467.
- 19. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Исследование влияния 20 аминокислот на β2-адрено- и М1-холинореактивность миометрия крысы //Вятский медицинский вестник.- 2003.- № 4.- С.80-85.
- 20. Торопов А.Л., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Исследование механизма действия эндогенного сенсибилизатора β-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналога //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (биология).- 2011.- Вып. 1.- С.27-42
- 21. Торопов А.Л., Коротаева К.Н., Самоделкина Е.О., Циркин В.И., Вязников В.А. Влияние лизофосфатидилхолина на адрено- и М-холинореактивность гладких мышц и миокарда //Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.- 2010. Т.8, выпуск 3. С. 18-26.
- 22. Циркин В. И., Ноздрачев А. Д., Торопов А. Л. Эндогенный сенсибилизатор β-адренорецепторов и его аналоги в опытах с миометрием крысы уменьшают β-адреноблокирующий эффект обзидана // Доклады Академии наук .— 2010.- Т. 435, № 1.- С. 131-137.
- 23. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние озонированного раствора Кребса на тоническую активность и β–адренореактивность гладких мышц трахеи коровы //Успехи современного естествознания. 2003. № 6. С.23-27.
- 24. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н, Попова И.В., Вахрушева А.С. О возможной роли эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы //Пульмонология.- 2007.- № 5.- С. 46-50.
- 25. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. Изменение β-адрено- и М-холиномодулирующей активности сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме //Физиология человека.- 2008. -Т. 34, № 3.- С. 137-140.
- 26. Сизова Е. Н., Ноздрачев А. Д., Циркин В.И., Костяев А. А., Дворянский С. А., Туманов Т. В. Влияние озонированного раствора Кребса на сократительную активность и адренореактивность различных гладких мышц // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (биология). 2004.- Выпуск 2. С. 47-57.
- 27. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А., Утемов С.В. Влияние озонированного раствора Кребса на тоническую активность и β-адренореактивность гладких мышц коронарной артерии свиньи //Российский кардиологический журнал. 2002. №6 (38). С.66-71.
- 28. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В., Костяев

- blocking effect of ozone] Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya Successes of modern science. 2003. No. 4, pp. 60-61. [in Russ.].
- Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Trukhin A.N., Sizova E.N. Effects of endogenous modulators of beta-adrenergic and cholinergic receptors on heart rate variability. Dokl Biol Sci. 2004. Vol. 394. pp. 16-19. PMID: 15088394.
- 17. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Khlybova S.V., Demina N.L. Soderzhanie v syvorotke krovi ehndogennyh modulyatorov adrenoreaktivnosti i ehndogennogo aktivatora sokratimosti miocitov kak otrazhenie ih uchastiya v regulyacii arterial'nogo davleniya [The content in the blood serum of endogenous modulators of adrenoreactivity and endogenous activator of myocyte contractility as a reflection of their participation in the regulation of blood pressure]. Vestnik Sankt-Peterburskogo universiteta, seriya 3 (Biologiya) Bulletin of St. Petersburg University, Series 3 (Biology). 2008. No. 2, pp. 69-82. [in Russ.].
- Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Volodchenko A.I. Mechanism of increasing the rate of agglutination of human erythrocytes under the influence of adrenaline and its relation to eryptosis. Dokl Biol Sci. 2013. Vol. 451. pp. 199-202. PMID: 23975456. DOI: 0.1134/ S001249661304011X.
- 19. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V. Issledovanie vliyaniya 20 aminokislot na β2-adreno- i M1-holinoreaktivnost' miometriya krysy [Investigation of the effect of 20 amino acids on the beta2-adreno- and M- cholinoreactivity of rat myometrium] Vyatskij medicinskij vestnik Vyatka Medical Gazette. 2003. No. 4. pp. 80-85. [in Russ.].
- 20. Toropov A.L., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Issledovanie mekhanizma dejstviya ehndogennogo sensibilizatora β-adrenoreceptorov (EHSBAR) i ego analoga [Investigation of the mechanism of action of endogenous sensitizer of beta-adrenoceptor (ESBAR) and its analogs] Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (Biologiya) Bulletin of St. Petersburg State University. Series 3 (Biology). 2011. No 1. pp. 27-42. [in Russ.].
- 21. Toropov A.L., Korotaeva K.N., Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A. Vliyanie lizofosfatidilholina na adreno- i M-holinoreaktivnost' gladkih myshc i miokarda [Effect of lysophosphatidylcholine on adreno- and M-cholinoreactivity of smooth muscle and myocardium] Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina Bulletin of the Novosibirsk State University, Series: biology, clinical medicine. 2010. Vol. 8. No. 3. pp. 18-26. [in Russ.].
- 22. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Toropov A.L. An endogenous sensitizer of β -adrenergic receptors and its analogs in the experiments with rat myometrium reduce the β -adrenoblocking effect of obzidan. Dokl Biol Sci. 2010. Vol. 435. pp. 375-380. PMDI:21221886. DOI:

- А.А. Способность гистидина, триптофана, тирозина, триметазидина, милдроната и сыворотки крови уменьшать β -адреноблокирующий эффект озона //Современные наукоемкие технологии 2004.- N 3.- C. 21- 26.
- 29. Циркин В.И., Трухин.А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А Повышение β-адренореактивности изолированного сердца лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови человека. // Вятский медицинский вестник.- 2003.- №2.- С 32-39.
- 30. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Макарова И.А. Влияние сыворотки крови беременных женщин на сократимость и хемореактивность миометрия крысы и миокарда лягушки. // Вятский медицинский вестник.- 2003.- № 4.- С.85-92.
- 31. Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестник С.Петербургского ун-та. Серия 3 (Биология).- 2008. Вып. 1. С. 55 68.
- 32. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. А и β-адрено-, М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008.- № 2.- С.16-22.
- 33. Пенкина Ю.А., Демина Н.Л. Кашин А.Ю., Циркин В.И.. Тарловская Е.И., Костяев А.А., Проказова Н.В. Роль эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе артериальной гипертензии //Уральский медицинский журнал.-2007-. № 7 (35). C.88-94.
- 34. Коротаева Ю.В., Циркин В.И. Эндогенный сенсибилизатор β-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналоги как антагонисты β-адреноблокаторов //Вятский медицинский вестник.- 2013.- №3.- С. 24-30.
- 35. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Коротаева Ю.В. Способность эндогенного сенсибилизатора β-адренорецепеторов и его аналогов восстанавливать эффективность активации β-адренорецепторов миокарда крысы, сниженную пропранололом или атенололом //Доклады академии наук. 2014. Т. 456, № 6. 731-734.
- 36. Коротаева К.Н., Ноздрачев А.Д., Вязников В.А., Циркин В.И. Влияние тирозина, гистидина, триптофана, милдроната и сыворотки крови человека на амплитуду вызванных сокращений кардиомиоцитов человека и инотропный эффект адреналина //Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология).- 2011.- Вып. 2.- С. 45-57.
- 37. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л., Братухина С.В., Неганова М.А., Сизова Е.Н., Видякина Г.Я. β-Адреномимети¬ческие и β- адре-

- 10.1134/S0012496610060013.
- 23. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Vliyanie ozonirovannogo rastvora Krebsa na tonicheskuyu aktivnost' i β–adrenoreaktivnost' gladkih myshc trahei korovy [Effect of ozonated Krebs solution on the tonic activity and beta-adrenoreactivity of cow tracheal smooth muscle]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya Successes of moder nnatural history. 2003. No 6. pp. 23-27. [in Russ.].
- 24. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S. O vozmozhnoj roli ehndogennyh modulyatorov β-adreno- i M-holinoreaktivnosti v patogeneze bronhial'noj astmy [The possible role of endogenous modulators of beta- adreno- and M-cholinoreactivity in the pathogenesis of bronchial asthma] Pul'monologiya— Pulmonology. 2007.- no5.pp. 46-50. [in Russ.].
- 25. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vahrusheva A.S. Izmenenie β-adreno- i M-holinomoduliruyushchej aktivnosti syvorotki krovi i mochi pri bronhial'noj astme [Changing of the beta-adrenergic and M-cholinergic modulating activity of blood serum and urine in brachial asthma] Fiziol. Cheloveka Human Physiology. 2008. Vol. 34. pp. 137-140. [in Russ.] PMDI:18677960.
- 26. Sizova E.N., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A., Dvoryanskij S.A., Tumanova T.V. Vliyanie ozonirovannogo rastvora Krebsa na sokratitel'nuyu aktivnost' i adrenoreaktivnost' razlichnyh gladkih myshc [Effect of ozonated Krebs on contractile activity and adrenoreactivity various smooth muscles] Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3 (Biologiya) Bulletin of St. Petersburg State University. Series 3 (Biology). 2004. No. 2, pp. 47-57. [in Russ.].
- 27. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A., Utemov S.V. Vliyanie ozonirovannogo rastvora Krebsa na tonicheskuyu aktivnost' I beta -adrenoreaktivnost' gladkih myshc koronarnoj arterii svin'i [Effect of ozonated Krebs solution on the tonic activity and β-adrenoreactivity of pig coronary artery smooth muscle] Rossijskij kardiologicheskij zhurnal Russian Journal of Cardiology. 2002. No. 6 (38). pp. 66-71. [in Russ.].
- 28. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V., Kostyaev A.A. Sposobnost' gistidina, triptofana, tirozina, trimetazidina, mildronata i syvorotki krovi umen'shat' β-adrenoblokiruyushchij ehffekt ozona [The ability of the histidine, tryptophan, tyrosine, trimetazidine, mildronat and the blood serum reduce of β-adrenoceptor blocking effect of ozone] Sovremennye naukoemkie tekhnologii Modern high technologies. 2004. No. 3. pp. 21-26. [in Russ.].
- 29. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvoryanskij S.A.. Povyshenie β-adrenoreaktivnosti izolirovannogo serdca lyagushki pod vliyaniem syvorotki pupovinnoj krovi cheloveka [Increased of β-adrenoreactivity

- номодулирующие свойства мочи человека // Физиоло¬гия человека.- 1997.-Т.23, № 5.- С. 85-92
- 38. Циркин В.И., Дворянский С.А., Сизова Е.Н., Анисимова О.В., Трухин А.Н., Подтетенев А.Д., Котайш Г.А., Братчикова Т.В., Воробьев А. А. Способность триметазидина (предуктала) и милдроната оказывать прямое β-адреносенсибилизирующее действие на гладкие мышцы //Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина, акушерство и гинекология. 2002. № 1.- С. 219-225.
- 39. Морозова М.А. Роль нервных и гуморальных факторов в срочной регуляции β-адренореактивности миометрия человека и животных //Автореф. дисс...к.б.н. М.: МПГУ, 2000. 18 с.
- 40. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В.и др. Влияние ряда лекарственных веществ на β-адрено- и М-холинореактивность миометрия крысы. // Вятский медицинский вестник. -2004.- № 1.- С. 25-31.
- 41. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А., Циркин В.И., Дармов И.В., Дробков В.И. Активность ряда аминокислот как возможных сенсибилизаторов β-адренорецепторов гладкой мышцы // Доклады Академии наук.-1998.- Т. 363, № 1. С. 133-136.
- 42. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Влияние пищевых аминокислот на сократительную способность, β-адрено- и М-холинореактивность гладких мышц крыс //Вопросы питания. -2008.- Т.77, № 5.- С. 26-32.
- 43. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Содержание гистидина в сыворотке крови у женщин при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений //Журнал акушерства и женских болезней.- 2006. Т.55, № 4. -С.50-54.
- 44. Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С.А. Ежов А.В., Роман В.В., Сизова Е.Н., Осокина А.А., Сазанова М.Л., Трухин А.Н., Макарова И.А. β-Адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови и содержание в ней гистидина, триптофана, тирозина и других свободных аминокислот у женщин при физиологическом и осложненном течением беременности и родового процесса.//Вятский медицинский вестник.- 2007.- №2-3.- С. 112-121.
- 45. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Дворянский С.А., Анисимова О. В., Трухин А.Н., Воробьев А.А. Способность триметазидина (предуктала) и милдроната оказывать прямое β-адреносенсибилизирующее действие на гладкие мышцы. Сообщение 2. // Российский кардиологический журнал.- 2002.- № 2 (34).- С. 50-

- of isolated frog heart under the influence of human umbilical cord blood serum] Vyatskij medicinskij vestnik Vyatka Medical Gazette. 2003. No 2. pp. 32-39. [in Russ.].
- 30. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvoryanskij S.A., Makarova I.A. Vliyanie syvorotki krovi beremennyh zhenshchin na sokratimost' i hemoreaktivnost' miometriya krysy i miokarda lyagushki [Effect of blood serum of pregnant women on contractility and chemoreactivity of the rat myometrium and frog myocardium] Vyatskij medicinskij vestnik Vyatka Medical Gazette. 2003. No. 4, pp. 85-92. [in Russ.].
- 31. Penkina Yu.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Vliyanie syvorotki krovi cheloveka, gistidina, triptofana, tirozina, mildronata i lizofosfatidilholina na inotropnyj ehffekt adrenalina v opytah s miokardom lyagushki i krysy [Effect of human blood serum, histidine, tryptophan, tyrosine, mildronat and lysophosphatidylcholine on inotropic effect of adrenaline in the experiments with the frog and rat myocardium] Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3 (Biologiya) Bulletin of the St. Petersburg University. Series 3 (Biology). 2008. No 1. pp. 55-68. [in Russ.].
- 32. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu. Al'fa i beta-adreno-, M-holinomoduliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi pri arterial'noj gipertenzii Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Alpha and beta -adreno-, M-cholinemodulatory activity of serum in hypertension] Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika Cardiovascular therapy and prevention. 2008. No. 2, pp. 16-22. [in Russ.].
- 33. Penkina Yu.A., Demina N.L., Kashin A.Yu., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kostyaev A.A., Prokazova N.V. Rol' ehndogennyh modulyatorov adrenoreaktivnosti v patogeneze arterial'noj gipertenzii [The role of endogenous modulators of adrenoreactivity in the pathogenesis of arterial hypertension] Ural'skij medicinskij zhurnal Ural medical journal. 2007. No. 35, pp. 88-94. [in Russ.].
- 34. Korotaeva Yu.V., Tsirkin V.I. EHndogennyj sensibilizator β-adrenoreceptorov (EHSBAR) i ego analogi kak antagonisty β-adrenoblokatorov [Endogenous sensitizer of beta-adrenergic receptors (ESBAR) and its analogs are antagonists of beta-blockers] Vyatskij medicinskij vestnik Vyatka Medical Gazette. 2013. No. 3. pp 24-30. [in Russ.].
- 35. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Korotaeva Yu.V. An endogenous sensitizer of β- adrenergic receptors and its analogs attenuate the inhibition of β-adrenergic receptors by propranolol and atenolol in the rat myocardium. Dokl Biol Sci. 2014. Vol. 456. pp. 169-172. PMDI:2498507. DOI: 10.1134/S001249661403017X.
- 36. Korotaeva K.N., Nozdrachev A.D., Vyaznikov V.A., Tsirkin V.I. Vliyanie tirozina, gistidina, triptofana,

56.

- 46. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А., Костяев А.А. Изменение сократительной активности и β-адренореактивности изолированного миометрия беременных женщин под влиянием озонированного раствора Кребса //Успехи современного естествознания. 2004. № 1. С. 15-19.
- 47. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Анисимова О. В., Трухин А.Н., Дворянский С.А. Триметазидин и милдронат как β2-адреносенсибилизаторы прямого действия (экспериментальные доказательства) // Российский кардиологический журнал. 2002. № 1 (33). С. 45-52.
- 48. Сизова Е.Н, Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние озона на сократительную активность и хемореактивность продольной мускулатуры рога матки небеременных крыс //Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2003. Т.89, № 4.- С.427-435.
- 49. Туманова Т.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Способность L-гистидина снижать десенситизацию миометрия к адреналину //Бюллетень эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т.138, №10.- С. 364-367.
- 50. Woodall MC, Ciccarelli M, Woodall BP, Koch WJ. G protein-coupled receptor kinase 2: a link between myocardial contractile function and cardiac metabolism. // Circ Res.- 2014.- V.114, № 10.- P 1661-1670.
- 51. Herrick-Davis K. Functional significance of serotonin receptor dimerization. // Exp Brain Res.- 2013.- V.230.- № 4.- P.375-386.
- 52. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А. Изучение роли эндогенных модуляторов хемореактивности в регуляции коронарного кровотока //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2002.-Т. 88, № 7.- С. 856-864.
- 53. Трухин А.Н., Циркин В.И., Сизова Е.Н. Повышение β-адренореактивности миокарда лягушки под влиянием гистидина // Бюллетень эксперим. биол. и мед. 2004. Т.138, №8.- С. 144-147.
- 54. Пенкина Ю.А., Циркин В.И. Проказова Н.В.Влияние гистидина на β-адреноблокирующий эффект лизофосфатидилхолина в опытах с изолированным миокардом лягушки и крысы //Вестник Поморского университета. Серия «Физиол. и психолого-пед. науки».- 2007.- №2 (12).- С. 19-25.
- 55. Коротаева Ю.В., Циркин В.И. Отрицательный инотропный эффект адреналина не связан с активацией β 1-, β 2-, α 1- и α 2-адренорнецепторов // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.- 2014.- N2 4 (1). С. 193-197.
- 56. Циркин В.И., Коротаева Ю.В. Влияние гистидина, триптофана и тирозина на сократимость и адрено-

- mildronata i syvorotki krovi cheloveka na amplitudu vyzvannyh sokrashchenij kardiomiocitov cheloveka i inotropnyj ehffekt adrenalina [Effect of tyrosine, histidine, tryptophan, mildronat and human serum on the amplitude of caused contractions of human cardiomyocytes and inotropic effect of adrenaline] Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (Biologiya) Bulletin of St. Petersburg State University. Ser. 3 (Biology). 2011. No. 2. pp. 45-57. [in Russ.].
- 37. Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Dzhergeniya S.L., Bratukhina S.V., Neganova M.A., Sizova E.N., Vidyakina G.Ya. Beta-Adrenomimeticheskie i beta-adrenomoduliruyushchie svojstva mochi chelovekaka [Beta-adrenomimetic and beta-adrenomodulating properties of human urine] Fiziol Cheloveka Human Physiology. 1997. Vol. 23(5). pp. 85-92. PMDI:9410767 [in Russ.].
- 38. Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Sizova E.N., Anisimova O.V., Trukhin A.N., Podtetenev A.D., Kotajsh G.A., Bratchikova T.V., Vorob'ev A.A. Sposobnost' trimetazidina (preduktala) i mildronata okazyvat' pryamoe β-adrenosensibiliziruyushchee dejstvie na gladkie myshcy [Ability of trimetazidine (preductal) and mildronat have a direct β-adrenergic sensitizing effect on smooth muscle] Vestnik Rossijskogo universiteta Ser. Medicina, druzhby narodov. Akusherstvo i Ginekologiya - Bulletin of Russian Peoples Friendship University. Series. Medicine, Obstetrics and ginekologiya. 2002. No 1. pp. 219-225. [in Russ.].
- 39. Morozova M.A. Rol' nervnyh i gumoral'nyh faktorov v srochnoj regulyacii β-adrenoreaktivnosti miometriya cheloveka i zhivotnyh [The role of neural and humoral factors in the term regulation of beta- adrenoreactivity myometrium humans and animals] Autoreferat of Thesis .k.b.n. M .: Moscow State Pedagogical University, 2000. 18 p. [in Russ.].
- 40. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V., Sazanov A.V. Vliyanie ryada lekarstvennyh veshchestv na β-adreno- i M-holinoreaktivnost' miometriya krysy [The impact of a number of drugs on the beta-adreno- and M-cholinoreactivity of rat myometrium] Vyatskij medicinskij vestnik– Vyatka Medical Gazette. 2004. No. 1. pp. 25-31. [in Russ.].
- 41. Nozdrachev A.D., Tumanova T.V., Dvoryanskij S.A., Tsirkin V.I., Darmov I.V., Drobkov V.I. Activity of a series of amino acids as potential sensitizers of smooth muscle beta-receptors. Dokl Akad Nauk. 1998. Vol. 363. pp. 133-136. PMDI:9891203.
- 42. Sizova EN, Tsirkin VI, Tumanova TV. Vliyanie pishchevyh aminokislot na sokratitel'nuyu sposobnost', 6eta -adreno- i M-holinoreaktivnost' gladkih myshc krys [Influence of amino acids alimentary on contracts ability and beta-adreno- and M-cholinoreactivity of smooth muscles] Vopr. Pitan Nutrition. 2008. Vol. 77 (5), pp. 26-32 [in Russ.] PMID: 19048884.

- реактивность миокарда правого желудочка сердца небеременных крыс //Вестник САФУ. Серия «Медико-биологические науки». 2014.- № 3. С. 79-90.
- 57. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Коротаева Ю.В. Влияние гистидина на сократимость и адренореактивность миокарда небеременных и беременных крыс // Доклады Академии наук.- 2015.- Т.460, № 4. С. 480-485.
- 58. Gauthier C, Rozec B, Manoury B, Balligand JL. Beta-3 adrenoceptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies. // Curr Heart Fail Rep. -2011.-V.8, № 3.- P. 184-192.
- 59. Niu X, Watts VL, Cingolani OH, Sivakumaran V, Leyton-Mange JS, Ellis CL, Miller KL, Vandegaer K, Bedja D,Gabrielson KL, Paolocci N, Kass DA, Barouch LA. Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: role of neuronalnitric oxide synthase. //J Am Coll Cardiol.- 2012.-V. 59, № 22.- P. 1979-1987.
- 60. Володченко А.И., Циркин В.И. Влияние пропранолола, гистидина и триметилгидразиния пропионата на способность адреналина изменять скорость агглютинации эритроцитов человека//Бюллетень эксперим. медицины и биологии. 2014.- Т. 157, № 5.- С. 609-613.
- 61. Яговкина Н.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Влияние триптофана на агрегацию тромбоцитов беременных женщин //Успехи современного естествознания. -2006.- № 8. -С. 68-69.
- 62. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S. et al. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy.// J Reprod Immunol.-2015.-V.107.- P. 26-30.
- 63. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. // Front Immunol.- 2014.-V.5-art.298.
- 64. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А. В-адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови у больных, перенесших острый коронарный инцидент, и влияние на нее физических тренировок // Российский кардиологический журнал. 2003. № 3 (41). С. 33 39.
- 65. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А. Изменение β-адреносенсибилизирующей и М-холиноблокирующей активности сыворотки крови у пожилых людей при остром коронарном инциденте и под влиянием физических тренировок //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. Т.2, № 6.- С. 36-43.
- 66. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н Мальчикова С.В., Гуляева С.Ф. Изменение содержания в крови эндогенных модуляторов β-адрено- и

- 43. Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A. Soderzhanie gistidina v syvorotke krovi u zhenshchin pri fiziologicheskom techenii gestacionnogo processa i ryade akusherskih oslozhnenij [The content of histidine in the blood serum of women in physiological gestational process and at the number of obstetric complications] Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej Journal of obstetrics and gynecological diseases. 2006. V 55 (4). pp. 50-54. [in Russ.].
- 44. Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Ezhov A.V., Roman V.V., Sizova E.N., Osokina A.A., Sazanova M.L., Trukhin A.N., Makarova β-Adrenosensibiliziruvushchaya aktivnost' syvorotki krovi i soderzhanie v nej gistidina, triptofana, tirozina i drugih svobodnyh aminokislot u zhenshchin pri fiziologicheskom i oslozhnennom techeniem beremennosti i rodovogo processa [β-Adrenosensibilizatory activity of blood serum and the contents in serum hystidine, tryptophan, tyrosine, and other free amino acids in women with physiological and complicated pregnancy and labor] Vyatskij medicinskij vestnik – Vyatka Medical Gazette. 2007. No. 2-3, pp. 112-121. [in Russ.].
- 45. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Podtetenev A.D., Bratchikova T.V., Dvoryanskij S.A., Anisimova O.V., Trukhin Vorob'ev A.A. Sposobnost' A.N., trimetazidina (preduktala) mildronata okazyvať prvamoe β-adrenosensibiliziruyushchee dejstvie na gladkie myshcy. Soobshchenie 2 [Ability of trimetazidine (preductal) and mildronat have a direct β-adrenergic sensitizing effect on smooth muscle. Message 2] Rossijskij kardiologicheskij zhurnal – Russian cardiology zhurnal. 2002. No. 2 (34). pp. 50-56. [in Russ.].
- 46. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Kostyaev A.A. Izmenenie sokratitel'noj aktivnosti i β-adrenoreaktivnosti izolirovannogo miometriya beremennyh zhenshchin pod vliyaniem ozonirovannogo rastvora Krebsa [Changes of contractile activity and β-adrenoreactivity of isolated pregnant women myometrium under the influence of ozonated Krebs solution]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya The success of modern science. 2004. No. 1, pp. 15-19. [in Russ.].
- 47. Tsirkin V.I., Sizova E.N., Podtetenev A.D., Bratchikova T.V., Anisimova O.V., Trukhin A.N., Dvoryanskij S.A. Trimetazidin i mildronat kak β2-adrenosensibilizatory pryamogo dejstviya (ehksperimental'nye dokazatel'stva) [Trimetazidine and mildronat as direct sensitizers of the β2-adrenergic (experimental evidence)]Rossijskij kardiologicheskij zhurnal Russian Cardiology zhurnal. 2002. No. № 1 (33). pp. 45-52 [in Russ.].
- 48. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Vliyanie ozona na sokratitel'nuyu aktivnost' i hemoreaktivnost' prodol'noj muskulatury roga matki neberemennyh krys [Effect of ozone exposure on contractile activity

- М-холинореактивности под влиянием физических тренировок у лиц, перенесших инфаркт миокарда //Бюллетень эксперим. биологии и медицины.-2003.- Т.136, №7.- С. 18-22.
- 67. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2011.- № 10 (1).- С. 111-119.
- 68. Пичугин В., Анцыгина Л, Кордатов П., Максимов А. Прекондиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Врач. 2014.- № 4.- С.27-32.
- 69. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Костяев А.А. Аадреномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Российский кардиолологический журнал.-2008.- № 1 (69).- С. 65-70.
- 70. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. α и β –адрено-, М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008. № 2.- С.16-22.
- 71. Чазов Е.И., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А. Нарушения рецепции гормонов и внутриклеточной сигнализации при гипертонии //Успехи физиол. наук.- 2000.- Т. 31, №1.- С. 3-17.
- 72. Красников Т.Л., Габрусенко С.А. β-адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности //Успехи физиол. наук. 2000. Т.31, №2. С. 35-50.
- 73. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seventransmembrane-spanning receptors and heart function. // Nature. 2002.-V. 415, № 6868.- P. 206-212.
- 74. Мкртчян В.П., Орлов В.А., Терапевтическая эффективность милдроната при легочных заболеваниях // Likars'ka sprava. 2005, № 8. P.72-73.
- 75. Машковский М.М. Лекарственные средства. 16 изд.- М. Новая волна, 2012.- 1216 с.
- 76. Сизова Е. Н., Ноздрачев А. Д., Циркин В.И., Дворянский С. А., Сазанова М. Л Гипотеза о системе эндогенной модуляции деятельности периферических автономных нервных структур //Вестник С.- Петербургского университета. Серия 3 (биология). 2004. -Выпуск 2.- С.40-46.
- 77. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур //Доклады Академии наук.-2002.- Т. 383, № 5. С. 698-701.
- 78. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Утероактивные, β-адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пу-

- and chemoreactivity of uterus horns longitudinal muscles of nonpregnant rats] Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2003. Vol. 89 (4). pp. 427-435. [in Russ.] PMID: 12966720.
- Tumanova T.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I. Ability of L-histidine to decrease desensitization of the myometrium to epinephrine.Bull Exp Biol Med. 2004. Vol. 138. pp. 321-324. PMID: 15665934.
- Woodall M.C., Ciccarelli M., Woodall B.P., Koch W.J. G protein-coupled receptor kinase 2: a link between myocardial contractile function and cardiac metabolism. Circ Res.- 2014.Vol.114 (10). pp. 1661-1670. PMID: 24812353. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 114.300513.
- 51. Herrick-Davis K. Functional significance of serotonin receptor dimerization. Exp Brain Res. 2013. Vol. 230 (4). pp. 375-386. PMID: 23811735. DOI: 10.1007/s00221-013-3622-1.
- 52. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Dvorianskii S.A. Izuchenie roli ehndogennyh modulyatorov hemoreaktivnosti v regulyacii koronarnogo krovotoka [The role of endogenous modulators of chemoreactivity in the regulation of coronary blood flow]. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2002. Vol. 88 (7). pp. 856-864. [in Russ.] PMID: 12238353.
- Trukhin A.N., Tsirkin V.I., Sizova E.N. Histidine increases beta-adrenoreactivity of myocardium in frogs. Bull Exp Biol Med. 2004. Vol. 138 (2). pp. 123-126. PMDI:15662451
- 54. Penkina Yu.A., Tsirkin V.I., Prokazova N.V. Vliyanie gistidina na β-adrenoblokiruyushchij ehffekt lizofosfatidilholina v opytah s izolirovannym miokardom lyagushki i krysy [Effect of histidine on the beta -adrenoceptor blocking effect of lysophosphatidylcholine in experiments with isolated frog and rat myocardium] Vestnik Pomorskogo universiteta. Seriya «Fiziologicheskie i psihologo pedagogicheskie nauki» Pomor University Bulletin. Series «Physiological, psychological and pedagogical sciences». 2007. No. 2 (12), pp. 19-25 [in Russ.].
- 55. Korotaeva K.N., Tsirkin V.I. Otricatel'nyj inotropnyj ehffekt adrenalina ne svyazan s aktivaciej β1-, β2-, α1- i α2-adrenorneceptorov [The negative inotropic effect of adrenaline is not associated with the activation of β1-, β2-, α1- and α2-adrenoceptor] Vestnik Nizhegorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo Bulletin of the NI Lobachevsky Nizhny Novgorod University. 2014. No. 4 (1). pp. 193-197. [in Russ.].
- 56. Tsirkin V.I., Korotaeva Yu.V. Vliyanie gistidina, triptofana i tirozina na sokratimost' i adrenoreaktivnost' miokarda pravogo zheludochka serdca neberemennyh krys [Influence of hystidine, tryptophan and tyrosine on contractility and adrenoreactivity of right ventricle myocardial of nonpregnant rats] Vestnik Cevernogo

- повинной крови человека. //Доклады Академии наук.- 2003.- Т. 388, № 5.- С. 704-707.
- 79. Кононова Т.Н., Циркин В.И., Тулякова О.В., Четверикова Е.В., Жукова Е.А., Трухина С.И. Изучение связи между содержанием в организме эндогенных модуляторов хемореактивности и уровнем психического и физического развития у первоклассников //Вестник Вятского гос. гуманитарного университета - 2006. № 14. - С. 173- 182.
- 80. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н, Кононова Т.Н., Кайсина И.Г., Макарова И.А., Печенкина Н.С., Дворянский С.А. Влияние эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности на вариабельность сердечного ритма //Вятский медицинский вестник. - 2003. - №2.- С. 39-41.
- 81. Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Содержание эндогенных модуляторов хемореактивности и миоцитактивных факторов в утренних, дневных и вечерних порциях мочи детей //Проблемы ритмов в естествознании: Материалы второго международного симпозиума.- М.: РУДН, 2004.-C. 242-243.
- 82. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Экспериментальные данные о наличии в ликворе человека эндогенного сенсибилизатора В-адренорецепторов //Фундаментальные исследования -2004.- № 2.- С. 22-26.
- 83. Колчанова О.В., Циркин В.И. Влияние половых гормонов на содержание в крови эндогенных модуляторов β-адренорецепторов //Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: Мат. IX Российской научн конф. с международным участием.- М.:ФГУ ГНИЦ профилактической медицины, 2011.- С. 60.
- 84. Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Котайш Г.А. Регуляция родовой деятельности. - М.: Издательство РУДН, 2003. – 53 с.
- 85. Николаева И.С., Медведев Б.И., Помаскин И.Н.. Изменение адренореактивности эритроцитов под воздействием милдроната //Вестник ЮРГУ. Сер. «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2011.- № 39 (256). - C. 113-116.
- 86. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В. В-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) //Уральский медицинский журнал. - $2014. - N_{2} 4. - C. 5-14.$

- federal'nogo universiteta. (Arkticheskogo) «Mediko-biologicheskie nauki» - Bulletin of the Northern Arctic Federal University Series «Medical and biological sciences». 2014. No. 3. pp. 79-90 [in Russ.].
- 57. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Korotaeva Yu.V. The effect of histidine on the contractility and adrenoreactivity of the myocardium of nonpregnant and pregnant rats. Dokl Biol Sci. 2015. Vol. 460. pp. 12-16. PMDI: 25773242. DOI: 10.1134/S0012496615010123]
- 58. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J.L. Beta-3 adrenoceptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies. Curr Heart Fail Rep. 2011. Vol. 8 (3). pp. 184-192. PMID: 21633786. DOI: 10.1007/ s11897-011-0064-6]
- 59. Niu X., Watts V.L., Cingolani O.H., Sivakumaran V., Leyton-Mange J.S., Ellis C.L., Miller K.L., Vandegaer K., Bedja D., Gabrielson K.L., Paolocci N., Kass D.A., Barouch L.A. Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: role of neuronalnitric oxide synthase. J Am Coll Cardiol. 2012. Vol. 59 (22). pp. 1979-1987. PMID: 22624839. DOI: 10.1016/j. jacc.2011.12.046.]
- 60. Volodchenko A.I., Tsirkin V.I. Effect of propranolol, histidine, and trimethylhydrazine propionate on the capacity of epinephrine to change the rate of erythrocyte agglutination. Bull Exp Biol Med. 2014. Vol.157. pp. 592-596. PMDI:25257421. DOI: 10.1007/s10517-014-2623-9]
- 61. Yagovkina N.V., Khlybova S.V., Tsirkin Dvoryanskij S.A. Vliyanie triptofana na agregaciyu trombocitov beremennyh zhenshchin [Effect of tryptophan on aggregation of pregnant women platelets] Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya - Successes of modern science. 2006. No. 8. pp. 68-69. [in Russ.].
- 62. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S. et al. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. J Reprod Immunol. 2015. Vol. 107. pp. 26-30. PMID: 25534923 DOI: 10.1016/j. jri.2014.11.001]
- 63. Faas M.M., Spaans F., De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. Front Immunol. 2014. Vol. 5 art.298. PMID: 25071761 DOI: 10.3389/fimmu. 2014.00298. eCollection 2014
- 64. Mal'chikova S.V., Sizova E.N., Tsirkin Gulyaeva S.F., Trukhin A.N., Vedernikov V.A. Betaadrenosensibiliziruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi u bol'nyh, perenesshih ostryj koronarnyj incident, i vliyanie na nee fizicheskih trenirovok [Beta-adrenergic sensitizing activity of blood serum in patients with acute coronary incident, and the influence of physical training] Rossijskij kardiologicheskij zhurnal - Russian Journal of Cardiology. 2003. No. 3 (41). pp. 33–39. [in Russ.].
- 65. Mal'chikova S.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I., Gulyaeva S.F., Trukhin A.N., Vedernikov V.A. Izmenenie β-adrenosensibiliziruyushchej i M-holinoblokiruyushchej

- aktivnosti syvorotki krovi u pozhilyh lyudej pri ostrom koronarnom incidente i pod vliyaniem fizicheskih trenirovok [Changing of the beta-adrenosensitizing and M- anticholinergic activity of blood serum in older adults with acute coronary event, and under the influence of physical training] Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika Cardiovascular therapy and prevention. 2003. Vol. 2 (6). pp. 36-43. [in Russ.].
- 66. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Mal'chikova S.V., Gulyaeva S.F. Effect of physical training on blood level of endogenous modulators of beta-adreno-and M-cholinoreactivity in patients with a history of myocardial infarction. Bull Exp Biol Med 2003. Vol. 136 (1). pp. 14-18. PMID: 14534600.
- 67. Lupanov V.P., Maksimenko A.V. Protektivnaya ishemiya v kardiologii. Formy kondicionirovaniya miokarda [The protective ischemia in cardiology. Forms of myocardium conditioning] Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika Cardiovascular therapy and prevention. 2011. No. 10 (1), pp. 111-119. [in Russ]
- 68. Pichugin B., Antsygina L, Kordatov P. Maksimov A. Prekondicionirovanie miokarda trimetazidinom pri operaciyah koronarnogo shuntirovaniya s iskusstvennym krovoobrashcheniem [reconditioning of the myocardium with trimetazidine at coronary bypass surgery with extracorporeal circulation] Vrach Doctor. 2014, No. 4. pp. 27-32. [in Russ.].
- 69. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kostyaev A.A. Adrenomoduliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi pri arterial'noj gipertenzii [Alphaadrenomodulatory activity of blood serum in arterial hypertension] Rossijskij kardiologicheskij zhurnal – Russian Journal of Cardiology. 2008. No 1 (69). pp. 65-70. [in Russ.].
- 70. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu. α- i β –adreno-, M-holinomoduliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi pri arterial'noj gipertenzii [Alpha and beta -adreno-, M-cholinemodulatory activity of serum in hypertension]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika Cardiovascular therapy and prevention. 2008. No. 2, pp 16-22. [in Russ.].
- Chazov E.I., Men'shikov M.Iu., Tkachuk V.A. Disorders of hormone reception and intracellular signaling in hypertension. Usp Fiziol Nauk. 2000. Vol. 31 (1), pp. 3-17. PMID: 10752128.
- 72. Krasnikov T.L., Gabrusenko S.A. Beta-adrenergic receptors of the normal heart and in heart failure. Usp Fiziol Nauk.2000. Vol. 31 (2), pp. 35-50. PMID: 10822833.
- Rockman H.A., Koch W.J., Lefkowitz R.J. Seventransmembrane-spanning receptors and heart function. Nature. 2002. Vol. 415 (6868). pp. 206-212. PMID: 11805844.
- 74. Mkrtchian V.P., Orlov V.A. Therapeutic efficacy of mildronate in pulmonary diseases. Likars'ka sprava.

- 2005. (8), pp. 72-73. PMID:16498789.
- 75. Mashkovskij M.M. Lekarstvennye sredstva. v dvuh tomah 16 izd. [Drugs. In the two volumes 16 ed.] Moscow. Novaya volna Publ. 2000, pp. 168-169. [in Russ.].
- 76. Sizova E.N., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A., Sazanova M.L. Gipoteza o sisteme ehndogennoj modulyacii deyatel'nosti perifericheskih avtonomnyh nervnyh struktur [The hypothesis about the system of endogenous modulation of peripheral autonomic nervous structures]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, Seriya 3 (Biologiya) 0150 Vestnik St. Petersburg University. Series 3 (Biology). 2004. No. 2, pp. 40-46. [in Russ.].
- 77. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Dvoryanskij S.A., Sazanova M.L. Sistema ehndogennoj modulyacii, reguliruyushchaya deyatel'nost' perifericheskih avtonomnyh nervnyh struktur [The system of endogenous modulators involved in the control of functioning of peripheral autonomic nervous structures] Doklady Akademii nauk Reports of Academy of Sciences. 2002. Vol. 383 (5), pp. 698-701. [in Russ.] PMDI:12053559.
- 78. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sazanova M.L., Dvoryanskij S.A., Khlybova S.V. Uteroactive, beta-adrenomodulating, and M-cholinomodulating properties of the human umbilical blood serum. Dokl Biol Sci. 2003. Vol. 388. pp. 31-34. PMDI:12705124.
- 79. Kononova T.E., Tsirkin V.I., Tulyakova O.V., Chetverikova E.V., Zhukova E.A., Trukhina S.I. Izuchenie svyazi mezhdu soderzhaniem v organizme ehndogennyh modulyatorov hemoreaktivnosti i urovnem psihicheskogo i fizicheskogo razvitiya u pervoklassnikov [Exploring the link between the content in the body of endogenous modulators of chemoreactivity and the level of mental and physical development in the first-graders] Vestnik Vyatskogo gosudarstvennogo gumanitarnogo universiteta Bulletin of the Vyatka State Humanitarian University. 2006. No. 14. pp. 173-182. [in Russ.].
- 80. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Kononova T.N., Kajsina I.G., Makarova I.A., Pechenkina N.S., Dvoryanskij S.A. Vliyanie ehndogennyh modulyatorov β-adreno- i M-holinoreaktivnosti na variabel'nost' serdechnogo ritma [Influence of endogenous modulators of beta adreno- and M-cholinoreactivity on heart rate variability] Vyatskij medicinskij vestnik Vyatka Medical Gazette. 2003. No. 2. pp. 39-41. [in Russ.].
- 81. Kononova T.N., Sizova E.N., Tsirkin V.I. Soderzhanie ehndogennyh modulyatorov hemoreaktivnosti i miocitaktivnyh faktorov v utrennih, dnevnyh i vechernih porciyah mochi detej [The contents of endogenous modulators of chemoreactivity and myocytatived factors in the morning, afternoon and evening urine samples of children] In: Agadzhanyan N.A., editor. Natural science rhythm problems: Proceedings of

- the 2-nd International simpozium; Moscow: Russian University of Peoples' Friendship [N.A. Agadzhanyan, redaktor, Problemy ritmov v estestvoznanii: Materialy vtorogoezhdunarodnogo simpoziuma. Moscow. RUDN Publ. 2004. pp. 242-243. [in Russ.].
- 82. Sizova E.N., Tsirkin V.I. Ehksperimental'nye dannye o nalichii v likvore cheloveka ehndogennogo sensibilizatora β-adrenoreceptorov [Experimental data on the presence in the human cerebrospinal fluid endogenous sensitizer of beta-adrenergic receptor]. Fundamental'nye issledovaniya Fundamental Research. 2004. No. 2. pp. 22-26. [in Russ.].
- 83. Kolchanova O.V., Tsirkin V.I. Vliyanie polovyh gormonov na soderzhanie v krovi ehndogennyh modulyatorov β-adrenoreceptorov [Influence of sex hormones on the blood levels of endogenous beta-adrenoceptor modulators] In: the book., ZG Oganov, DM Aronov, SA Boytsov (editors) Rehabilitation and Secondary Prevention in Cardiology: Proceedings of IX Russian scientific conference: Moscow, Center for Preventive meditsiny. 2011. 60 p. [in Russ.].
- 84. Podtetenev A.D., Bratchikova T.V., Kotaysh G.A. Regulyaciya rodovoj deyatel'nosti [Regulation of Labor] Moscow: Publishing House of the Russian University of Friendship of Peoples. 2003. 53 p. [in Russ.].
- 85. Nikolaeva I.S., Medvedev B.I., Pomaskin I.N. Izmenenie adrenoreaktivnosti ehritrocitov pod vozdejstviem mildronata [Change of adrenoreactivity of erythrocytes under the influence of mildronat] Vestnik Yuzhnoural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaya kul'tura» Bulletin of South Ural State University. Series.»Education, health care, physical culture». Vestnik YURGU. Ser. «Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaya kul'tura». 2011. No. 39 (256). pp. 113-116. [in Russ.].
- 86. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V. Beta -adrenoreceptornyj ingibiruyushchij mekhanizm i ego rol' v regulyacii sokratitel'noj deyatel'nosti matki beremennyh zhenshchin i rozhenic (Obzor Literatury) [Beta-adrenoceptor inhibitory mechanism and its role in the regulation of contractile activity of the uterus of pregnant women and women in labor (Review)] Uralskij Medicinskij Zhurnal Ural medical journal. 2014. No. 4. pp 5-14 [in Russ.].

Авторы

Циркин Виктор Иванович

Казанский государственный медицинский университет

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии

Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49 tsirkin@list.ru

Authors

Tsirkin Viktor I.
Kazan State Medical University
Russian Federation, 420012, Kazan, Butlerova str., 49
tsirkin@list.ru

Nozdrachyov Aleksandr D.
St. Petersburg State University
Russian Federation, 199034, St. Petersburg,

Ноздрачев Александр Данилович

Санкт-Петербургский государственный университет Академик РАН, доктор биологических наук, профессор кафедры общей физиологии Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб.,7-9 a.d.nozdrachev@mail.ru

Анисимов Константин Юрьевич

Уральский государственный медицинский университет Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

kuanisimov@mail.ru

Сизова Елена Николаевна

Вятский социально-экономический институт Доктор биологических наук, зав. кафедрой психологии

Российская Федерация, 610002, Киров, ул. Казанская, 91 cizovahelena@mail.ru

Полежаева Татьяна Витальевна

Институт физиологии Коми Научного центра УрО РАН Доктор биологических наук, доцент, зав. лабораторией криофизиологии крови Российская Федерация, 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская 50 ddic@yandex.ru

Хлыбова Светлана Вячеславовна

Кировская государственная медицинская академия Доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112 svekhlybova@yandex.ru

Морозова Марина Алексеевна

Вятский государственный университет

Кандидат биологических наук, доцент, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36 morozova_2406@mail.ru

Трухин Андрей Николаевич

Вятский государственный университ

Кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и методики обучения биологии Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36 trukhinandrey@rambler.ru

Коротаева Юлия Владимировна

Кировская государственная медицинская академия Старший преподаватель центра довузовской подготовки

Universitetskaya nab, 7-9 a.d.nozdrachev@mail.ru

Anisimov Konstantin Yu.
Ural State Medical University
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str. 3
kuanisimov@mail.ru

Sizov Elena N.

Vyatka Social and Economic Institute Russian Federation, 610002, Kirov, Kazanskaya str. 91 Cizovahelena@mail.ru

Polezhaeva Tatyana V.

Institute of Physiology Komi Scientific Center Ural Branch of Russian Academy of Sciences Russian Federation, 167982, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya str. 50 ddic@yandex.ru

Khlybova Svetlana V. Kirov State Medical Academy Russian Federation, 610027, Kirov, Karl Marx str. 112 svekhlybova@yandex.ru

Morozova Marina A. Vyatka State University Russian Federation, 610000, Kirov, Moskovskaya str. 36 morozova_2406@mail.ru

Trukhin Andrey N.

Vyatka State University
Russian Federation, 610000, Kirov, Moscow str. 36
Trukhinandrey@rambler.ru

Korotaeva Julia V.

Kirov State Medical Academy Russian Federation, 610027, Kirov, Karl Marx str. 112 Segecha-meinherz@mail.ru

Kunshin Alexey A. Vyatka State University Russian Federation, 610000, Kirov, Moscow str. 36 Tabyss@bk.ru Российская Федерация, 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112 segecha-meinherz@mail.ru

Куншин Алексей Александрович Вятский государственный университ Кандидат биологических наук, специалист департамента научно- исследовательской работы Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36 tabyss@bk.ru

Контактная информация автора, ответственного за переписку

Циркин Виктор Иванович tsirkin@list.ru

Contact information
Tsirkin Viktor I. tsirkin@list.ru

Received — 03.06.2016

Дата поступления — 03.06.2016

Образец цитирования:

Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Сизова Е.Н., Полежаева Т.В., Хлыбова С.В., Морозова М.А., Трухин А.Н., Коротаева Ю.В., Куншин А.А. Механизмы положительной и отрицательной модуляции эффективности активации адренорецепторов и других рецепторов, ассоциированных с G-белком (Обзор литературы). Сообщение 2. Эндогенный сенсибилизатор β-адренорецепторов (Эсбар) как положительный модулятор. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, №3, с. 112−136, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-112-136

For citation:

Tsirkin V.I., Nozdrachyov A.D., Anisimov R.Yu., Sizova E.N., Polezhaeva T.V., Khlybova S.V., Morozova M.A., Trukhin A.N., Korotaeva Yu.V., Kunshin A.A. Mehanizmy polozhitel'noj i otricatel'noj moduljacii jeffektivnosti aktivacii adrenoreceptorov i drugih receptorov, associirovannyh s G-belkom literatury). Soobshhenie 2. Jendogennyj sensibilizator polozhitel'nyj β-adrenoreceptorov (Jesbar) kak moduljator [Mechanisms of positive and negative modulation of the efficiency of the activation of adrenoceptors and other receptors associated with G-protein (Review). Communication 2. Endogenous sensitizer of Beta-Adrenergic receptors (Esbar) as a positive modulator]. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. -Journal of Ural Medical Academic Science. 2016, no. 3, pp. 112-136. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-112-136 [In Russ.]