

На правах рукописи

НОСАРЕВ АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА
ГЛАДКИХ МЫШЦ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

03.00.13 - физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

ТОМСК - 2003

**Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском
университете**

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук,
профессор

Капилевич Леонид Владимирович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

член-корр. РАМН, доктор медицинских наук,
профессор

Киселев Валерий Иванович

кандидат медицинских наук,

Ситожевский Алексей Викторович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск

Защита состоится " ____ " _____ 2003 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050 г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, проспект Ленина, 107).

Автореферат разослан " ____ " _____ 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Бражникова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

В настоящее время серьёзной проблемой клинической пульмонологии остаются заболевания, связанные с нарушением тонуса гладких мышц воздухоносных путей и сосудов лёгких. В связи с этим, несомненный интерес представляет исследование механизмов регуляции сократительной активности легочной артерии. По литературным данным, нарушение согласованной регуляции тонуса гладких мышц сосудов и воздухоносных путей ведёт к разобщению параметров гемодинамики и вентиляции и, как следствие, к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений [Уайр, Дж. Ривс 1995, Чучалин А.Г. и др. 2001]. Последнее существенно усугубляет течение бронхиальной астмы и других заболеваний легких [Уайр, Дж. Ривс 1995].

В литературе присутствует ряд указаний на существенные различия в физиологических реакциях кровеносных сосудов малого и большого круга кровообращения [Уайр, Дж. Ривс 1995., Braet Swenda и др. 1994, Dumas M. и др. 1998]. В частности, нет единого мнения о регуляции сосудистого тонуса легочных артерий. По мнению ряда авторов гистамин оказывает констрикторный эффект на гладкие мышцы легочной артерии [Караченцев А.Н., Баранов А.Г.-1989, Уайр, Дж. Ривс., 1995, Krstic Miloran K., Stepanovis Radica, Ilic Katarina, Krstic Svetislav K. 1996], однако так же многочисленны сообщения о вазодилатирующем эффекте гистамина [Kusela S., Toroc J. 1996; Krstic Miloran K. 1996], как опосредованном эндотелием сосудов, так и не зависящим от него. Некоторые исследователи считают, что холинэргические воздействия оказывают в больших концентрациях констрикторный [Hislop A.A., Mak S.C. 1998, Centonze D., Pisani A., Bonsi P., Giacomini P. et all, 2001., Artinian L.R., Ding J.M., Gillette M.U., 2001.] эффект, часть исследователей с этим не согласна и утверждают о дилатационном [Уайр, Дж. Ривс. 1995, Kwon S.C., 2001.] эффекте. Так же нет единого мнения о вопросе адренэргической регуляции гладкомышечного тонуса легочной артерии: мнения исследователей разделяются на два фронта; за констрикторный [Уайр, Дж. Ривс. 1995, Dumas M., Dumas J.P., Bardou M. 1998, Nevala R., Vaali K., Peitola A., Paakkari J., Vapaatalo H. 1995] эффект и за вазодилатацию [Barnes P.J. 1998, Nevala R., Vaali K., Peitola A., Paakkari J., Vapaatalo H. 1995, Yamauchi J., Hirasawa A., Miyamoto Y., Itoh H. et all, 2001]. Таким образом, вопрос о механизмах регуляции тонуса легочных артерий изучен не достаточно и требует дальнейшего исследования.

Среди механизмов локальной, то есть короткодистантной, регуляции тонуса сосудистых ГМК важное место занимает эндотелиально - гладкомышечное взаимодействие. Сосудистый эндотелий продуцирует целый комплекс констрикторных и релаксирующих факторов и модулирует сократительные ответы ГМК при воздействии многих биологически активных веществ [Уайр, Дж. Ривс 1995., Kuchan M.J., Frangos J.A. 1994]. Важное место в механизмах эндотелий-

зависимой регуляции занимает оксид азота (NO), исследованию физиологической роли которого в регуляции тонуса сосудов посвящено множество исследований. Так при бронхиальной астме отмечается повышение концентрации окиси азота в выдыхаемом воздухе, что говорит о связи NO и патологического процесса [Schemeck J., Koch T. 1997]. Оксид азота - NO, синтезируемый эндотелием сосудистого русла, согласно многочисленным исследованиям, может являться активатором цитозольной фракции гуанилатциклазы (ГЦ), синтезирующей цГМФ [Ковалев И.В. с соав., 1997-2001; Luscher T., 1989; Moncada S., 1992]. По-видимому, повышение внутриклеточного цГМФ может играть важнейшую роль в реализации эндотелий-гладкомышечных взаимодействий [White R., e.a., 1993; Lawrence R.N., e.a., 2002].

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении механизмов регуляции кровообращения в малом круге, физиологических свойств гладких мышц стенки легочных артерий, вопросы особенностей регуляции сосудистого тонуса легочных артерий, а также особенностей оперирования внутриклеточных сигнальных систем гладкой мускулатура ЛА и их взаимодействие не нашли удовлетворительного решения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Изучить особенности регуляции сократительных реакций гладких мышц сосудистой стенки легочных артерий на воздействие биологически активных веществ.

Предпринятое исследование было сосредоточено на решении следующих основных задач:

1. Исследовать особенности холинэргической, гистаминэргической и адренэргической регуляции сократительной активности интактных сегментов гладких мышц легочной артерии кроликов.

2. Исследовать особенности холинэргической, гистаминэргической и адренэргической регуляции сократительной активности дезэндотелизированных сегментов гладких мышц легочной артерии кроликов.

3. Изучить особенности оперирования сигнальных систем, связанных с метаболизмом циклических нуклеотидов, при действии БАВ гладкомышечные клетки артерий малого круга кровообращения.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Основные особенности регуляции сократительной активности гладких мышц легочной артерии (ЛА) заключаются:
 - В двухфазном релаксирующем ответе сегментов легочной артерии на пилокарпин;

- В констрикторном ответе легочных артерий на гистамин и потенцировании чувствительности гладкомышечных сегментов к нитропруссиду натрия гистамином;
 - В сократительных реакциях сегментов легочной артерии на β -адренэргическую стимуляцию.
2. Оперирование цАМФ-зависимой сигнальной системы в ГМК легочной артерии может приводить к констрикторным реакциям и направленность ответа зависит от соотношения внутриклеточных концентраций циклических нуклеотидов цАМФ/цГМФ.
 3. В стенке легочных артерий эндотелий угнетает контрактильные реакции на воздействия катехоламинов и гистамина. Удаление эндотелия приводило к значительному усилению констрикторного ответа на гистамин, адреналин, мезатон и норадреналин. В двухфазном дилататорном ответе легочной артерии на пилокарпин низкодозовая компонента расслабления опосредована выработкой эндотелием оксида азота.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА:

Впервые выполнено комплексное исследование особенностей регуляции сократительных реакций гладких мышц легочной артерии на воздействие медиаторов адренэргической, холинэргической и гистаминэргической систем.

Впервые показана способность сегментов легочной артерии при β -адренэргических воздействиях в высоких концентрациях отвечать сокращением.

Показано, что пилокарпин вызывает двухфазный релаксирующий ответ интактных сегментов легочной артерии.

Доказано, что гистамин вызывает дозозависимое сокращение легочных артерий и увеличивает их чувствительность к релаксирующему действию нитропруссид натрия.

Впервые показаны особенности сократительных реакций ГМК на воздействие блокаторов фосфодиэстераз, которые заключались в контрактильных реакциях в ответ на изменение соотношения внутриклеточных концентраций циклических нуклеотидов.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ:

Результаты исследования являются вкладом в развитие фундаментальных представлений о механизмах внутриклеточной регуляции тонуса гладкомышечных сосудов лёгких. Они могут использоваться при определении направления поиска новых лекарственных веществ, используемых для коррекции нарушений кровообращения в малом круге.

Полученные результаты свидетельствуют о сложных механизмах адренэргической регуляции тонуса легочной артерии и будут способствовать более рациональному использованию препаратов для фармакологической коррекции дисфункции малого круга кровообращения с учетом их способности не только к релаксирующим, но и к контрактильным эффектам.

Областями применения полученных данных являются физиология, биофизика, фармакология. Результаты работы используются при преподавании соответствующих разделов курсов биофизики и нормальной физиологии студентам Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация работы. Основные результаты диссертации обсуждены на: IX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания - Москва 1999, Межрегиональной научной конференции физиологов Сибири и Дальнего Востока посвященной 150-ю со дня рожд. акад. Павлова - Томск, 1999, Городской конференции молодых ученых и специалистов «Региональные проблемы экологии и природопользования» - Томск 1999, I Международном конгрессе «Научная молодежь на пороге XXI века» - Томск 2000, II Российской конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» - Москва 2001, Втором конгрессе молодых учёных и специалистов «Научная молодёжь на пороге XXI века» - Томск 2001, Конференции посвященной 150-летию член.-корр., профессора А.С. Догеля - Томск СГМУ 2002, III Международном конгрессе молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» - Томск 2002, IV Съезде физиологов Сибири с международным участием - Новосибирск 2002, 12 Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания - Москва 2002, на IV ежегодном семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» - Томск 2003, на Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых, Москва, 20 марта 2003, IV Международном конгрессе молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» - Томск 2003 г.

Основные результаты диссертации опубликованы в 20 печатных работах.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 95 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», описания собственных результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 20 рисунками и 1 таблицей. Список литературы содержит 150 источников, из них 42 отечественных и 108 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили изолированные кольцевые сегменты гладких мышц легочной артерии кроликов-самцов.

Механическое напряжение (МН) гладкомышечных сегментов регистрировали механотроном 6МХ1Б в условиях, близких к изометрическим; при температуре 37 °С в аэрируемом растворе Кребса.

Анализ данных проводился при помощи программы Statistica 5.5 for Windows фирмы Statsoft. Фактические данные представлены в виде «среднее ± ошибка среднего» ($X \pm m$). Проверку на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий парных выборок использовался U критерий Манна Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05

Используемые растворы:

Раствор Кребса следующего состава (в мМ): NaCl - 120,4; KCl - 5,9; CaCl₂ - 2,5; MgCl₂ - 1,2; глюкозы - 11,5; трис(оксиметил)-аминометана- 15,5. Значения pH растворов поддерживались в пределах 7,36±0,01; при температуре 37±0,1 °С.

Модифицированные растворы Кребса:

Гиперкалиевые растворы с концентрацией KCl 40, 60, 80, 100 и 120 мМ.

Тестирующие растворы готовились на основе Кребса и его модификаций с добавлением соответствующих реактивов.

Используемые реактивы: фенилэфрин (мезатон), ацетилхолина гидрохлорид, пилокарпин, адреналин, норадреналин, теofilлин, димедрол, гистамин, дипиридамо́л, салбутамол (все Россия); верапамил, (финоптин, Орион, Финляндия); изадрин, метиленовый синий, нитропруссид натрия, 3-изобутил-1-метилксантин (IBMX), L-NAME –N(G)-nitro-L-arginine methyl ester, (все Sigma); тетраэтиламмония хлорид (ТЭА) (Serva); дибутирил-цАМФ (Boehringer Mannheim GmbH, Германия); кавинтон (винпоцетин) (Гедеон Рихтер). Все соли для приготовления раствора Кребса - ХЧ (Реахим, РФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Исследование особенностей холинэргической регуляции гладких мышц легочной артерии

В предварительной серии экспериментов были определены дозы предсокращающих факторов, вызывающие полумаксимальное сокращение деэндотелизированных сегментов ветвей легочной артерии. Такими величинами для гиперкалиевого раствора Кребса оказались 40 мМ KCl, а для мезатона - 1 мкМ.

В первой серии экспериментов изучалось влияние агониста М-холинорецепторов пилокарпина на интактные сегменты долевых ветвей легочной артерии, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса (KCl, 40мМ).

Эффект пилокарпина оценивали в процентах от амплитуды предсокращения. Было показано, что под действием пилокарпина в концентрациях от 0,1 нМ до 100 мкМ, расслаблялись все сегменты с интактным эндотелием (рис. 1). Механическое напряжение после максимального расслабления составило $17,9 \pm 2,5$ % от амплитуды предсокращения гиперкалиевым раствором. В случае выбора мезатона в качестве предсокращающего агента механическое напряжение гладкомышечных интактных сегментов после максимального расслабления составило $-21,9 \pm 3,3$ % от величины предсокращения мезатоном.

Расслабление под действием пилокарпина носило двухкомпонентный характер: независимо от природы предсокращающего воздействия выявлялись низкопороговые и высокопороговые компоненты релаксации. Концентрации пилокарпина, вызывающие полумаксимальное расслабление (EC_{50}), для низкопорогового компонента составили $3,2 \pm 0,3$ нМ при предсокращении гиперкалиевым раствором (рис. 1) и $4,0 \pm 0,2$ нМ в случае предсокращения мезатоном. Высокопороговое расслабление интактных сегментов под действием пилокарпина характеризовалось $EC_{50} = 2,5 \pm 0,3$ мкМ и $EC_{50} = 6,3 \pm 0,4$ мкМ при предсокращении гиперкалиевым раствором и мезатоном соответственно.

В следующей серии экспериментов исследовалось участие эндотелия в реализации расслабляющего действия пилокарпина. Контролем служили сегменты с интактным эндотелием. Независимо от природы предсокращения механическое удаление эндотелия полностью блокировало низкопороговый компонент пилокарпин-индуцированного расслабления. При этом сохранялась релаксация под действием высоких концентраций пилокарпина (в диапазоне от 10 до 100 мкМ) (рис. 1).

Аналогичная картина наблюдалась после предобработки сегментов с сохраненным эндотелием блокатором NO-синтазы N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME, 10 мкМ). Предобработку начинали за 15 минут до предсокращения гиперкалиевым раствором Кребса или мезатоном, после чего оценивали эффект пилокарпина на механическое напряжение сегментов. Было установлено, что предобработка сегментов с сохраненным эндотелием блокатором NO-синтазы L-NAME блокирует эндотелий-зависимый низкопороговый расслабляющий эффект пилокарпина. При этом сохраняется высокопороговый компонент расслабления независимо от природы предсокращающего воздействия.

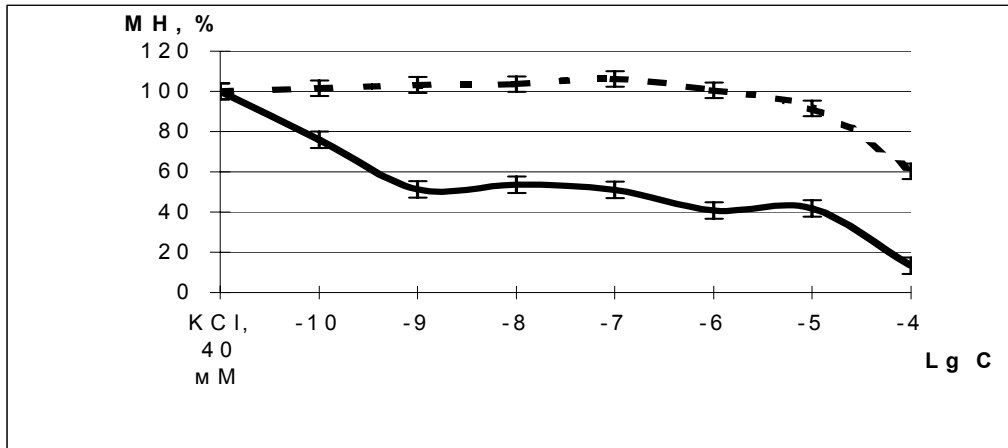


Рис. 1. Зависимость механического напряжения сегментов долевых ветвей легочной артерии, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса (40 мМ КСI), от концентрации пилокарпина.

По оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации пилокарпина;

По оси ординат — механическое напряжение в процентах от амплитуды контрольного предсокращения.

Сплошная линия - интактные сегменты

Пунктирная линия - сегменты с удаленным эндотелием

При сравнении этих данных с результатами, полученными на деэндотелизированных сегментах, оказалось, что предобработка сегментов с сохраненным эндотелием блокатором NO-синтазы полностью моделировала удаление эндотелия.

Чтобы установить, связан ли двухкомпонентный расслабляющий эффект пилокарпина на гладкие мышцы ветвей легочной артерии с активацией именно М-холинорецепторов, мы исследовали действие пилокарпина на фоне предобработки сегментов блокатором М-холинорецепторов атропином.

Предобработка сегментов атропином (10 мкМ) полностью блокировала низкопороговый и не влияла на высокопороговый эффекты пилокарпина. В связи с этим можно утверждать, что механизмы высокодозового действия пилокарпина, по всей видимости, не являются специфичными и не связаны с активацией М-холинорецепторов. Они могут быть связаны с перекрестным действием агониста в высоких концентрациях на другие типы рецепторов [Шуба М.Ф., 1986]. Эндотелийзависимый низкопороговый компонент пилокарпин-индуцированного расслабления сегментов долевых ветвей легочной артерии кроликов, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса или мезатоном, по-видимому, связан с продукцией эндотелием оксида азота.

2. Исследование особенностей гистаминэргической регуляции гладких мышц легочной артерии

В первой серии экспериментов исследовалось влияние гистамина на механическое напряжение (МН) деэндотелизированных сегментов долевых ветвей

легочной артерии. Сегменты отвечали на воздействие гистамина (10 нМ-0,1 мкМ) дозозависимым сокращением (рис. 2). Величина EC_{50} составила $1,34 \cdot 10^{-5}$ М. Данный эффект гистамина полностью блокировался предобработкой сегментов блокатором гистаминовых рецепторов как димедролом, так и тавегилом (10 мкМ), что говорит о прямом действии гистамина на H_1 (гистаминовые) рецепторы.

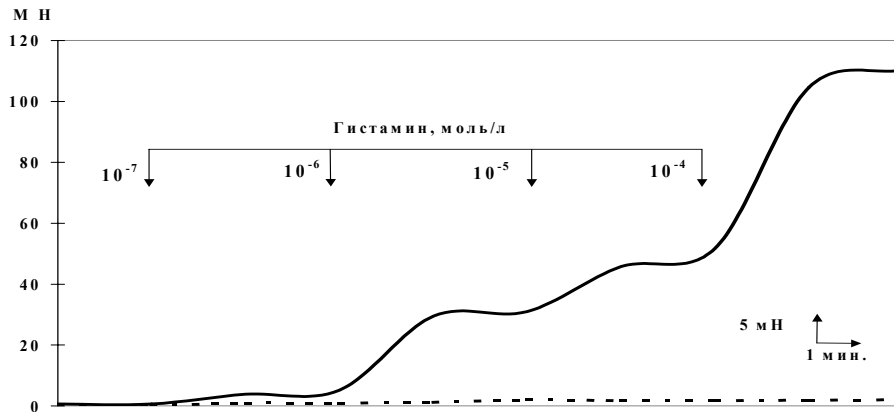


Рис. 2. Зависимость механического напряжения (МН) гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов от концентрации гистамина (эндотелий удалён).

Сплошная линия - интактные сегменты.

Пунктирная линия - сегменты предобработаны димедролом, 10^{-5} М.

По оси ординат - механическое напряжение в мН.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации гистамина (lgC).

Во второй серии экспериментов исследовался вазоконстрикторный эффект гистамина на фоне максимальной деполяризации, вызванной добавлением в омывающий сегменты раствор 120 мМ КСl. Повышение концентрации ионов K^+ в омывающем клетку растворе приводит к деполяризации её мембраны, что влечёт активацию всех потенциалозависимых кальциевых каналов. Это сопровождается увеличением механического напряжения гладких мышц. Дальнейшее увеличение механического напряжения может быть связано с открыванием кальциевых каналов, регуляция которых не связана с изменением мембранного потенциала. Данное явление мы наблюдали исследуя эффект гистамина на фоне аппликации КСl (120 мМ). Гистамин вызывал дополнительный прирост механического напряжения гладкомышечных сегментов на $37,1 \pm 3,7\%$ ($n=14$, $p<0,05$). Это может свидетельствовать о входе в ГМК ионов Ca^{2+} по потенциал независимым Са каналам, вероятно, рецепторуправляемым.

Как известно, сегменты сосудов большого круга кровообращения отвечают на воздействие гистамина дозозависимым расслаблением, причем эта реакция полностью опосредована эндотелием - гистамин стимулирует продукцию эндотелиального релаксирующего фактора [Караченцев А.Н., 1985; Krstic Miloran K., 1996]. Поэтому, во второй серии экспериментов исследовалось влияние эндотелия на гистаминэргические реакции гладкомышечных сегментов легочной артерии кролика.

Амплитуда максимального сокращения интактных сегментов легочной артерии кроликов на воздействие гистамина (100 мкМ) составила $65,2 \pm 2,9\%$ ($n= 21$, $p< 0,05$) от величины гиперкалиевой (40 мМ КСl) контрактуры. После удаления эндотелия максимальная амплитуда сокращения возросла до $109,3 \pm 3,8\%$ ($n= 24$, $p< 0,05$). Было отмечено также изменение величины EC_{50} - после удаления эндотелия она снижалась от 13,4 мкМ до 7,58 мкМ ($n= 17$, $p<0,05$). По всей видимости, в сосудах малого круга так же наблюдается стимуляция гистамином продукции эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота), однако, в отличие от сосудов большого круга кровообращения, здесь превалирует прямой контрактильный эффект на гладкомышечные клетки.

Эффекты эндотелиального релаксирующего фактора можно имитировать воздействием доноров NO, активирующих цитоплазматическую фракцию гуанилатциклазы (ГЦ). Одним из таких соединений является нитропруссид натрия.

В следующей серии экспериментов было исследовано действие нитропруссида натрия на фоне гиперкалиевой и гистаминовой контрактур (рис. 3).

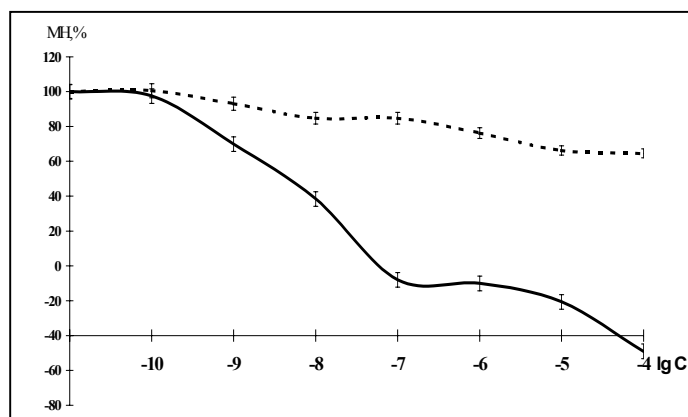


Рис. 3. Зависимость механического напряжения (МН) гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов от концентрации нитропруссида натрия.

По оси ординат - МН в % от амплитуды предсокращения.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации нитропруссида натрия (lgC).

Сплошная линия - предсокращение гистамином (45 мкМ). Пунктирная

линия - предсокращение гиперкалиевым раствором Кребса (40мМ КСl).

Расслабляющий эффект нитропруссида натрия значительно больше выражен при предсокращении сегментов гистамином, нежели гиперкалиевым раствором Кребса (КСl). По-видимому, гистамин, как и другие БАВ, способен усиливать релаксирующее действие нитросоединений на гладкие мышцы сосудов малого круга кровообращения [Toyoshima H., 1998].

Из приведенных в данном разделе результатов исследований следует, что легочная артерия, в отличие от сосудов большого круга кровообращения, на воздействие гистамина отвечает дозозависимым сокращением, не зависимо от исходного тонуса сосудов. Эндотелий в ответ на гистаминэргическую стимуляцию вырабатывает релаксирующий фактор и приводит к ослаблению сократительной реакции в целом. Однако, гистамин потенцирует гладкие мышцы легочной артерии к воздействию нитропруссида натрия, о чем свидетельствуют результаты

исследования действия нитропруссид натрия на предсокращённые гистамином и гиперкалиевым раствором Кребса сегменты легочной артерии.

3. Исследование особенностей адренэргической регуляции гладких мышц легочной артерии

В первой серии экспериментов было изучено влияние адреналина в концентрациях 0,001—100 мкМ на базальный тонус деэндотелизированных сегментов долевых ветвей легочной артерии. Было показано, что адреналин (0,1 - 100 мкМ) вызывал дозозависимое сокращение всех сегментов (рис. 4А).

Для изучения роли эндотелия в реализации адренэргического сократительного ответа мы исследовали влияние адреналина (0,001—100 мкМ) на базальный тонус сегментов легочной артерии с сохраненным эндотелием. Все сегменты при воздействии адреналина в концентрациях 1—100 мкМ отвечали сокращением, но амплитуда сокращения была ниже по сравнению с деэндотелизированными сегментами (рис. 4А). Очевидно, что в стенке ЛА, как и в сосудах большого круга кровообращения, эндотелиальные клетки угнетают сократительную реакцию ГМК, продуцируя эндотелиальный релаксирующий фактор, природу которого связывают с метаболизмом оксида азота.

Аналогичные результаты были получены в экспериментах с использованием норадреналина и агониста α -адренорецепторов мезатона (в присутствии 10 мкМ блокатора β -адренорецепторов обзидана) в качестве сокращающих агентов. Концентрация норадреналина, вызывающая полумаксимальный ответ (EC_{50}) для деэндотелизированных сегментов составила: 1,2 мкМ, для интактных: 0,6 мкМ. Мезатон в концентрациях 1—100 мкМ вызывал сокращение сегментов, как деэндотелизированных, так и интактных. Эндотелий в обоих случаях также угнетал сократительные реакции сегментов (рис. 4В). По всей видимости, активация α -адренорецепторов эндотелия приводит к входу ионов Ca^{2+} в эндотелиальные клетки. В ответ на повышение ионов кальция в цитоплазме происходит выработка эндотелием оксида азота, что в конечном счёте снижает тонус ГМК сосуда.

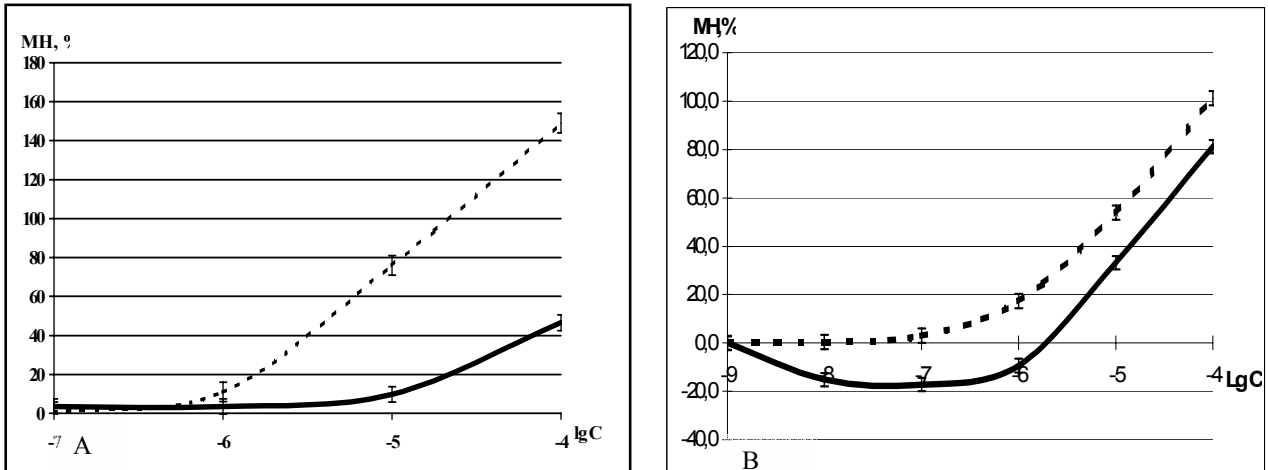


Рис. 4.. Зависимость механического напряжения (МН) гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов от концентрации адреналина (А) и мезатона (В).

Сплошная линия - интактные сегменты.

Пунктирная линия - деэндотелизированные сегменты.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации действующего вещества, по оси ординат - МН в процентах от амплитуды контрольного сокращения (40мМ КСl).

Результаты, полученные в описанных выше экспериментах, свидетельствуют, что α -адренэргическая регуляция ГМК легочных артерий принципиально не отличается от таковой в стенке сосудов большого круга кровообращения.

Принципиально иные результаты были получены во второй серии экспериментов, где исследовались эффекты агониста β -адренорецепторов - изадрина.

Изадрин в концентрациях 0,1-1 мкМ вызывал расслабление всех сегментов, но на воздействие препарата в концентрации от 10 до 100 мкМ все сегменты отвечали сокращением (рис. 5). Амплитуда этого сокращения достигала $36,2 \pm 4,8$ % ($n=18$, $p<0,05$), от амплитуды контрольного предсокращения гиперкалиевым раствором Кребса. В доступной литературе мы не обнаружили сообщений о β -адренэргических контрактильных эффектах в ГМК сосудистой стенки.

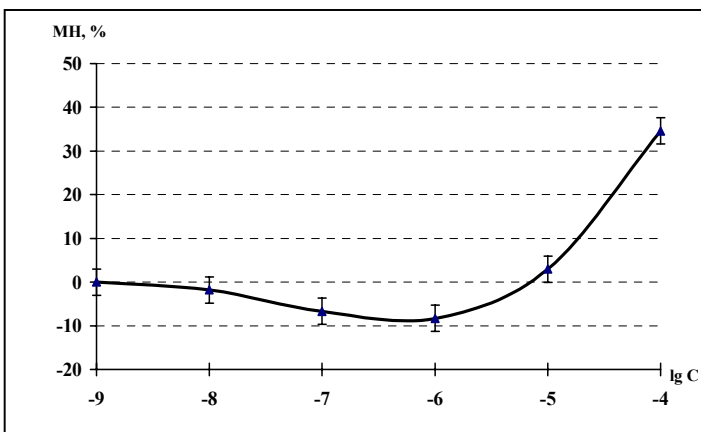


Рис. 5. Зависимость механического напряжения (МН) деэндотелизированных гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов, предсокращенных гипер-калиевым (40 мМ КСl) раствором Кребса, от концентрации изадрина.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации

действующего вещества, по оси ординат - МН в процентах от амплитуды контрольного сокращения (40мМ КСl).

Из проведённых выше результатов исследований следует, что в реакциях на α -адренэргическую стимуляцию легочная артерия не отличается от сосудов большого круга кровообращения. Эндотелий в ответ на α -адреномиметики вырабатывая релаксирующий фактор снижает констрикторный ответ на них гладких мышц сегментов легочной артерии. Стимуляция β -адренорецепторов легочной артерии изадрином привела к двухфазному ответу: низкодозовой дилатации и высокодозовой констрикции, наблюдавшейся как при исходном тоне сегментов легочной артерии, так и на фоне предсокращения гиперкалиевым раствором Кребса.

Учитывая роль циклических нуклеотидов в реализации β -адренэргических контрактильных реакций следующим этапом работы стало изучение роли циклических нуклеотидов в регуляции тонуса легочной артерии.

4. Исследование роли циклических нуклеотидов в регуляции тонуса легочных артерий кролика

В предыдущей серии экспериментов изадрин в концентрациях 0,1-1 мкМ вызывал расслабление интактных сегментов, но на воздействие препарата в концентрации от 10 до 100 мкМ все сегменты отвечали сокращением (рис.5). В доступной литературе мы не обнаружили сообщений о β -адренэргических контрактильных реакциях ГМК сосудистой стенки. После предобработки сегментов блокатором гуанилатциклазы метиленовым синим полностью подавлялось расслабление сегментов, сократительный компонент при этом оставался неизменным. В гладких мышцах сосудов большого круга кровообращения активация β -адренорецепторов стимулирует аденилатциклазу, которая обеспечивает наработку циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, которая за счет фосфорилирования киназы легких цепей миозина потенцирует расслабление гладкомышечных клеток [Баскаков М.Б. с соавт., 1997; Гурковская А.В., 1977]. Возможно, что в ГМК легочных артерий имеют место особенности оперирования и регуляторного воздействия цАМФ-зависимой сигнальной системы. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты экспериментов с проникающим аналогом циклического аденозинмонофосфата - дибутирил-цАМФ, который в концентрации 10 мкМ вызывал сокращение сегментов ЛА кроликов, предсокращённых гиперкалиевым раствором Кребса (40 мМ КСl), - $127,3 \pm 3,9 \%$ ($n=6$, $p<0,05$).

Для исследования роли циклических нуклеотидов в регуляции тонуса легочных артерий кролика мы провели серию экспериментов с использованием блокаторов различных типов фосфодиэстераз (ФДЭ) циклических нуклеотидов.

В первом эксперименте было изучено влияние 1-изобутил 3- метилксантина (ИВМХ) - блокатора низкоселективной ФДЭ I типа. ИВМХ в концентрации 0,1-10 мкМ вызывал расслабление сегментов ЛА до $58,6 \pm 5,8\%$ ($n=9$, $p<0,05$) (рис. 6). После предобработки сегментов раствором метиленового синего (50 мкМ) эффект ИВМХ изменялся на противоположный - регистрировалось сокращение сегментов ЛА до $152,6 \pm 3,5\%$ ($n=8$, $p<0,05$) при воздействии препарата в концентрации 0,1-1 мкМ (рис.6).

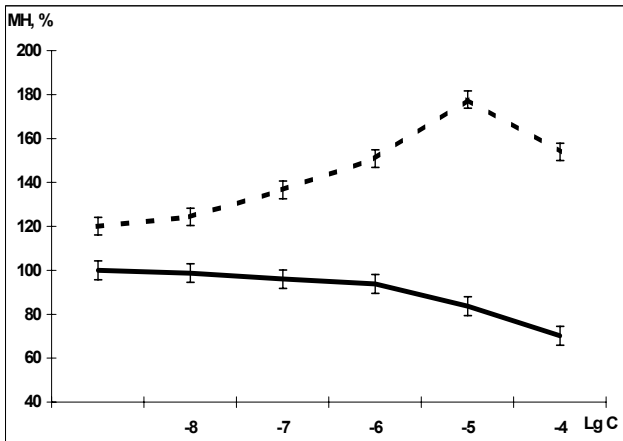


Рис. 6. Зависимость механического напряжения (МН) дезэндотелизированных гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов от концентрации ИВМХ. Предсокращение гиперкалиевым (40 мМ КСl) раствором Кребса.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации, по оси ординат - механическое напряжение гладкомышечного сегмента в процентах от амплитуды стандартного гиперкалиевого сокращения (40 мМ КСl). Сплошная линия - интактные сегменты;

Пунктирная линия - сегменты, предобработанные метиленовым синим (10 мкМ).

В следующей серии экспериментов было исследовано влияние теофиллина - блокатора ФДЭ, имеющей большее сродство к цАМФ. Все сегменты на воздействие теофиллина в концентрациях 0,01 - 10 мкМ отвечали дозозависимым расслаблением с минимальной амплитудой $-35,8 \pm 2,7\%$ ($n=9$, $p<0,05$) (рис.7). При исследовании эффектов теофиллина на фоне предобработки сегментов ЛА кролика раствором метиленового синего (50 мкМ), как и в предыдущем эксперименте, регистрировалось сокращение сегментов при концентрации теофиллина от 0,1 до 10 мкМ (амплитуда сокращения достигала $82,8 \pm 3,8\%$ от амплитуды гиперкалиевой контрактуры ($n=7$, $p<0,05$), в более высоких концентрациях регистрировалось расслабление сегментов (рис. 7).

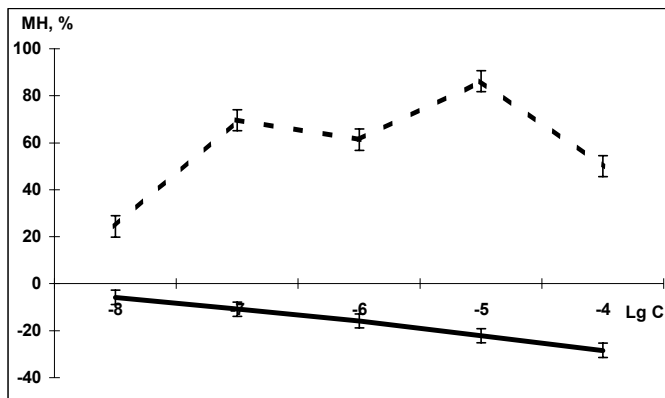


Рис. 7. Зависимость механического напряжения (МН) дезэндотелизированных гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов от концентрации теофиллина.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации, по оси ординат - механическое напряжение гладкомышечного сегмента в процентах от

амплитуда стандартного гиперкалиевого сокращения (40 мМ КСl). *Сплошная линия* - интактные сегменты; *Пунктирная линия* - сегменты, предобработанные метиленовым синим (10 мкМ).

В следующей серии экспериментов изучалось влияние блокаторов ФДЭ - дипиридамола (блокатор ФДЭ V типа) и кавинтона (блокатор ФДЭ I типа). Дипиридамол концентрации 0,01-10 мкМ вызывал сокращение сегментов ЛА до $136,7 \pm 4,3 \%$ ($n=8$, $p<0,05$), в более высоких концентрациях регистрировалось расслабление сегментов до исходного уровня (рис. 8). После предобработки сегментов блокатором гуанилатциклазы метиленовым синим (50 мкМ) сократительный эффект дипиридамола сохранялся, однако регистрировался лишь в концентрациях 1-20 мкМ (рис. 8). Аналогичные закономерности были выявлены и в экспериментах с кавинтоном - интактные сегменты отвечали сокращением до $118,7 \pm 2,9\%$ ($n=7$, $p<0,05$) на воздействие последнего в концентрации 0,1 мкМ, а после предобработки сегментов метиленовым синим сокращение ($113,5 \pm 2,2 \%$ ($n=5$, $p<0,05$)) регистрировалось при концентрации кавинтона 10 мкМ.

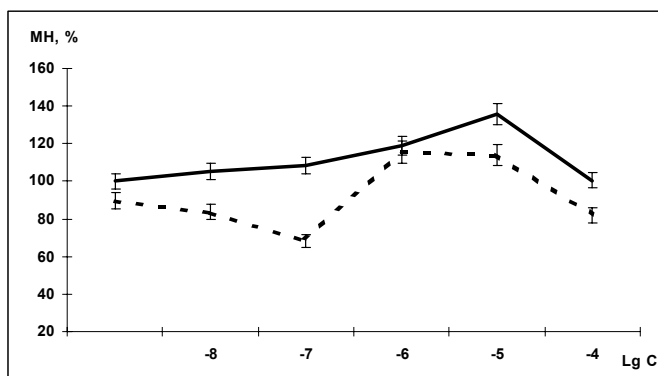


Рис. 8. Зависимость механического напряжения (МН) дезнотелизированных гладкомышечных сегментов легочной артерии кроликов от концентрации дипиридамола. Предсокращение гиперкалиевым (40 мМ КСl) раствором Кребса.

По оси абсцисс - десятичный логарифм концентрации, по оси ординат - механическое напряжение гладкомышечного сегмента в процентах от амплитуды

стандартного гиперкалиевого сокращения (40 мМ КСl). *Сплошная линия* - интактные сегменты; *Пунктирная линия* - сегменты, предобработанные метиленовым синим (10 мкМ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что активация цАМФ-зависимой сигнальной системы в гладких мышцах ЛА при воздействии изадрина и негидролизующих аналогов цАМФ способна оказывать констрикторный эффект.

При воздействии на интактные сегменты ЛА ингибиторов ФДЭ сокращение вызывали кавинтон и дипиридамол, которые обладают сродством к ФДЭ, гидролизующим преимущественно цГМФ. Угнетение активности гуанилатциклазы при воздействии метиленового синего приводило к увеличению концентрации названных препаратов, вызывающих максимальное сокращение.

Неселективный ингибитор ФДЭ IBMX и ингибитор ФДЭ, гидролизующей преимущественно цАМФ, теofilлин, вызывали снижение механического напряжения ГМК интактных сегментов ЛА. После предобработки метиленовым синим наблюдалась инверсия эффекта названных препаратов - во всех случаях

регистировался констрикторный эффект. Этот результат убедительно свидетельствует, что механизмы оперирования цАМФ - зависимой сигнальной системы в ГМК артерий малого круга, через посредство которой реализуются эффекты β -адреномиметиков, тесно связаны с активацией гуанилатциклазы. Угнетение активности гуанилатциклазы приводит к значительному преобладанию эффектов цАМФ в ГМ клетке.

Заключение

Артерии малого круга кровообращения, в отличие от системных артерий, выполняет особую роль в связи с её функциональным предназначением. Весь объём крови большого круга протекает через легочные артерии. Однако, при изменении кровяного давления в большом круге и при физиологическом перераспределении крови давление в малом круге практически не изменяется. В связи с этим, механизмы регуляции сосудистого тонуса легочной артерии имеют отличия от таковой в большом круге кровообращения. Особое значение регуляция сосудистого тонуса имеет в поддержании адекватных вентиляционно-перфузионных отношений, обеспечивающих поддержание гомеостаза в норме и при физиологических нагрузках.

В верхних отделах легочная артерия кроликов имеет смешанный тип строения с небольшим преобладанием эластических элементов, а по мере ветвления становится мышечного типа. От верхних отделов легочной артерии к нижним у кроликов отмечается снижение количества слоев эластических мембран в большей степени, чем гладкомышечных элементов, уменьшение толщины стенки и сужение просвета сосуда.

В отличие от сосудов большого круга кровообращения аналогичных отделов, толщина стенки легочной артерии значительно меньше. Сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения на порядок меньше, чем в большом. Легочная артерия значительно раньше по протяжению становится из эластического мышечно-эластического типа строения.

Нам удалось обнаружить целый ряд существенных особенностей в регуляции сократительной активности:

Холинэргическое расслабление гладких мышц легочной артерии кроликов носит двухкомпонентный характер дозовой зависимости. При этом низкопороговый компонент расслабляющего действия пилокарпина имеет эндотелий-зависимую природу. Механизм его обусловлен выработкой эндотелиального релаксирующего фактора, продукция которого эндотелиоцитами носит Ca^{2+} -зависимый характер и может инициироваться при активации М-холинорецепторов [Скок В.И., Шуба М.Ф., 1986]. Влияние ингибиторов НО-синтазы на данный процесс свидетельствует, что по своей природе данный фактор связан с метаболизмом оксида азота. Высокопороговый компонент имеет

миогенную природу и связан с перекрестным действием агониста в высоких концентрациях на другие типы рецепторов [Шуба М.Ф., 1988].

Проведённые исследования позволили предположить, что важной особенностью гистаминэргической регуляции сократительной активности гладкомышечных сегментов легочной артерии кролика является прямой сократительный эффект гистамина. Этот эффект связан с активацией H_1 -гистаминовых рецепторов, что приводит к деполяризации клеточной мембраны ГМК легочной артерии, входу ионов Ca^{2+} внутрь клетки и, в конечном итоге, к сокращению сосуда. Присутствие интактного эндотелия оказывает угнетающее действие на гистаминэргическое сокращение гладких мышц легочной артерии кролика. При этом гистаминэргическое воздействие на ГМК легочной артерии потенцирует чувствительность гладкомышечных клеток к нитропруссиду натрия, что может быть связано с модулирующим воздействием гистамина на систему гуанилатциклаза - циклический гуанозинмонофосфат [Toyoshima H. e.a., 1998]. По нашему мнению, исследованный нами эффект гистамина имеет важное фундаментальное и практическое значение. Так, повышение концентрации гистамина при воспалительных процессах в легких ведёт к сужению бронхов и, вследствие этого, к снижению вентиляции. Но при этом происходит повышение тонуса сосудов лёгких и снижение их кровенаполнения. Таким образом, поддерживаются адекватные вентиляционно-перфузионные отношения сосудов лёгких и воздухоносных путей. Но существенное, по литературным данным [Cummings J.J. e.a., 2001; Shirahase H. e.a., 1998], повышение выработки оксида азота в некоторых случаях бронхиальной астмы может в разной степени влиять на тонус сосудов и бронхов, из-за повышения чувствительности к нитросоединениям. Подобный регуляторный дисбаланс может усугублять течение заболевания.

Исследование адренэргической системы регуляции тонуса гладких мышц легочной артерии показало сходство в реакциях на α -адреномиметики с таковыми сосудов большого круга кровообращения. Однако, принципиальной особенностью адренэргической регуляции гладких мышц легочной артерии являются зарегистрированные β -адренэргические контрактильные эффекты в ГМК сосудистой стенки. По литературным данным [Баскаков М.Б. с соавт., 1987; Капилевич Л.В. с соавт., 2001; Toyoshima H. e.a., 1998] β -адреномиметики связываясь с β -адренорецепторами приводят к активации аденилатциклазы мембраны ГМК. Как показали исследования, активация цАМФ-зависимой сигнальной системы в гладких мышцах ЛА способна оказывать констрикторный эффект. Чтобы проверить наше предположение о контрактильных эффектах цАМФ были проведены серии экспериментов с блокаторами фосфодиэстераз.

При исследовании воздействия на интактные сегменты ЛА ингибиторов ФДЭ сокращение вызывали кавинтон и дипиридамола, которые обладают сродством к ФДЭ, гидролизующим преимущественно цГМФ. Угнетение активности гуанилатциклазы при воздействии метиленового синего приводило к

увеличению концентрации названных препаратов, вызывающей максимальной сокращение. Неселективный ингибитор ФДЭ IBMX и ингибитор ФДЭ, гидролизующей преимущественно цАМФ, теофиллин, вызывали снижение механического напряжения ГМК интактных сегментов ЛА. Однако, после предобработки метиленовым синим наблюдалась инверсия эффекта названных препаратов - во всех случаях регистрировался констрикторный эффект. Этот результат убедительно свидетельствует, что механизмы оперирования цАМФ - зависимой сигнальной системы в ГМК артерий малого круга, через посредство которой реализуются эффекты β -адреномиметиков, тесно связаны с активацией системы «гуанилатциклаза-цГМФ». Угнетение активности гуанилатциклазы оказывает значительное влияние на реализацию эффектов цАМФ в клетке. Таким образом, механизмы цАМФ и цГМФ - зависимой регуляции сократительной активности гладкомышечных сегментов сосудов малого круга кровообращения кроликов осуществляются в тесном взаимодействии двух регуляторных систем - «ГЦ - цГМФ» и «АЦ - цАМФ». Ключевым звеном этого взаимодействия являются фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов. Соотношение активности различных субтипов данного фермента в ГМК может существенно модулировать адренэргические эффекты в стенке ЛА, вплоть до полной их инверсии.

Такой эффект цАМФ-зависимой системы может быть обусловлен продукцией вазоконстрикторных биологически активных веществ мигрирующими клетками (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и др.), которые инфильтрируют стенки сосудов. Возможно так же, что здесь играют роль процессы цАМФ-зависимого фосфорилирования внутриклеточных регуляторных и эффекторных белков ГМК, что может приводить к сократительным ответам гладких мышц сосудов малого круга кровообращения.

Эндотелий в ответ на стимуляцию катехоламинами, гистамином и холиномиметиками выделяет расслабляющий гладкие мышцы сосудов фактор, на роль которого претендует NO, оксид азота. Это предположение подтверждается в экспериментах с блокатором NO-синтазы - L-NAME. По всей видимости, - это защитный механизм, направленный на поддержание оптимального сосудистого тонуса при воздействии на сосуды различных эндогенных физиологически активных соединений, реализуя принцип отрицательной обратной связи.

Таким образом, нами выявлен целый ряд существенных отличий в механизмах регуляции сократительных реакций легочной артерии катехоламинами, гистамином и холиномиметиками. Обнаруженные различия, вероятно, связаны с особенностями физиологической роли сосудов малого круга, высокой значимостью их в регуляции гомеостаза, в обеспечении жизненно важных функций.

Можно отметить, что ГМК стенки легочных артерий, по сравнению с артериями большого круга кровообращения, имеют большую склонность к сократительным ответам на различные воздействия и существенно меньшую - к

вазодилатации. Такая организация регуляторных механизмов физиологически вполне обоснована, поскольку избыточная дилатация легочных артерий создает опасность отека легких, что может наблюдаться при некоторых патологических процессах, тогда как в норме тонус поддерживается на достаточно высоком уровне, обеспечивая оптимальное давление крови в малом круге.

Выявленные особенности регуляции сосудов малого круга могут иметь существенное клиничко - физиологическое значение. Так, например, гистамин, вызывая бронхоконстрикцию, одновременно способен повышать тонус ГМК стенки легочных сосудов, обеспечивая тем самым поддержку вентиляционно - перфузионного отношения [Уайр, Дж. Ривс., 1995]. Но существенное повышение выработки оксида азота в тяжелых случаях бронхиальной астмы может в разной степени влиять на тонус сосудов и бронхов [Braer C. e.a., 1994]. Подобный регуляторный дисбаланс способен усугублять течение заболевания. Агонисты β -адренорецепторов, используемые в качестве бронхолитических препаратов, способны одновременно спровоцировать сужение легочных артерий, что приведет к возрастанию давления в малом круге кровообращения и может осложнить течение заболевания.

Выводы

1. Удаление эндотелия увеличивает сократительные ответы сегментов легочной артерии кролика на воздействие гистамина и α -адреномиметиков.
2. Пилокарпин вызывает двухкомпонентное расслабление сегментов долевых ветвей легочной артерии кроликов с интактным эндотелием. Низкопороговый компонент пилокарпин-индуцированного расслабления сегментов долевых ветвей легочной артерии является эндотелийзависимым и блокируется при механическом удалении эндотелия или предобработкой сегментов с интактным эндотелием ингибитором NO-синтазы.
3. Гистамин вызывает дозозависимое сокращение гладкомышечных сегментов легочной артерии кролика, увеличивает чувствительность их к нитропруссиду натрия.
4. Активация β -адренорецепторов сегментов легочной артерии кроликов вызывает двухкомпонентный дозозависимый ответ. В концентрации 10 нМ—1 мкМ регистрируется расслабление, в концентрации 10 мкМ—100 мкМ — сокращение.
5. Изменение активности различных субтипов фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов в гладкомышечных клетках может существенно модулировать адренэргические эффекты в стенке легочных артерий кролика, вплоть до полной их инверсии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Роль монооксида азота в регуляции эндотелиально-гладкомышечных взаимодействий в стенке кровеносных сосудов малого круга кровообращения. //Сб. резюме в ж. Пульмонология. 1999 г. «IX Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. -Москва 31 октября - 3 ноября, XXI.7, (Соавт. Капилевич Л.В., Анфиногенова Я.Д., Коптева Л.В., Ковалёв И.В., Баскаков М.Б.)
2. Роль монооксида азота в регуляции гладкомышечных взаимодействий в стенке кровеносных сосудов малого круга. //Материалы межрегиональной научной конференции физиологов Сибири и Дальнего Востока.-Томск, 1999, С.182. (Соавт. Анфиногенова Я.Д., Баскаков М.Б., Капилевич Л.В.)
3. Влияние эпителия на сократительные реакции трахеи и бронхов кроликов. //Сборник статей студентов и молодых учёных СГМУ. Томск, 1999. (Соавт. Анфиногенова Я.Д., Коптева Л.В.)
4. Роль монооксида азота в регуляции эндотелиально-гладкомышечных взаимодействий в стенке кровеносных сосудов малого круга. //В сб. Межрег. науч. конф. Сиб. и Дальн. Вост. Посв. 150-ю со дня рожд. акад. Павлова И.П. 25-26 ноября,1999, Томск, ТГУ, -с. 182. (Соавт. Капилевич Л.В., Анфиногенова Я.Д., Баскаков М.Б.)
5. Роль оксида азота в эндотелийзависимой регуляции тонуса легочных артерий. //«Региональные проблемы экологии и природопользования» - мат. гор. конф. мол. уч. и спец. 25-26 ноября, 1999, г., Томск с.110-112 (Соавт. Анфиногенова Я.Д.)
6. Влияние эпителия на сократительные реакции трахеи и бронхов кроликов. //Совр. проблемы фундам. и клин. медицины (Сб. трудов молодых уч. и студ.) Томск, 1999. С.3-4. (Соавт. Анфиногенова Я.Д., Коптева Л.Ю.)
7. Гистаминэргическая регуляция гладких мышц легочных сосудов. //Сборник трудов Конференции СНО СГМУ. Томск, 2000. (Соавт. Дьякова Е.Ю.)
8. Особенности холинэргической регуляции гладких мышц легочных артерий кролика. //Бюлл. exper. биол. и мед.- 2000.- Т.130, N8.-С.134-136. (Соавт.Капилевич Л.В., Анфиногенова Я.Д., Баскаков М.Б., Ковалёв И.В., Медведев М.А.)
9. Участие цГМФ-зависимых процессов в электромеханическом сопряжении гладких мышц. //«Науки о человеке» -Сб. статей молодых ученых и специалистов. По мат. межд. конгр. «Научная молодежь на пороге XXI века» 18-19 мая 2000г., Томск, СГМУ, с.88-89. (Соавт. Попов А.Г., Панов А.А., Бородин Ю.Л., Анфиногенова Я.Д., Килин А.А.)
10. Исследование эндотелий-зависимой регуляции сокращения гладких мышц легочной артерии кроликов. //«Фундаментальные науки и прогресс клинической

- медицины» - Материалы II Российской конференции молодых ученых России с международным участием. 24-28 апреля 2001, Москва, Том II, С.300. (Соавт. Анфиногенова Я.Д.)
11. Адренэргическая регуляция гладких мышц легочных сосудов. //«НАУКИ О ЧЕЛОВЕКЕ» - Материалы второго конгресса молодых учёных и специалистов «Научная молодёжь на пороге XXI века». Томск, 17-18 мая 2001, С. 79. (Соавт. Дьякова Е.Ю.)
 12. Особенности гистаминэргической регуляции гладких мышц легочных артерий кролика. //Бюлл. exper. биол. и мед.-2001.-Т.132,№8.-С.142-144. (Соавт. Капилевич Л.В., Анфиногенова Я.Д., Баскаков М.Б., Дьякова Е.Ю., Ковалёв И.В., Медведев М.А.)
 13. Морфофункциональная характеристика сосудистой стенки легочной артерии кролика. //Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии под редакцией профессора С.В. Логвинова. - Томск: СГМУ, 2002.- с. 128 (сборник научных трудов, посвященный 150-летию член.-корр., профессора А.С. Догеля. (Соавт. Капилевич Л.В., Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Фролов В.Н., Михуля Е.П., Анфиногенова Я.Д.)
 14. Особенности регуляции тонуса гладких мышц легочной артерии кролика. //Материалы третьего международного конгресса молодых учёных и специалистов - «НАУКИ О ЧЕЛОВЕКЕ». Томск, 16-17 мая 2002, С. 186. (Соавт. Дьякова Е.Ю.)
 15. Особенности регуляции гладких мышц сосудистой стенки легочной артерии кролика. //Рос.Физ.ж.им.Сеченова-2002-Т.83,№4,-С.452-458 (Соавт. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Баскаков М.Б., Анфиногенова Я.Д., Ковалёв И.В., Фролов В.Н., Медведев М.А.)
 16. Особенности регуляции гладких мышц сосудистой стенки легочной артерии кролика. //Сб. тез. докл. мат. IV Съезда физиологов Сибири с межд. участием, Новосибирск, 2002- С.109.(Соавт. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Баскаков М.Б., Ковалёв И.В., Анфиногенова Я.Д.)
 17. Особенности адренэргической регуляции гладких мышц легочных артерий кролика. //Бюлл. exper. биол. и мед.-2002.-Т.133,№1.-С.47-50. (Соавт. Капилевич Л.В., Анфиногенова Я.Д., Баскаков М.Б., Дьякова Е.Ю., Ковалёв И.В., Медведев М.А.)
 18. Особенности регуляции гладких мышц сосудистой стенки легочной артерии кролика. //Пульмонология, (12 нац. конгресс по болезням морг. дыхания) Москва, 2002- С.143. (Соавт. Капилевич Л.В., Ковалёв И.В., Дьякова Е.Ю., Анфиногенова Я.Д., Баскаков М.Б.)
 19. Особенности фармакологической регуляции тонуса легочных артерий. //Сборник статей IV ежегодного семинара «Актуальные вопросы

фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы».- Томск 2003, С.74-78.

20. Особенности регуляции тонуса гладких сосудистых мышц легочной артерии. //Вестник Российского государственного медицинского университета №2 (28), Москва 2003 с.191
21. Исследование роли циклических нуклеотидов в регуляции механического напряжения сегментов легочных артерий кролика. // Сборник статей IV конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке», Томск, 15-16 мая, 2003 г. с. 167-168.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СГМУ

Подписано в печать: 17.05.2003 г.

Заказ № 161

Тираж 100 экземпляров

