

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТОЧНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

РЕАЛИЗАЦИЯ ТРОФОТРОПНОГО ЭФФЕКТА КАТЕХОЛАМИНОВ
В КУЛЬТУРЕ ВОЗБУДИМЫХ И НЕВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ
ЭВОЛЮЦИОННО РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ЖИВОТНЫХ

© Н. А. Пасатетская,^{1, 4} Е. В. Лопатина,^{1, 2, 4} А. В. Кипенко,^{1, 2, 4}
Н. С. Рубанова,^{1, 2} В. А. Цырлин^{1, 2, 3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: npasatetskaia@yandex.ru

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Анализ механизмов реализации трофотропных эффектов адреналина выполнен в экспериментах на эксплантатах ткани сердца и печени 10—12-дневных куриных эмбрионов и 1—3-дневных новорожденных крысят линии Вистар. В работе использовали метод органотипической культуры ткани, лазерную сканирующую конфокальную микроскопию в сочетании с гистологическими методами окраски, ингибиторный анализ. Экспериментально доказано, что трофотропное действие адреналина в отношении регуляции роста эксплантатов ткани сердца является дозозависимым и реализуется преимущественно через β_1 -адренорецепторы. Реакция ткани сердца на катехоламины животных двух видов, находящихся на разных стадиях развития имела универсальный характер. Ингибирование роста ткани печени куриных эмбрионов адреналином не связано с влиянием на β_1 -адренорецепторы.

Ключевые слова: органотипическая культура ткани, катехоламины, атенолол, эксплантаты ткани сердца, эксплантаты ткани печени.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 5. С. 590—599. 2018

N. A. Pasatetskaya,^{1, 4} E. V. Lopatina,^{1, 2, 4} A. V. Kipenko,^{1, 2, 4} N. S. Rubanova,^{1, 2} V. A. Tsyrlin,^{1, 2, 3} THE IMPLEMENTATION OF THE TROPHOTROPIC EFFECT OF THE CATECHOLAMINES IN THE CULTURE OF EXCITABLE AND NO EXCITABLE TISSUES EVOLUTIONARY DIFFERENT ANIMALS. ¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. Petersburg, Russia, e-mail: npasatetskaia@yandex.ru; ² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; ³ Saint Petersburg University, St. Petersburg, Russia; ⁴ Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia.

Analysis of mechanisms of implementation trophotropic effects of epinephrine performed on the explants of cardiac tissue and liver of 10—12-day chicken embryos and 1—3-day neonatal rats of Wistar line. The organotypic tissue culture method and laser scanning confocal microscopy in combination with histological staining methods, inhibitor analysis were used. Experimentally was proved that epinephrine regulates the growth of cardiac tissue explants in a dose-dependent manner and its trophotropic effect is realized mainly through β -adrenergic receptors. The respon-

se of the cardiac tissue to catecholamines in animals of the two species at different stages of development was universal. Inhibition of the growth of liver tissue of chicken embryos by epinephrine is not associated with the effect on β_1 -adrenergic receptors.

Key words: organotypic tissue culture, catecholamines, atenolol, cardiac tissue explants, liver tissue explants.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 5. P. 590—599. 2018

Одним из факторов риска возникновения и развития таких разных заболеваний как артериальная гипертензия и печеночная патология является повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [5]. В отношении сердечно-сосудистой системы роль катехоламинов заключается во влиянии на рост и развитие кардиомиоцитов. В экспериментальных исследованиях было показано, что инфузия норадреналина в дозах, не повышающих артериальное давление, вызывает увеличение размеров сердца [16]. Катехоламины усиливают синтез белка в миокарде [17], вызывают гипертрофию кардиомиоцитов [14, 21], в концентрациях, сопоставимых с эндогенными, регулируют процессы роста и пролиферации клеток [6, 12]. Предполагается, что важную роль играет прямое влияние катехоламинов на кардиомиоциты, мембрана которых содержит α_1 -адренорецепторы и оба подтипа β -адренорецепторов [23, 25]. В свою очередь блокаторы β -адренорецепторов снижают массу миокарда и приводят к регрессу гипертрофии миокарда у крыс с артериальной гипертензией [18, 20].

Влияние катехоламинов на процессы роста и развития клеток невозбудимых тканей (в частности, гепатоцитов) изучено недостаточно. Классический метод анализа антитоксической функции печени — гексеналовая проба или гексеналовый сон, продолжительность которого определяет скорость метаболизма гексенала в печени и характеризует состояние ее антитоксической функций [11] — не позволяет оценить влияние катехоламинов на морфометрические характеристики гепатоцитов. В то же время проанализировать механизмы взаимодействия адренергических препаратов с тканью печени позволяет метод органотипической культуры ткани [3, 4, 10]. Применение метода органотипического культивирования открывает большие возможности для анализа, позволяет легко варьировать условия культивирования, моделировать ситуации, которые невозможно воспроизвести в опытах на целом организме.

Сопоставление эффектов активаторов и блокаторов β -адренорецепторов на возбудимые и невозбудимые ткани в физиологически различающихся тест-системах, кроме того, позволяет уточнить, насколько универсален сам механизм трофотропного эффекта катехоламинов. Поэтому целью данной работы было сравнительное изучение механизмов реализации трофотропных эффектов адреналина в условиях органотипического культивирования эксплантатов ткани сердца и печени 10—12-дневных куриных эмбрионов и 1—3-дневных новорожденных крысят.

МЕТОДИКА

Опыты проводили на 10—12-дневных куриных эмбрионах и 1—3-дневных новорожденных крысятах линии Вистар. Объектами исследования в разных сериях экспериментов были эксплантаты ткани сердца и печени. Каждая серия экспериментов включала 6 контрольных и 6 экспериментальных чашек Петри на каждую исследованную концентрацию действующих веществ. В одной чашке размещали 20 эксплантатов. Всего в работе исследовано 840 эксплантатов ткани сердца 1—3-дневных новорожденных крысят, 600 эксплантатов ткани печени 1—3-дневных новорожденных крысят и 1800 эксплантатов ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов.

Отпрепарированные фрагменты органов размером около 1 мм³ перемещали на дно чашки Петри диаметром 40 мм с коллагеновой подложкой. Эксплантаты

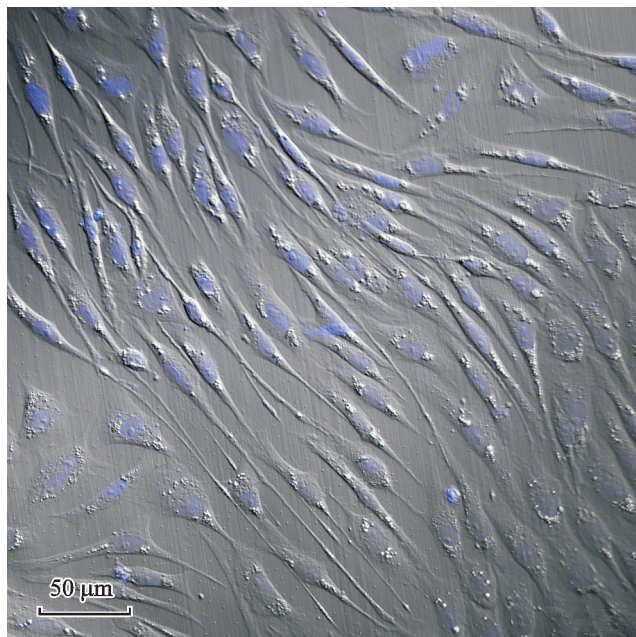


Рис. 1. Микрофотография фрагмента зоны роста эксплантата ткани сердца 10—12-дневного куриного эмбриона. 3-и сутки культивирования (ув. $\times 40$). Контроль. Проходящий свет. Окраска DAPI.

культивировали в течение 3 суток в CO_2 -инкубаторе («Sanyo», Япония) при 37°C и 5 % CO_2 в 3 мл питательной среды. В работе с куриными эмбрионами использовали питательную среду следующего состава: 40 % раствора Хенкса, 40 % среды Игла, 15 % фетальной телячьей сыворотки. В культуральную среду добавляли глюкозу (0.6 %), глутамин (2 мМ), гентамицин (100 ЕД/мл) [6]. В ходе работы были оптимизированы условия культивирования эксплантатов исследуемых тканей 1—3-дневных новорожденных крысят. Содержание сыворотки в питательной среде было увеличено до 20 %, глюкозы — до 1 %, содержание раствора Хенкса составило 40 %, среды Игла — 35 % соответственно.

Влияние адреналина на рост эксплантатов ткани сердца 1—3-дневных новорожденных крысят исследовали в диапазоне концентраций от 10^{-6} до 10^{-14} М. Действие адреналина на рост эксплантатов ткани сердца 10—12-дневных куриных эмбрионов изучали в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-14} М. При культивировании эксплантатов ткани печени в питательную среду вводили адреналин в концентрациях 10^{-6} — 10^{-12} М в опытах на 1—3-дневных новорожденных крысятах и в диапазоне концентраций от 10^{-4} до 10^{-13} М в экспериментах на 10—12-дневных куриных эмбрионах. Влияние атенолола (диапазон концентраций от 10^{-4} до 10^{-10} М) на рост эксплантатов ткани печени куриных эмбрионов исследовали в отдельной серии экспериментов. Для изучения вклада β_1 -адренорецепторов в реализацию трофотропных эффектов адреналина в питательную среду добавляли адреналин в эффективной (стимулирующей рост эксплантатов) концентрации и кардиоселективный β_1 -адреноблокатор атенолол (10^{-4} М).

Для визуализации объектов использовали микроскоп «AxioStar Plus» («Carl Zeiss», Германия). Полученные изображения анализировали при помощи программы ImageJ. Для количественной оценки роста эксплантатов исследуемых тканей применяли морфометрический метод. Морфометрический критерий индекс площади рассчитывали как отношение общей площади эксплантата к пло-

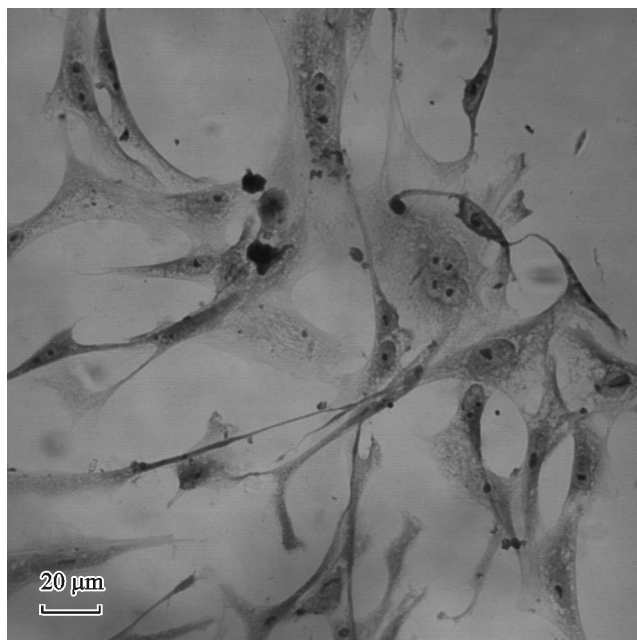


Рис. 2. Фрагмент зоны роста эксплантата ткани печени 10—12-дневного куриного эмбриона. 3-и сутки культивирования (ув. $\times 63$). Контроль. ПласДИК-контраст.

щади исходной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа, сторона квадрата при увеличении 3.5×10 равнялась 150 мкм. Значение индекса площади контрольных эксплантатов принимали за 100 %.

Микроскопические исследования витальных неокрашенных препаратов проводили с использованием ПласДИК-контраста при помощи лазерного сканирующего конфокального микроскопа «LSM 710» («Carl Zeiss», Германия). Для исследования формирования трехмерной структуры зоны роста контрольных и экспериментальных эксплантатов применяли лазерную сканирующую конфокальную микроскопию с использованием флуоресцентных красителей (рис. 1, 2). С целью визуализации расположения клеток на разном удалении от коллагеновой подложки ядра клеток окрашивали DAPI, структуры цитоскелета клеток докрасивали гематоксилин-эозином по стандартной методике [9]. Эозин представляет собой тетрабромпроизводное флуоресцеина и окрашивает белки цитоскелета клеток, обнаруживая флуоресценцию в зеленой области спектра (длина волны 540 нм).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0. При сравнении контрольной и экспериментальной групп использовали *t*-критерий Стьюдента для двух независимых выборок; данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах. Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

Часть исследований выполнена на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние адреналина на рост эксплантатов ткани сердца 1—3-дневных новорожденных крысят исследовали в диапазоне концентраций от 10^{-6} до 10^{-14} М. При добавлении в питательную среду адреналина в концентрации 10^{-6} М через

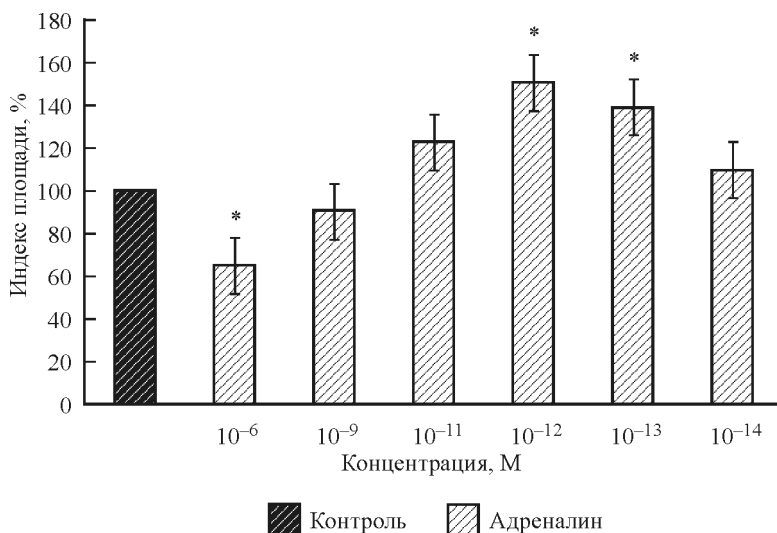


Рис. 3. Адреналин дозозависимо регулирует рост эксплантатов ткани сердца 1—3-дневных новорожденных крысят.

* достоверные различия относительно контроля, $p < 0.05$.

3 суток культивирования зарегистрировано ингибирование роста эксплантатов ткани сердца. Величина индекса площади экспериментальных эксплантатов составила $65 \pm 6\%$ ($n = 20$, $p < 0.05$) от контрольного значения. Введение адреналина в концентрации 10^{-9} М угнетало рост эксплантатов ткани сердца незначительно. Значение индекса площади было ниже контроля всего на $10 \pm 2\%$. Стимулирующее действие на рост эксплантатов ткани сердца адреналин обнаружил в диапазоне концентраций от 10^{-11} до 10^{-14} М (рис. 3). В концентрации 10^{-11} М адреналин стимулировал рост эксплантатов ткани сердца новорожденных крысят на $23 \pm 5\%$ ($n = 20$, $p = 0.06$). Добавление в питательную среду адреналина в концентрации 10^{-12} М также вызывало стимуляцию роста эксплантатов ткани сердца новорожденных крысят (рис. 3). Индекс площади экспериментальных эксплантатов был выше контрольного значения на $50 \pm 5\%$ ($n = 20$, $p < 0.01$). В дозе 10^{-13} и 10^{-14} М адреналин стимулировал рост эксплантатов ткани сердца на $39 \pm 4\%$ ($n = 20$, $p < 0.05$) и $10 \pm 2\%$ соответственно.

Для анализа влияния адреналина на рост исследуемой ткани у животных двух видов, находящихся на различных этапах онтогенеза, ранее в аналогичных экспериментальных условиях исследовали влияние препарата на рост эксплантатов ткани сердца 10—12-дневных куриных эмбрионов. Максимальный трофотропный эффект адреналин обнаружил в концентрации 10^{-12} М. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был выше контрольного значения на $69 \pm 6\%$ ($n = 20$, $p < 0.05$). Адреналин не оказывал ингибирующего действия в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-14} М.

Для уточнения механизма реализации трофотропного действия адреналина в отношении регуляции роста эксплантатов ткани сердца 10—12-дневных куриных эмбрионов использовали ингибиторный анализ. Эксплантаты исследуемой ткани культивировали в среде, содержащей адреналин (10^{-12} М) и кардиоселективный β_1 -адреноблокатор атенолол (10^{-4} М). Наличие атенолола в питательной среде не устраняло стимулирующий эффект адреналина полностью. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был выше контрольного значения на $24 \pm 4\%$ ($n = 20$, $p < 0.05$), что свидетельствует о реализации трофотропного действия адреналина в основном за счет взаимодействия с β_1 -адренорецепторами.

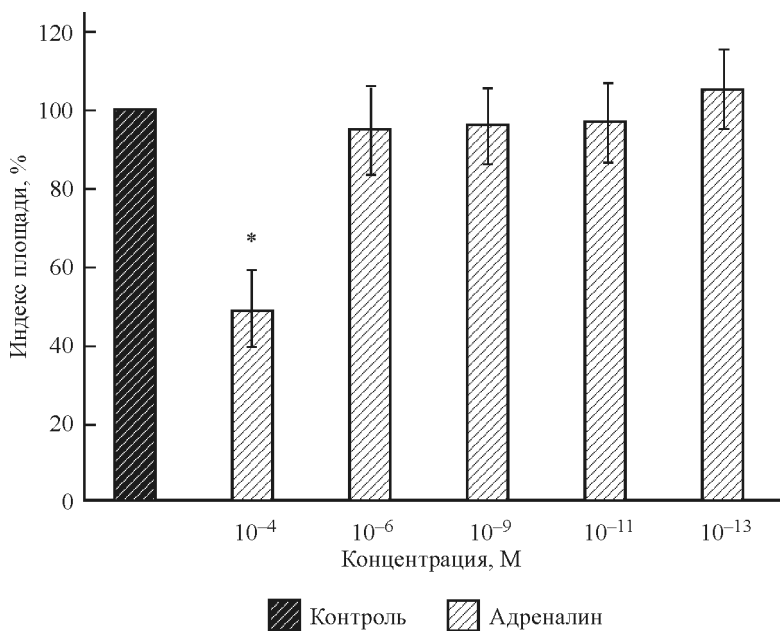


Рис. 4. Влияние адреналина на рост эксплантатов ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов.

* достоверные различия относительно контроля, $p < 0.05$.

Далее исследовали влияние адреналина на рост эксплантатов ткани печени новорожденных крысят и 10—12-дневных куриных эмбрионов.

Эксплантаты ткани печени 1—3-дневных новорожденных крысят культивировали в питательной среде, содержащей адреналин в диапазоне концентраций от 10^{-6} до 10^{-12} М. В концентрации 10^{-6} М адреналин достоверно ингибировал рост эксплантатов ткани печени. Индекс площади был ниже контрольного значения на $33 \pm 2\%$ ($n = 20$, $p < 0.05$). Введение в питательную среду адреналина в концентрации 10^{-9} М вызывало незначительное угнетение роста экспериментальных эксплантатов. Индекс площади был ниже контрольного значения всего на $14 \pm 5\%$. В концентрациях 10^{-11} и 10^{-12} М исследуемое вещество на рост эксплантатов ткани печени 1—3-дневных новорожденных крысят практически не влияло.

Влияние адреналина на рост эксплантатов ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов исследовали в диапазоне концентраций от 10^{-4} до 10^{-13} М (рис. 4). Добавление в питательную среду изучаемого вещества в концентрации 10^{-4} М вызывало ингибирование роста эксплантатов ткани печени. Индекс площади эксплантатов был на $49 \pm 6\%$ ($n = 20$, $p = 0.01$) ниже контрольного значения. В диапазоне концентраций от 10^{-6} до 10^{-13} М адреналин на величину индекса площади практически не влиял (рис. 4).

Для того чтобы проверить возможную связь между ингибирующим рост эксплантатов ткани печени действием адреналина и его влиянием на β_1 -адренорецепторы этой ткани, в следующей серии экспериментов изучали действие адреналина на рост эксплантатов ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов в присутствии атенолола (рис. 5). Предварительно изучали действие атенолола в концентрациях от 10^{-4} до 10^{-10} М в аналогичных экспериментальных условиях. Оказалось, что атенолол во всех исследуемых концентрациях на рост эксплантатов ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов значимо не влиял: досто-

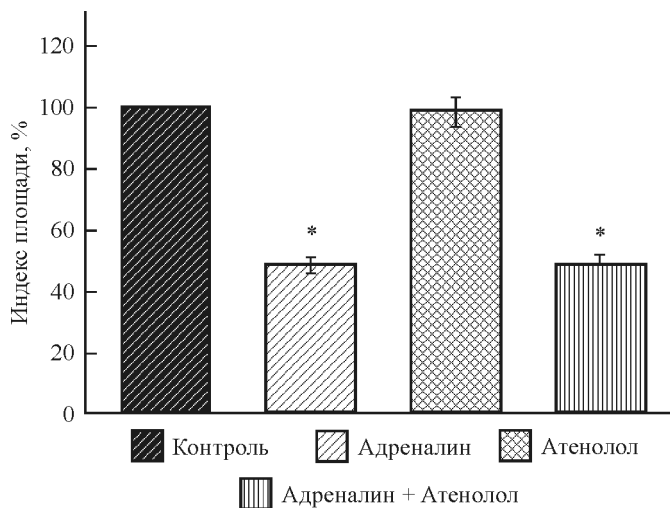


Рис. 5. Атенолол (10^{-4} М) не устраняет гепатотоксический эффект адреналина (10^{-4} М) в условиях *in vitro*. Модель — органотипическое культивирование эксплантатов ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов.

* достоверные различия относительно контроля, $p < 0.05$.

верных различий между значениями индекса площади экспериментальных и контрольных эксплантатов не обнаружено.

При культивировании эксплантатов ткани печени в питательной среде, содержащей адреналин (10^{-4} М) и атенолол (10^{-4} М), наблюдали такое же ингибирование роста эксплантатов, как и при введении одного адреналина. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был на $51 \pm 5\%$ ($n = 20$, $p < 0.05$) ниже контрольного значения.

Для оценки влияния адреналина на формирование трехмерной структуры в зоне роста эксплантатов ткани сердца и печени 10—12-дневных куриных эмбрионов и 1—3-дневных новорожденных крысят исследовали толщину зоны роста контрольных и экспериментальных эксплантатов. Толщина зоны роста экспериментальных эксплантатов во всех сериях экспериментов не отличалась от контрольных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что агонисты β -адренорецепторов способны модулировать сократительную функцию миокарда птиц уже с 4-го дня эмбрионального развития [15]. В то же время адренергические нервные окончания в правом желудочке птиц обнаружены только на 11-й день эмбриогенеза, а их участие в регуляции сердечного ритма зарегистрировано с 16-го дня [15]. К рождению происходит снижение чувствительности ткани сердца к катехоламинам, что связывают с развитием и созреванием адренергической иннервации сердца [24]. В онтогенезе наблюдается и изменение плотности распределения β -адренорецепторов. Исследования показывают, что у новорожденных крысят плотность β -адренорецепторов в миокарде желудочков сердца выше, чем у взрослых крыс [26]. С середины эмбрионального периода и на поздних этапах онтогенеза в печени крыс локализованы преимущественно β_2 -, а в сердце — β_1 -адренорецепторы [22].

Нами не обнаружено значительных различий в трофотропных эффектах адреналина в отношении регуляции роста эксплантатов ткани сердца животных двух

видов, находящихся на разных этапах онтогенеза. Эксперименты на культуре ткани сердца 10—12-дневных куриных эмбрионов показали, что эффективная стимулирующая концентрация для адреналина и норадреналина составляет 10^{-12} М. Индекс площади экспериментальных эксплантатов при добавлении в питательную среду адреналина был значительно выше, чем при добавлении норадреналина в той же концентрации. Ранее нами обнаружено, что норадреналин в высоких концентрациях (10^{-9} М) оказывает выраженный ингибирующий эффект (индекс площади был на 34 % ($p < 0.05$) меньше контрольного значения) [7]. Адреналин в аналогичной концентрации достоверно не влиял на рост эксплантатов ткани сердца 10—12-дневных куриных эмбрионов.

В процессе исследования трофотропных свойств адреналина и норадреналина на ткани сердца 1—3-дневных новорожденных крысят были получены сходные данные. При культивировании эксплантатов ткани сердца новорожденных крысят в питательной среде, содержащей норадреналин, эффективной стимулирующей концентрацией оказалась концентрация 10^{-11} М [7]. В случае культивирования эксплантатов в присутствии адреналина максимальный индекс площади при наличии в питательной среде исследуемого вещества был в концентрации равной 10^{-12} М. Ингибирование роста эксплантатов ткани сердца новорожденных крысят наблюдали при введении в питательную среду высоких концентраций как норадреналина [7], так и адреналина.

Ранее в аналогичных экспериментальных условиях нами показано, что при одновременном добавлении в питательную среду адреналина в стимулирующих рост эксплантатов ткани сердца концентрациях и кардиоселективного β_1 -адреноблокатора атенолола трофотропный эффект адреналина был менее выражен [8]. При этом стимулирующий эффект норадреналина атенолол устранял полностью [12]. Анализ результатов свидетельствует о том, что трофотропное действие катехоламинов реализуется преимущественно через β_1 -адренорецепторы.

Активация симпатической нервной системы и увеличение концентрации катехоламинов провоцируют развитие фиброза печени и уменьшают ее способность к регенерации. J. L. Stuiise и соавт. показали, что добавление норадреналина и адреналина к первичной культуре гепатоцитов дозозависимо стимулирует синтез ДНК через α_1 -адренорецепторы [13]. Исследования же J. A. Oben и соавт. выявили, что норадреналин активирует звездчатые клетки печени в культуре, вызывая накопление соединительной ткани и развитие фиброза. Также норадреналин вызывает уменьшение числа овальных клеток и регенерацию печени после повреждения [19].

В экспериментах *in vivo* было обнаружено, что стимуляция α -адренорецепторов мезатоном стимулирует регенерационный процесс, а активация β -адренорецепторов изадринном, напротив, угнетает регенерацию печени [1]. Исследование, проведенное с блокаторами адренорецепторов, продемонстрировало аналогичные результаты. Введение блокатора β -адренорецепторов пропранолола повышало митотический индекс клеток печени, в то время как введение α -адреноблокатора фентоламина значительно его снижало [2].

В ходе проведенного исследования нам удалось обнаружить, что в условиях органотипического культивирования действие адреналина на рост эксплантатов ткани печени 1—3-дневных новорожденных крысят носит дозозависимый характер. В то же время по отношению к регуляции роста ткани печени 10—12-дневных куриных эмбрионов такого эффекта не наблюдалось. Необходимо отметить, что адреналин ингибировал рост эксплантатов ткани печени куриных эмбрионов в более высоких концентрациях (10^{-4} М), чем новорожденных крысят (10^{-6} М), хотя эмбриональная ткань является более чувствительным объектом для исследования фармакологических веществ.

При культивировании эксплантатов ткани печени куриных эмбрионов в питательной среде, содержащей адреналин (10^{-4} М) и атенолол (10^{-4} М), не наблюдалось снятие ингибирующего эффекта адреналина. Следовательно, можно предпо-

ложить, что вышеописанный эффект адреналина не опосредован действием на β_1 -адренорецепторы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в условиях органотипического культивирования ткани различия в реакции ткани сердца на катехоламины у эволюционно различающихся животных двух видов, находящихся на разных стадиях онтогенеза, отсутствуют. Полученные экспериментальные данные подтверждают, что трофотропное действие адреналина в отношении регуляции роста эксплантатов ткани сердца в эмбриональный период онтогенеза реализуется преимущественно через β_1 -адренорецепторы. Для уточнения механизма трофотропного действия адреналина на рост ткани сердца в постнатальный период онтогенеза необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее результаты проведенной работы позволяют предположить наличие универсального механизма реализации трофотропных эффектов катехоламинов в отношении регуляции роста ткани сердца.

В отличие от ткани сердца регуляция роста ткани печени куриных эмбрионов и новорожденных крысят адреналином происходит иначе. При этом ингибирование роста ткани печени куриных эмбрионов адреналином не связано с влиянием на β_1 -адренорецепторы.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-34-00831.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Андропова Т. А. Митотическая активность регенерирующей печени крыс при стимуляции альфа- и бета-адренорецепторов. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 91(3) : 355—357. 1981.
- [2] Андропова Т. А. Влияние функционального состояния адренорецепторов на митотическую активность регенерирующей печени крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 86(6) : 737—739. 1980.
- [3] Гаврилюк Б. К., Сафронов В. Л. Органотипическое культивирование тканей. М. Наука. 1983.
- [4] Гичев Ю. П., Граудиня Ж. П. Культура ткани печени в гепатологии. Новосибирск. Наука. 1986.
- [5] Костюкевич О. И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса. Рус. мед. журн. 19(5) : 338—342. 2011.
- [6] Лопатина Е. В., Пенниййнен В. А., Зайка А. А. Исследования участия Na^+ , K^+ -АТФазы в регуляции роста эксплантатов ткани сердца в органотипической культуре. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 140(8) : 150—153. 2005.
- [7] Лопатина Е. В., Геворкова Л. А., Кулешова Э. В., Пенниййнен В. А., Цырлин В. А. Фармакологическая регуляция роста кардиомиоцитов в культуре ткани. Артериальная гипертензия. 14(4) : 369—372. 2008.
- [8] Лопатина Е. В., Кипенко А. В., Пенниййнен В. А., Пасатеевская Н. А., Цырлин В. А. Использование метода реконструкции оптических срезов для оценки трофотропных эффектов адреналина и атенолола. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 101: 1022—1031. 2015.
- [9] Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. М. Медгиз. 1969.
- [10] Пол Дж. Культура клеток и тканей. М. Медгиз. 1963.
- [11] Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. Медицина. 2005.
- [12] Цырлин В. А., Лопатина Е. В., Пенниййнен В. А. Влияние β -адреноблокаторов на рост кардиомиоцитов в культуре ткани сердца. Артериальная гипертензия. 12(3) : 248—251. 2006.
- [13] Cruise J. L., Houck K. A., Michalopoulos G. K. Induction of DNA synthesis in cultured rat hepatocytes through stimulation of alpha 1 adrenoreceptor by norepinephrine. Science. 227 (4688) : 749—751. 1985.
- [14] Hartford M. Adrenergic influence on cardiac structure. In: Adrenergic blood pressure regulation. Birkenhager W. H. (ed.). Excerpta Medica. 1985.

- [15] *Higgins D., Pappano A. J.* Developmental changes in the sensitivity of the chick embryo ventricle to beta-adrenergic agonist during adrenergic innervation. *Circ. Res.* 48(2) : 245—253. 1981.
- [16] *Laks M. M., Morady F.* Norepinephrine—the myocardial hypertrophy hormone? *Am. Heart J.* 91(5) : 674—675. 1976.
- [17] *Mallov S.* Effect of sympathomimetic drugs on protein synthesis in rat heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 187(3) : 482—494. 1973.
- [18] *Motz W., Ringsgwandl G., Straner B. E.* Regression of structural cardiovascular changes by antihypertensive therapy: effects on the heart in SHR. In: *Hypertension*. Folkow B. (ed.) Molndal. 1985.
- [19] *Oben J. A., Roskams T., Yang S., Lin H., Sinelli N., Li Z., Torbenson M., Huang J., Guarino P., Kafrouni M., Diehl A. M.* Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. *Hepatology.* 38(3) : 664—73. 2003.
- [20] *Sen S., Tarazi R. C., Bumpus F. M.* Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy. *Cardiovasc. Res.* 11(5) : 427—433. 1977.
- [21] *Simpson P.* Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J. Clin. Invest.* 72 : 732—738. 1983.
- [22] *Slotkin T. A., Lau C., Seidler F. J.* β -Adrenergic receptor overexpression in the fetal rat: distribution, receptor subtypes, and coupling to adenylate cyclase activity via G-proteins. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 129(2) : 223—234. 1994.
- [23] *Swynghedauw B.* Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol. Rev.* 79(1) : 215—262. 1999.
- [24] *Tanaka H., Kasuya Y., Saito H., Shigenobu K.* Organ culture of rat heart: maintained high sensitivity of fetal atria before innervation to norepinephrine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66(7) : 901—906. 1988.
- [25] *Wellstein A., Palm D., Belz G. G., Leopold G., Buhring K. U., Pabst J.* Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype selective adrenoreceptor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8(11) : 41—45. 1986.
- [26] *Whitsett J. A., Darovec-Beckerman C.* Developmental aspects of β -adrenergic receptors and catecholamine-sensitive adenylate cyclase in rat myocardium. *Pediatr. Res.* 15(10) : 1363—1369. 1981.

Поступила 10 VIII 2017
После доработки 30 I 2018