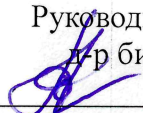


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Биологический институт
Кафедра физиологии человека и животных

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Руководитель ООП

д-р биол. наук

 Д. С. Воробьев
« 10 » июня 2020 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

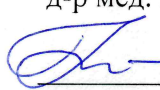
ИЗМЕНЕНИЕ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МИОКАРДА ПРИ СТРЕССЕ И РОЛЬ ЭТОГО
ПРОЦЕССА В ФОРМИРОВАНИИ СТРЕССОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА

по основной образовательной программе подготовки магистров
направление подготовки 06.04.01 - Биология

Конюхова Татьяна Александровна

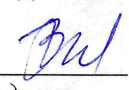
Руководитель ВКР

д-р мед. наук, вед. науч. сотр.

 Н. В. Нарыжная
подпись
« 10 » июня 2020 г.

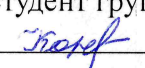
Руководитель ВКР

канд. биол. наук, доцент

 З. К. Вымятина
подпись
« 10 » июня 2020 г.

Автор работы

студент группы № 01411

 Т. А. Конюхова

РЕФЕРАТ

Общеизвестно, что стресс приводит к различным сердечно-сосудистым заболеваниям. Одним из таких негативных проявлений стресса является развитие стресс-индуцированного повреждения миокарда, т.е. возникновение кардиомиопатии. Механизмы стресс-индуцированных изменений сердечной мышцы являются предметом для дискуссий, т. к. отсутствует полное понимание какой процесс лежит в его основе. Мы считаем, что особенности реагирования сердца на воздействие симпатoadреналовой системы, т.е. адренореактивность поможет внести понимание о механизмах его возникновения. Углубление знаний в этой области поможет разработать методы защиты сердца и повысить эффективность его лечения.

ЦЕЛЬ: Установить, как изменяется реакция миокарда на воздействие симпатoadреналовой нервной системы (адренореактивность миокарда) при стрессе и какова роль этого процесса в формировании стресс-индуцированных повреждений миокарда.

Задачи:

1. Выявить изменение адренореактивности миокарда при 24-часовом иммобилизационном стрессе у крыс
2. Установить участие бета1, бета2-, бета3- субтипов адренорецепторов вегетативной нервной системы в формировании повреждения миокарда при 24-часовом иммобилизационном стрессе;
3. Определить роль снижения адренореактивности миокарда при введении симпатолитиков резерпина и гуанетидина в повреждении миокарда при 4-часовом и 24-часовом иммобилизационном стрессе.

Эксперименты выполнены на самках крыс линии Вистар. Стресс моделировали посредством иммобилизации животных на спине на протяжении 2, 4, 6, 24 часов. Контрольные группы составляли интактные животные. В группы стресс-контроля включали животных, подвергшихся

иммобилизационному стрессу в положении «на спине» в течение 2,4,6, и 24 часов. Были проведены 4 серии экспериментов:

В первой серии определяли уровень катехоламинов в крови животных, подвергшихся 2х-, 6-ти и 24-иммобилизации.

В эксперименте с определением уровня катехоламинов принимало участие четыре группы крыс, первая группа интактная, вторая подверглась иммобилизационному стрессу продолжительностью: 2 часа, третья группа - 6 часов, четвертая - 24 часа.

Во втором эксперименте участие бета 1, -2, -3-адреноблокаторов в развитии/ стрессорного повреждения определяли путем введения соответствующих. селективных адреноблокаторов: бета-1 – атенолола, бета-2 – ICI-118551 и бета3 – L748337.

Первая интактная группа, крысы второй групп подвергались стрессу 24 часа, крысам третьей группе в сочетании со стрессом вводили селективный блокатор бета-1 адренорецепторов атенолол в дозе 1,2 мг/кг внутрибрюшинно четырехкратно - за 30 мин до начала стресса, через 6, 12 и 18 ч. после начала стресса), Четвертой группе в сочетании со стрессом вводили селективный адреноблокатор бета- 2-Адренорецепторов ICI-118551 в дозе 0,3 мг/кг, внутрибрюшинно; Пятая группа соответствовала схеме: иммобилизационный стресс + селективный антагонист бета- 3-АР L-748337 в дозе 0,1 мг/кг (n=12), внутрибрюшинно Все антагонисты (кроме атенолола) бета-адренорецепторов вводились внутрибрюшинным способом двукратно - за 30 мин до начала стресса и через 12 ч после начала стресса.

В третьей серии экспериментов действия гуанетидина и гексаметония бромида на аккумуляцию пирофосфата технеция определяли путем введения симпатолитика гуанетидина и н-холинблокатора гексаметония. первая - интактная группа, вторая группа подверглась стрессу-24 часа, животным третьей групп вводили гуанетидин – в дозе 50 мг/кг. подкожно трехкратно - за 3, 2 и 1 сут. до начала стресса, четвертой группе животных блокатор-н-холинрецепторов Гексаметония бромид вводили пятикратно

внутрибрюшинным способом (30мг/кг) за 30 мин до начала, и 6, 12, 18, 24 часа после.

В четвертом эксперименте действие 4-часового и 24-часового стресса на аккумуляцию МИБГ (Метайодбензилгуанидина) определяли путем введения симпатолитика резерпина. Внутрибрюшинное введение резерпина производилось за 4 часа до введения МИБГ в дозе 4мг/кг.

Статистический анализ производился с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и хи-квадрат. Статистически значимые различия при $p < 0,05$. Количественные значения выразили как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$)

1) Результаты исследования показали, что при 2- и 6- часовом стрессе уровень катехоламинов существенно увеличивается по сравнению с группой интактных животных, а при 24-часовой иммобилизации эти показатели снижаются до контрольных значений,

1.2) Концентрации производных катехоламинов достигала максимума спустя 6 ч, а затем наблюдали постепенное снижение показателей.

Эти результаты указывают на уменьшение адренореактивности миокарда по мере увеличения продолжительности стрессового воздействия.

2) Показано, что 24-часовой стресс вызывал повышение аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата в тканях сердца, что свидетельствует о повреждении миокарда. При введении блокатора бета-1-адренорецептора атенолола уровень ^{99m}Tc -пирофосфата снижается. При введении бета-2 и бета-3-антагонистов этот эффект отсутствует. Это говорит о том, что бета-1-адренорецепторы опосредуют развитие стресс-индуцированных повреждений миокарда

3) Результаты свидетельствуют, что гуанетидин, вызывая истощение катехоламинов, приводит к снижению аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата. Однако введение гексаметония бромида (блокатора н-холинорецепторов.) подобного эффекта не оказывало. Исходя из полученных результатов, мы

предполагаем, что снижение адренореактивности миокарда оказывает защитное действие на сердце.

4) При 4-х часовом стрессе уровень МИБГ в сердце возрастает незначительно, при 24-часовой иммобилизации имеются достоверные отличия от интактной группы. Это означает, что при 4-х часовом стрессе норадреналин накапливается в кардиомиоцитах. При введении симпатолитика резерпина аккумуляция МИБГ значительно снижается, что безусловно говорит о ведущей роли гиперактивации симпатoadреналовой системы в развитии стрессорного повреждения сердца

Таким образом, адренореактивность миокарда снижается при 24-иммобилизационном стрессе у крыс. Бета-1- адренорецепторы опосредуют развитие повреждения миокарда при 24-иммобилизационном стрессе. На фоне предварительного истощения депо катехоламинов степень повреждения миокарда уменьшается,

Оглавление

Список сокращений	8
Введение	9
1. Обзор литературы	12
1.1 Понятие стресса	12
1.2 Физиология стресса	12
1.3 Адренореактивность	17
1.4 Синдром «Такоцубо»	25
1.5 Изменение кардиомиоцитов	30
1.6 МИБГ-сцинтиграфия	32
2. Материалы и методы	35
2.1 Объект исследования	35
2.2 Исследование роли бета-адренорецепторов при 24- имобилизационном стрессе в развитии стрессового повреждения миокарда	35
2.3 Исследование изменения адренореактивности миокарда при введении гуанетидина и гексаметония бромида	36
2.4 Моделирование иммобилизационного стресса.	37
2.5 Оценка повреждений сердца по аккумуляции ⁹⁹ mTc-пирофосфата в ткани миокарда	38
2.6 Исследование уровня катехоламинов у стрессированных крыс	39
2. 7 Исследование накопления норадреналина в кардиомиоцитах с помощью ¹²³ I –МИГБ	39
2.8 Использованные препараты	40
2.9 Статистический анализ	44
3. Результаты	45
3. 1 Уровень катехоламинов и их производных при различной продолжительности стресса	45
3.2 Роль бета-адренорецепторов в развитии	

стресс-индуцированных повреждениях при 24-часовом стрессе	47
3.3 Интенсивность включения ^{99}mTc на фоне введения гуанетидина и гексаметония бромида	48
3.4 Влияние 4 ч и 24ч иммобилизационного стресса на аккумуляцию ^{123}I -МИБГ у самок крыс	50
4. Обсуждение результатов	53
Заключение	56
Выводы	58
Список использованной литературы	59

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ГОПФ – (гематоксилин-основной фуксин –пикриновая кислота.)

ДМСО – диметилсульфидоксид

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛЖ – левый желудочек

МИБГ – Метайодбензилгуанидин

ОАС – общий адаптационный синдром

ОАС – общий адаптационный синдром

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ПДС – расчет поглощенной дозы

РФП – радиофармацевтический препарат

САС – симпатoadренергическая система

СИПС – стресс-индуцированная патология сердца

СМР – удельное включение

СРМ – показатель счетчика (радиоактивность образца) за 1 минуту

СТ – синдром такоцубо

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДС – этилендиаминтетрауксусная кислота

DAT – транспортёр дофамина

NET- транспортер норадреналина

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стресс считается одним из факторов развития различных заболеваний, в том числе сердечной патологии, известно его участие в сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти, ишемии. [Меерсон Ф. З., 1984]. Стресс-реакция при чрезмерных воздействиях может стать источником системных и органических повреждений [Lown B., 1980]. Сердце выполняет непрерывную работу и берет на себя основные нагрузки, и тем самым может подвергаться таким широко распространенным патологиями как ишемия, аритмии, фибрилляции и других заболеваний. Одним из таких негативных проявлений стресса является развитие стресс-индуцированной кардиомиопатии.

Люди изначально подозревали, что стресс-индуцированная патология сердца (СИПС) существует. Кэннон У. писал о феномене смерти вуду с этой точки физиологии. Он привел несколько описанных случаев смерти туземцев (вуду смерть) Состояние страха и тревоги может быть настолько интенсивным для организма, что приводит к смертельному исходу. Описанные симптомы, наблюдаемые у умерших туземцев, напоминали симптомы гиперстимуляции симпатoadреналовой системы [Р. Мэй., 2001]. Позже в 1977 году в экспериментах на свиньях было показано, что они испытывают стресс от ударов электрошоком, наносимым животным во время паралича, индуцированного сукцинилхлином. Было доказано, что соответствующие стрессоры могут вызывать гистологические изменения. Таким образом, доказали существование СИПС. В восьмидесятых годах было установлено участие стрессора в развитии сердечных патологий.

Исследования, посвященные стрессорному воздействию на сердце, подтверждают, что его повреждающее действие можно сопоставить с влиянием ишемии [Меерсон Ф.З., 1984]. Однако факторы, которые могут привести к развитию этого феномена, на сегодняшний день до конца не изучены. Механизм стресс-индуцированных изменений является предметом для дискуссий, т. к. отсутствует полное понимание какой процесс лежит в его

основе некроз, апоптоз или аутофагия. Адренореактивность поможет внести понимание о механизмах его возникновения.

Наша задача углубить и дополнить эти знания в симпатoadреналовой системе с помощью такого понятия как адренореактивность. Адренореактивность – это одно из проявлений системных реакций организма в ответ на изменение симпатoadреналовой системы (САС) [Авакян О. М., 1988]. Показатель адренореактивности является надежным прогностическим критерием оценки функционального состояния организма. Этот критерий необходим для определения резистентности организма к нагрузкам.

Впервые будет оценена роль адренореактивности миокарда при стрессе вызванного 24-часовой иммобилизацией и роль этого процесса в формировании стрессорного повреждения сердца при 24-часовой иммобилизации. Адренореактивность – способность тканей и органов изменять свои свойства и функции под воздействием адренергических факторов [Авакян А.Э.; Ткачук В.А. 2003]. Несмотря на то, что ведутся различные разработки в разных аспектах, такие как возраст, гендерные различия, органный тканевой уровень, она остается актуальной физиологической проблемой [Стрюк Р.И., Длусская И.Г., 2003; Kawabe K. et.al. 1998].

Данные дополняют известную в настоящее время информацию о механизме формирования стресс-реакции и стрессорных повреждениях. Появится новая информация о факторах, приводящих к появлению кардиомиопатии «такоцубо». Полученные данные будут полезны в области биологии и медицины, в разработке препаратов, обладающих кардиопротекторным действием.

ЦЕЛЬ:: Установить, как изменяется реакция миокарда на воздействие симпатoadреналовой нервной системы (адренореактивность) миокарда при стрессе и какова роль этого процесса в формировании стресс-индуцированных повреждений миокарда.

Задачи:

1. Выявить изменение адренореактивности миокарда при 24- часовом иммобилизационном стрессе у крыс

2. Установить участие бета1, бета2-, бета3- субтипов адренорецепторов вегетативной нервной системы в формировании повреждения миокарда при 24-часовом иммобилизационном стрессе;

3. Определить роль снижения адренореактивности миокарда при введении симпатолитиков резерпина и гуанетидина в повреждении миокарда при 4-часовом и 24-часовом иммобилизационном стрессе.

Работа выполнена на базе лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Понятие стресса

Стресс (общий адаптационный синдром, ОАС) – неспецифическая реакция организма на действие чрезмерных по силе раздражителей различной природы и интенсивности. Понятие ОАС ввел Ганс Селье в 1936 году [Селье Г., 1977; Selye H., 1976; Селье Г. 1976]. Это совокупность общих неспецифических физиологических, психологических и биохимических реакций организма в ответ на действие стрессоров – раздражителей чрезвычайной силы любой природы.

Термин «стресс» (с англ. «напряжение») в 1927 г. введен У. Кэнноном для обозначения физиологических реакций, возникающих в организме человека и животных под воздействием стимула, чрезмерного по силе. По У. Кэннону, отвечая на возникшую опасность, организм использует две стратегии борьбу или бегство («flight or fight»). Обе стратегии связаны с активацией симпатической системы, которая приводит к возрастанию частоты сердечных сокращений, артериального давления, дыхания [Николаева, Е.И. 2001].

Селье выделял два вида стресса: эустресс и дистресс.

Эустресс – защитная реакция организма на стрессор, приводящая к адаптации. Мобилизуются, активизируются внутренние резервы человека, Эустресс – кратковременный процесс без признаков повреждения органов и тканей, это состояние напряжения адаптационных резервов организма, вызванное раздражителями умеренной силы. Эустресс тренирует и укрепляет адаптационные системы организма, т. е. он необходим для поддержания высокого уровня резистентности организма.

Дистресс чаще относится к длительному стрессу, Ганс Селье выделяет дистресс как состояние повреждающее организм (дистресс – в переводе «истощение») при котором происходят мобилизация и расходование адаптационных резервов. Дистресс – патологическая реакция,

разрушительный процесс, сопровождающийся повреждением органов и тканей [Селье Г., 1977; Selye H., 1975; Селье Г. 1976], дезорганизует, ухудшает протекание психофизиологических функций состояние, вызываемое сильными и продолжительными стрессорными воздействиями. Исходом дистресса могут быть выздоровление, возникновение хронического заболевания или же смерть.

С тех пор концепция стресса не претерпела существенных изменений и широко используется [Пыцкий В.И., 2001]. Тридцать лет спустя в своей аналитической статье, опубликованной в 1977 г, Г. Селье писал, что мы до сих пор ограничены в наших знаниях о нейрогуморальных механизмах регуляции общего адаптационного синдрома [Селье Г., 1977]. Спустя 40 лет можно сказать, что Г. Селье был прав: мы всё ещё не вполне понимаем те нейрогуморальные механизмы, которые лежат в основе регуляции ответной реакции организма на чрезмерный по силе раздражитель.

1. 2 Физиология стресса

Согласно концепции Г. Селье. стресс развивается по схеме тревога-адаптация-истощения.

Работая над своими экспериментами, Ганс Селье в 1936 году обнаружил "синдром ответа на повреждение как таковое" получивший название триада увеличение и повышение активности коркового слоя надпочечников, сморщивание (инволюция) вилочковой железы (тимуса) и лимфатических желез, так называемого тимико-лимфатического аппарата, точечные кровоизлияния и кровоточащие язвочки в слизистой оболочке желудка и кишечника. Всё это дало начало концепции стресса [Николаева, Е.И., 2001].

В функциональном и морфологическом отношении ОАС имеет определенные и три хорошо известные стадии: реакция тревоги, стадия резистентности, стадия истощения.

1. Стресс начинается с реакции тревоги, во время которой сопротивление организма понижается, а затем включаются защитные

механизмы. Эта стадия длится относительно недолго (от 6 до 48 ч). Вначале отмечаются снижение артериального давления, ЧДД и ЧСС, температуры тела и тонуса скелетных мышц, гипогликемия, повышается проницаемость стенок капилляров, сгущается кровь. Затем начинается мобилизация общей резистентности организма. Состояние тревоги обеспечивается с помощью симпатoadреналовой системы. Вегетативная система запускает интенсивность обмена веществ. В кровь выбрасывается гормон надпочечников – адреналин.

2. Стадия сопротивления (резистентности, реакция адаптации), когда напряжением функционирования систем достигается приспособление организма к новым условиям; наступает через 48 ч. после действия стрессора.

Стресс, вызванный одним раздражителем, на этой стадии повышает устойчивость организма к действию любых других раздражителей.

Вторая стадия характеризуется гипертрофией коры надпочечников с устойчивым повышением секреции глюкокортикоидов. Это более длительная стадия стресса, которая имеет временной интервал от двух и более часов. Этот этап происходит с участием гипоталамуса. Все реакции направлены на адаптацию к окружающим условиям. Происходит повышение содержания глюкозы в крови, увеличение количества клеточных структур, синтезирующих энергию и так далее, т. е. происходит накопление энергии в организме. Реакция адаптации имеет два исхода: либо организм приспособливается к новым условиям и живет дальше, либо ресурсы организма постепенно утрачиваются, и, тогда начинается третья стадия истощения

3. Стадия истощения, в которой нарастает нарушение согласованности жизненных функций, является последней стадией. Это период развития стресса, когда силы организма уже не в состоянии противостоять воздействию стрессора и организм начинает постепенно погибать [Апчел, В.Я. 1999; Апчел В. Я и др., 2012]. На этой стадии резистентность к вредному фактору вновь снижается, и в организме появляются изменения, похожие на

те, что происходят при старении. Например, перенапряжение процесса возбуждения в коре головного мозга может привести к развитию запредельного торможения, которое само становится причиной различных расстройств.

После 1936 г. в результате многочисленных исследований, проводимых как в лаборатории Г. Селье, так и другими учеными, были выявлены добавочные, ранее неизвестные изменения организма в ответ на стрессовую ситуацию. Было установлено, что экстренное выделение адреналина – это лишь одна сторона острой фазы первоначальной реакции тревоги в ответ на стрессор. Для поддержания гомеостаза (стабильности организма) большое значение имеет комплексное функционирование гипоталамуса, гипофиза и коры надпочечников.

В настоящее время значительное число исследователей, занимающихся проблемой стресса, полагают, что, помимо «классического» по Селье пути гипоталамус → гипофиз → кора надпочечников, стресс-реакция протекает и по другому пути. В качестве одного из наиболее важных пусковых механизмов стресс-реакции рассматривается возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы и выделение в кровь катехоламинов, прежде всего адреналина, секретируемого мозговым слоем надпочечников. Высвобождение катехоламинов и кортикоидов мозговым слоем и корой надпочечников приводит, в свою очередь, к стимуляции или угнетению секреции гормонов следующего уровня регуляции глюкагона, инсулина, половых гормонов, тиреоидных гормонов. Таким способом в ответную реакцию организма на действие стрессора вовлекаются одновременно и лавинообразно все физиологические системы, ткани и органы, т.е. эта реакция становится общей [Апчел, В.Я. 1999; Апчел В. Я и др., 2012].

Реализация стресс- реакции происходит по следующей схеме. Стрессор индуцирует работу гипоталамуса, активизацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, образования ряда релизинг-факторов в гипоталамусе.

В результате этого начинается выделение в кровь адренокортикотропного гормона (АКТГ), который выделяется передней долей гипофиза. Под влиянием этого гормона внешняя корковая часть надпочечников начинает выделять (продуцировать) кортикоиды, что приводит к уменьшению вилочковой железы, а также ряду других изменений: атрофии лимфатических узлов, торможению воспалительных реакций, образованию сахара (т.е. получению энергии). Одновременно появляются язвы на пищеварительном тракте. Их возникновению сопутствует как повышенное количество кортикоидов в крови, так и функционирование в напряженном режиме автономной нервной системы [Панин Л. Е., 1983].

Стрессор – это физико-химический или эмоционально-психологический фактор, вызывающий как психологическое, так и физиологическое напряжение и может рассматриваться как источник тяжелой болезни.

К физиологическим проявлениям стресса относят: изменение (нестабильность) артериального давления; различные функциональные боли (головы, сердца, живота и т.д.); одышка, дисфагия, дисрекция; нарушения сна (пресомнические, интрасомнические, постсомнические расстройства) [Серебрякова Т.А., 2007].

Данные физиологические проявления стресса приводят не только к серьезным физиологическим нарушениям, но и к снижению социальной активности, эффективности профессиональной деятельности.

Группы стрессоров

- 1) средовые (физические воздействия – боль, холод, перегрев; биологические - инфекционные агенты; химические);
- 2) психоэмоциональные;
- 3) социальные.

Реакции организма на стрессор (виды резистентности) делятся на специфические и неспецифические. Специфические реакции связаны с

действием фактора, неспецифические общие при действии различных стрессоров (общий адаптационный синдром).

Защитная роль общего адаптационного синдрома заключается в формировании неспецифической резистентности организма к патогенным агентам независимо от их природы

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Повышается сосудистый тонус, увеличивается частота пульса, становится больше сердечный выброс, увеличиваются объем циркулирующей крови, артериальное давление и скорость кровотока (например, повышаются кровенаполнение сосудов мозга и линейная скорость кровотока в них), что активизирует транспорт O_2 и субстратов к тканям. Кроме того, выброс катехоламинов стимулирует секрецию почками ренина, участвующего в механизме развития артериальной гипертензии при стрессе [Новицкий В. В. , 2009].

Изменения в системе крови и иммунной системе.

При избытке глюкокортикоидов активируются эритропоэз и тромбоцитопоэз, увеличивается число нейтрофилов, моно- и лимфоцитопоэз при этом угнетаются. В крови развивается лимфопения, а также эозинопения, что приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета; подавляется фагоцитоз, снижается синтез антител, уменьшается продукция цитокинов (IFN, TNF, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов) [Новицкий В. В. , 2009].

1.3 Адренореактивность

Само понятие «реактивность» установилось в начале 20 в., когда стали известны явления анафилаксии и аллергии. Тогда начали разрабатываться проблемы реактивности. Реактивность организма – важный элемент патогенеза болезней. Патологическая реактивность характеризуется снижением адаптационных возможностей организма, именно поэтому она играет существенную роль в различных разделах патологии и является критерием для про.

Адренореактивность – свойство организма отвечать изменением жизнедеятельности на воздействия симпатической нервной системы [Авакян О. М., 1988]. Адренореактивность является важным свойством организма. Она может отражать групповые, типовые, а также индивидуальные особенности реагирования отдельных организмов.

Адренореактивность сердца – это способность реагировать на действие катехоламинов повышением частоты, силы и скорости сокращения.

Она связана с таким понятием как «резистентность», – устойчивость организма к действию различных повреждающих факторов. Реактивность обозначает общие механизмы резистентности организма, а резистентность выражает процесс реактивности как защитного, приспособительного акта [Новицкий В. В. , 2009]..

Адренореактивность отдельных органов, клеток и субклеточных структур, составляет реактивность целостного организма. В целом, адренореактивность организма определяется в первую очередь состоянием нервной, эндокринной и иммунной систем.

Для адекватного оценивания работы вегетативной системы разрабатывается множество методов. Существуют различные прямые и косвенные методы оценки активности САС, такие как измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), верификация электрокардиографических (ЭКГ) изменений, определение гликемии, электролитного состава [Логунова Л. В., 2005; Агаджанян Н.А., 2009].

Локализация адренорецепторов достаточно масштабна. В частности, эти рецепторы присутствуют (в миокарде, в стенках сосудов, гладких мышцах дыхательных путей, корковом слое почек, гипофизе и других органах).

Существуют два типа адренорецепторов - альфа- и бета-адренорецепторы. На сегодняшний день известно три подтипа, бета-

адренорецепторов: бета-1, бета-2, бета-3 и шесть подтипов альфа-адренорецепторы: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1H$ и $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$.

Адренореактивность миокарда обусловлена наличием адренорецепторов на клеточных мембранах миокарда. Все типы бета-адренорецепторов локализуются в сердце [Robinson R. B., 1996]. В миокарде также обнаружены альфа-адренорецепторы.

Ведущее место в реализации адренергических влияний на функции сердца занимают бета1-адренорецепторы, расположенные на мембранах кардиомиоцитов. Основным сигнальным путем является цАМФ-зависимый путь. При взаимодействии катехоламинов с бета1-адренорецепторами через G-белок запускается каскад: активация аденилатциклазы, образование цАМФ, активация протеинкиназы A, фосфорилирование, открытие Ca^{2+} -каналов, рост концентрации Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов во время систолы.

Усиливается чувствительность Ca^{2+} -каналов к цитоплазматическому Ca^{2+} . Активируется Ca^{2+} -насос, что приводит к быстрому снижению концентрации Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов и способствует улучшению расслабления миокарда во время диастолы [Резник А.В. и др., 2006].

При взаимодействии катехоламинов с бета-1-адренорецепторами происходит усиленный выход I_f -токов в клетках-пейсмекерах сердца, что ускоряет их медленную диастолическую деполяризацию, повышает потенциал действия [Brown H.F. et al., 1979].

При связывании катехоламинов с альфа1-адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов через G-белок осуществляется активация фосфолипазы C, образование ДАГ диацилглицерола и инозитол-3-фосфата, через которые реализуются отрицательные и положительных инотропные и хронотропные эффекты на сердце [Зиятдинова Н. И. и др., 2011; Манухин, Б.Н., 1984].

Преобладают в миокарде бета- 1-адренорецепторы, поэтому по степени выраженности положительных эффектов катехоламинов судят

преимущественно о чувствительности бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов и реактивности миокарда к адренергическим влияниям [Манухин, Б. Н., и др., 1984].

Существуют доказательства, что бета-адренорецепторы – специфический, но изменяющийся компонент клеточной мембраны. Отечественные и зарубежные учёные считают, что стимуляция рецепторов катехоламинами приводит к уменьшению их плотности на поверхности мембраны, что объясняется наличием функциональной адаптации и имеет «десенситизацию» [Стрюк Р. И., 2003].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки отмечено уменьшение адренореактивности организма и продемонстрировано её увеличение в случаях медикаментозной терапии бета-блокаторами и противоязвенными средствами [Линник С. А и др., 2007].

Имеется похожие данные у пациентов, переживших инфаркт. Так, в исследовании [Аймагамбетова, А.О. и др. 2016.] изучали адренореактивность у 81 пациента острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъёмом сегмента ST и различным клиническим течением. Результаты исследования указывают на то, что величины бета-адренореактивности при ОИМ имеют прогностическое значение. У пациентов с инфарктом миокарда в случае низкой бета-адренореактивности возрастает вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, по причине повышенной чувствительности рецепторов к катехоламинам. Таким образом, авторами обнаружена взаимосвязь бета-адренореактивности организма с особенностями клинического течения инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST [Аймагамбетова, А.О. и др. 2016.].

Активация симпатoadреналовой системы при одновременном увеличении уровня катехоламинов в крови как пусковой механизм стрессорных повреждений подтверждается многочисленными исследованиями [Меерсон Ф. З, 1984; Lown B., 1980]. Однако большая часть

этих исследований основана на морфологии миокарда у стрессированных животных.

Одна из концепций стрессового повреждения была предложена Ф. З. Меерсоном. Он предположил существование эндогенных стресс-лимитирующих систем, к ним отнес серотоническую, опиоидную, а так же стресс-реализующую (адренергическую) системы (Рис 1). Влияние стресс-лимитирующих систем на выброс эндогенных катехоламинов и на последствия этих повреждений позволяет контролировать чрезмерную адренергическую реакцию [Меерсон Ф. З., 1984].

Еще в 70-годах были предположения, что увеличение тонуса вегетативной нервной системы, в частности, симпатической системы и увеличение выброса катехоламинов приводит к повреждению адипомиоцитов и нарушению его проводящей системы. Выброс норадреналина является важным фактором при ИБС и стрессовых повреждениях.

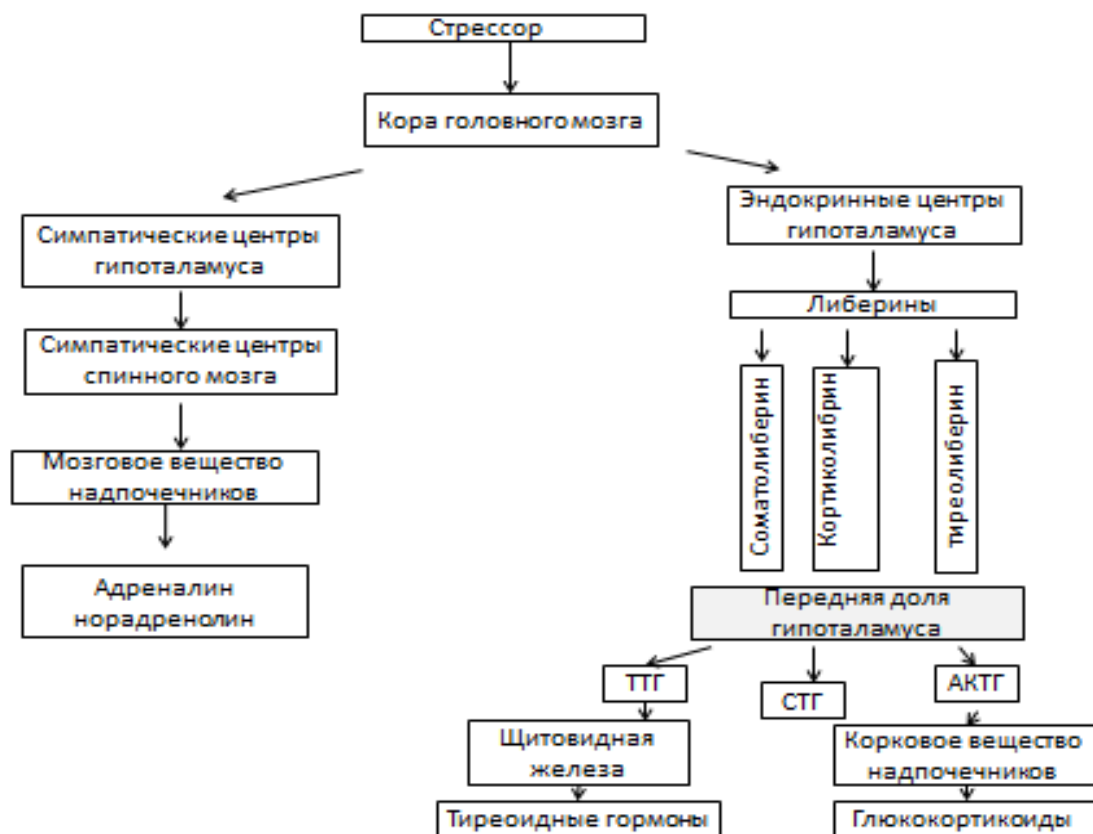


Рисунок 1 – Стресс-реализующие системы

Активация симпатической системы вызывает ряд негативных изменений миокарда, развитие сократительной дисфункции. Введение норадреналина или его аналогов экспериментальным животным приводит к фиброзным изменениям миокарда. Одновременно происходит гибель кардиомиоцитов за счет некроза и апоптоза. Это связано с их перегрузкой ионами кальция и повреждением митохондрий в результате образования свободнорадикальных форм кислорода. Симпатоадренергическая стимуляция приводит к высокой активности матриксных протеиназ, разрушающих мышечные волокна, что вызывает дилатацию полости левого желудочка. Симпатическая активация приводит к истощению запасов катехоламинов в симпатических терминалях сердца, а на клеточном уровне – к выраженным нарушениям кальциевого обмена. "утечка" кальция из саркоплазматического ретикулума и уменьшение обратного поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум во время диастолы в результате угнетения Ca^{2+} АТФазы. снижении сократительных резервов сердца

Активация симпатоадреналовой системы

Воздействие стрессора на организм формирует очаг возбуждения в коре больших полушарий головного мозга, импульсы направляются к вегетативным, а точнее симпатическим центрам гипоталамуса, а затем – к симпатическим центрам спинного мозга. Аксоны нейронов симпатической системы идут в составе симпатических волокон к клеткам мозгового вещества надпочечников, формируя на их поверхности холинэргические синапсы. Выход ацетилхолина в синаптическую щель и взаимодействие его с Н-холинорецепторами клеток мозгового вещества надпочечников стимулирует выброс адреналина. Эффекты катехоламинов: усиление сердечной деятельности, опосредованное возбуждением бета-адренорецепторов сердца; расширение сосудов сердца и мозга, опосредованное возбуждением бета-адренорецепторов; выброс эритроцитов

из депо, обусловленный сокращением капсулы селезенки, содержащей альфа-адренорецепторы; лейкоцитоз; сужение сосудов внутренних органов, вызванное возбуждением альфа-адренорецепторов; расширение бронхов, обусловленное возбуждением бета-адренорецепторов бронхов, угнетение перистальтики ЖКТ, расширение зрачка, уменьшение потоотделения.

При помощи метаболитов этих систем и их синтетических аналогов могут быть успешно предупреждены многообразные стрессорные повреждения организма – от язвенных поражений слизистой оболочки желудка до сердечной аритмии и фибрилляции сердца при инфаркте миокарда.

Катехоламины транспортируются через плазматическую мембрану с помощью транспортеров, которые принадлежат к двум большим семействам с преимущественно нейрональными или экстранейронными локациями.

Существуют данные, доказывающие, что нарушение обратного захвата норадреналина приводит к повышению адренореактивности при достаточно длительном психологическом стрессе [Esler M, et al., 2006.]. Сердечное поглощение норадреналина снижается при кардиомиопатии. Это изменение связано с уменьшением -транспортера (NET) рецептора и может быть воспроизведено в клетках внеклеточным норадреналином [Mao, W. et al. 2005.]. Нейротрансмиттер, норадреналин, инактивируется активным транспортом из синаптической щели, либо захватывается обратно адренергическими нейронами или экстранейронными клетками. В изолированном сердце крысы норадреналин может накапливаться двумя различными процессами.

Первый процесс (Uptake1) происходит при наполовину насыщенной концентрации–норадреналина ($\pm$) 0,11 мкг / мл. и продолжает работать при внешних концентрациях норадреналина до 1, мкг / мл. [Iversen L. L., 1965]. Второй процесс начинается при несколько более высоких концентрациях и становится наполовину насыщенным при 42,6 мкг / мл [Obst 0.0., 1996]. Оба эти процесса действуют также на адреналин, который

конкурирует за поглощение, когда также присутствует норадреналин. Сродство ряда симпатомиметических аминов к сайтам поглощения катехоламинов в сердце крысы определяли путем измерения потенциалов этих аминов как ингибиторов поглощения радиоактивно меченного норадреналина в изолированной перфузии орган [Springer-Verlag 1995., Babin-Ebell et al., 1995]. Было продемонстрировано поглощение (аптейк) в тканях человека. Кроме того, результаты подчеркивают важность этого поглощения, так как около 50% экзогенного норадреналина инактивируется в сердце крысы.

Экстранейрональный захват второй процесс, который работает только при высоких концентрациях перфузии норадреналина (Uptake₂). Два процесса поглощения катехоламинов имеют достаточно высокую эффективность, различные структурные особенности. а-метильные и фенольные гидроксильные группы снижают сродство для экстранейронального Uptake₂, [Burgen S. V., Iversen L. L., 1965]. У млекопитающих нейрональное поглощение катехоламинов включает транспортер дофамина (DAT) в дофаминергических нейронах и транспортер норадреналина в норадренергических нейронах (NET). Экстранейронное поглощение катехоламинов опосредуется классическим кортикостерон-чувствительным экстранейронным транспортером моноаминоксидазой. Функция транспортеров катехоламинов в составе поглощающих и метаболизирующих систем в первую очередь отвечает за инактивацию передатчика, высвобождаемого нейронами. Кроме того, нейрональные транспортеры катехоламина рециркулируют катехоламины для повторного использования, таким образом, уменьшая требования для синтеза передатчика. В более широком смысле, транспортеры катехоламинов функционируют как часть интегрированных систем, в которых синтез, высвобождение, поглощение и поглощение катехоламина происходят одновременно. Метаболизм регулируется скоординированным образом в

ответ на требования, предъявляемые к системе. Расположение так же важно для функционирования [Aurelio G. et al., 1995; Axelrod J., 1969].

Нейрональные транспортеры необходимы для быстрого прекращения сигнала в передаче нервно-эффекторного органа, тогда как экстранейрональные транспортеры более важны для ограничения распространения сигнала и для очистки катехоламинов из кровотока. Помимо их локализации на пресинаптической мембране, NET и DAT также присутствуют в нескольких экстранейронных локусах, включая синцитиотрофобласты плаценты и эндотелиальные клетки легких (NET), желудка и поджелудочной железы (DAT). Экстранейронный транспортер моноамина имеет обширное распределение в тканях, в то время как два других экстранейрональных транспортера катехоламинов (OCT1 и OCT2) в основном локализуются в печени, почках и кишечнике. Измененная функция периферических транспортеров катехоламинов может быть вовлечена в нарушения вегетативной нервной системы, застойной сердечной недостаточности и гипернорадренергической гипертензии. Периферические транспортеры катехоламина играют важную роль для клинической визуализации симпатических нервов и диагностики локализации и лечения нейроэндокринных опухолей, таких как нейробластомы, феохромоцитомы и другие заболевания [Axelrod J. 1969; Eisenhofer G., 2001].

1.4 Синдром « такоцубо »

Кардиологические эффекты при стрессе подозревали и ранее. Так, в начале сороковых годов описали повышение случаев внезапной сердечной смерти во время второй мировой войны. Так, некоторые авторы описывали такие явления как смерть вуду (Voodoo). Когда стимуляция симпатoadреналовой системы продолжается, не находя выхода в действии, – а жертва смерти вуду парализована тревогой, поскольку верит в свою неизбежную смерть и не способна к эффективному действию, – человек умирает. В экспериментах У. Кэннона с кошками, у которых была удалена

кора головного мозга и, следовательно, высшие центры не контролировали эмоциональное возбуждение, подопытные животные после нескольких часов «мнимой ярости» умирали. «Смерть при состоянии «мнимой ярости», как и при травматическом шоке после ранения, можно объяснить тем, что жизненно важным органам не хватает крови или, точнее, необходимого кислорода, из-за чего они выходят из строя» [Мэй Р., 2001]. Впервые смоделировали стресс-индуцированное повреждения сердца на свиньях в 1977 г [Miller D.G., 1977].

Интерес к СИПС возобновился после открытия его в Японии Х. Сато [Sato H. et al., 1990]. Эта болезнь свойственна и человеку. Стресс-индуцированная кардиомиопатия, также известная как кардиомиопатия такоцубо (takotsubo syndrome), был описан в 1990 г. группой японских кардиологов, которые, с помощью метода эхокардиографии, смогли выявить это заболевание. Она получила свое название от японского слова «takotsubo» – ловушки для осьминогов, в виде горшка с широким основанием и узким горлышком, поскольку при этом синдроме форма левого желудочка становится похожей на нее. Эта патология вызвала интерес в кардиологическом сообществе. Типичные симптомы – это болевые ощущения в области груди и затрудненное дыхание, что идентично симптомам острого инфаркта миокарда (ОИМ) [Connolly K. A., 2004]. Впервые описан Сато Х. [Sato H. et al., 1990] в 1990 году в Японии. Симптомы возникали после эмоционального или физического стресса, и характеризовались нарушением тонуса мышц, акинезией и гипокинезией апикальной части левого желудочка (ЛЖ), нормокинезией основания сердца. Признаки были похожи на те, которые были зафиксированы при остром инфаркте миокарда, включая внезапное начало боли в груди, связанное с выпуклым подъемом сегмента ST, умеренное увеличение креатинкиназы и уровня тропонина. Диагноз обструктивной коронарной болезни заболевания артерий может быть исключен, однако, при наличии сильно угнетенной функции левого желудочка выявлены варианты формы

дисфункции левого желудочка, спазм коронарных сосудов [Бондарев С. А. и др., 2015; Столяров В. А. и др. 2012.]. В подтверждение этого, введение раствора нитроглицерина устраняло этот эффект, что подтвердило ангиографию [Sato H. et al. 1990]. Так же известно, что симптомы синдрома такотсубо (СТ) имитируют острый коронарный синдром (ОКС) [Guerra, F., 2016]. Своевременная и точная дифференциальная диагностика ОИМ и СТ является одной из приоритетных задач кардиологии, поскольку от правильно поставленного диагноза зависит дальнейшая тактика в лечении пациента. До сих пор не найдены эффективные методы лечения, влияние бета-адреноблокаторов на лечение СТ в острой фазе остается неопределенным [Isogai T. et al, 2016].

Кардиомиопатия «такоцубо» в 2006 году стала общепризнана и широко распространена в кардиологии. Проблемой диагностики и лечения СТ занимаются многие исследователи. Однако эта патология является достаточно редкой. Распространенность стрессовой кардиомиопатии среди пациентов с симптомами миокарда инфаркт составляет 0,7-2,5%. Большую часть пациентов составляют женщины (75%) [Бондарев С. А. и др., 2015; Столяров В. А. и др., 2012]. Встречается преимущественно у женщин в постменопаузе [Carísimo E., 2017]. Провоцирующим фактором этого заболевания является сильный стресс. Опасность заключается в появлении осложнений при несвоевременном обращении к врачам. Девяносто процентов приходится на женщин, средний возраст которых составляет 58-75 лет, и только 3 % -на женщин в возрасте до 50 лет [Barbaryan A.. 2016; Spyridon K. 2010].

Термин «стрессорная кардиомиопатия» впервые предложено D. Pavin и соавт. [Pavin D., et al., 1997]. Иногда стрессорную кардиомиопатию также называют «синдромом апикального баллонирования» (“apical ballooning syndrome”) [Kuo В.Т, 2010]. Стрессорная кардиомиопатия является относительно редкой патологией и отмечается у 0.6 – 2.5 % больных с ОКС, в США каждый год фиксируется 6230 случаев пациентов с СТ [Y-Hassan S.,

et al., 2018]. Исходом заболевания СТ может быть как выздоровление, так и смерть больного, причиной которого является кардиогенный шок. Известны случаи о кардиогенном шоке у больных СТ [Wagdy K., et al., 2015]. Внутрибольничная смертность среди пациентов со стрессорной кардиомиопатией соответствует 3,5 – 12 % [Isogai T. et al. 2016].

Хотя причина возникновения стрессовой кардиомиопатии до сих пор неизвестна, чрезмерный уровень катехоламинов играет важную роль в патологии этого расстройства.

Некоторые ученые считают, что перегрузка катехоламинов приводит к существенным структурным изменениям [Singh K., et al., 2001; Леонтьева И. В. 2012; Осадчий О. Е. 2018]. Авторы связывают развитие данного состояния с повышенным окислительным стрессом и изменение Ca^{2+} - регулируя протеинов, которые могли быть критическими для контрактильной дисфункции. Активированный каскад сигнального пути клетки, PI3K–АКТ, смог защитить кардиомиоциты от гибели клеток и способствовал их быстрой регенерации у пациентов со стрессовой кардиомиопатией. [Леонтьева И. В. 2012].

В 2007 году были приняты специальные критерии диагностики такоцубо, так называемые «модифицированные критерии клиники Мейо» [Kawai S. et al., 2007], которые в настоящее время дополняются, обновляются и включают в себя несколько важных признаков

- 1) Острая боль в области груди аналогичная возникающей при стенокардии, одышка, аритмии, сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- 2) Большую часть пациентов составляют женщины пациенты с СТ чаще (90%) женщины;
- 3) Транзиторная гипокинезия, акинезия или дискинезия средних сегментов ЛЖ апикальных сегментов, все эти процессы могут как принимать участие, так и не участвовать;

4) Широкое распространение нарушений сократимости, Отёк миокарда и нарушение движений стенки сердца чаще апикальной локализации;

5) физический или эмоциональный стресс является одним из основных факторов;

6) обструкция коронарных артерий или ангиографические признаки разрыва бляшки отсутствуют;

7) выраженные изменения на ЭКГ , смещение сегмента ST подъем или опускание и/или инверсия зубца T, удлинение QTc

8) повышение уровня тропонина и креатинфосфокиназы. Соотношение NTproBNP/TnI от 1086 и более, NTproBNP/КФК-МВ соотношение от 240 и более. Подъём TnI до 4 нг/мл и КФК-МВ до 21.3 нг/мл

9) феохромоцитомы (опухоли надпочечников) или миокардит отсутствуют

10) Сердечный выброс составляет менее 40% [Гиляревский С. Р. и др., 2013].

11) Аккумуляция ^{125}I -МИБГ снижается в гипокинетических сегментах сердца в острую фазу СТ [Christensen T. E, et al., 2016; Sestini S, et al. 2017; Burgdorf C., et al., 2008].

В 2006 году кардиомиопатия такоубо была официально отнесена к группе стресс-индуцированных кардиомиопатий [Hellenic J. et al., 2010].

Поглощение меченых МИБГ в сердце неоднородно. Апикальная область сердца показывает более низкое поглощение МИБГ, чем базальная область, и правый желудочек показывает более высокое поглощение, чем левый желудочек [Matsunari I. et al. 1983]

В настоящее время доминирует гипотеза о патофизиологии ТС. Высокий уровень адреналина может вызвать изменение внутриклеточной сигнализации в желудочковых миоцитах. Более конкретно, адреналин стимулирует связанные с G-белком бета-1 аденорецепторами, которые расположены на миоцитах желудочка.

Уровни этого нейротрансмиттера преимущественно стимулируют внутриклеточный G-белок и вызывают положительный инотропный эффект. Однако при значительном повышении уровня адреналина стимуляция переходит от G-стимулирующего к соединению G-ингибитора белка, которое приводит к отрицательному инотропному эффекту. Интересно, что этот отрицательный инотропный эффект является наибольшим в апикальной области миокарда, где отношение бета2 к бета1рецепторам является самым высоким в сердце.

1.5 Изменение кардиомиоцитов при стрессе

Стрессовое повреждение приводит к структурному изменению кардиомиоцитов. Структурные нарушения затрагивают сократительные и межклеточные контакты. Так, были выявлены изменения контрактур первой и второй степени среди повреждённых кардиомиоцитов. Контрактурный тип повреждения удалось верифицировать с помощью метода окрашивания ГОПФ (гематоксилин-основной фуксин – пикриновая кислота). Доля контрактур первой степени составила около 46 процента от общего числа, чуть меньше второй степени 42 процента и 12 процентов - третьей степени. Уже на световом уровне можно обнаружить изменения, при электронно-микроскопическом исследовании также были обнаружены изменения в ультраструктуре миоцитов в виде отека миофибрилл, разрушение плазматической мембраны. Также было обнаружены существенно изменения структурных элементов межклеточного вещества, расширения меж вставочных дисков [Лишманов Ю.Б., 2003; Маслов Л.Н., и др. 1997].

Гибель мышечных клеток ("кардиотоксичный" эффект катехоламинов) может развиваться за счет стимуляции бета-адренорецепторов, приводящей к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция [Ellison G.M., 2007]. В качестве другого механизма рассматривается увеличение образования в клетке свободнорадикальных форм кислорода и повреждение митохондрий

[Remondino A., et al., 2003]. Незначительная гибель кардиомиоцитов приводит к снижению насосной функции миокарда.

На клеточном и субклеточном уровне сократительная дисфункция обусловлена нарушениями кальциевого гомеостаза. Стимуляция бета-адренорецепторов увеличивает образование цАМФ в кардиомиоците и активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует рианодинотворный рецептор (RyR2), выполняющий функцию кальций-высвобождающего канала в саркоплазматическом ретикулуме. Чрезмерная активация рианодинотворного рецептора приводит к диссоциации регуляторной субъединицы, необходимой для стабилизации кальций-высвобождающего канала в закрытом состоянии, что в итоге способствует "утечке" кальция в саркоплазму [Осадчий О. Е., 2018; Ellison G.M., 2007].

Помимо этого, в условиях хронической активации симпатической нервной системы происходит угнетение активности Ca^{2+} АТФазы, которая обеспечивает обратный транспорт кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум во время диастолы [Осадчий О. Е., 2018]. Данные изменения приводят к снижению запасов кальция в саркоплазматическом ретикулуме и, соответственно, к уменьшению его выделения при поступлении электрического импульса, инициирующего процесс сокращения миофибрил. Как следствие, повышается концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

В результате перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} происходит активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и Na^{+} - Ca^{2+} -обменных каналов, что ведет к ускорению окислительных процессов и накоплению активных форм кислорода, и в конечном итоге может привести к некрозу кардиомиоцитов и их апоптозу через активацию каспазы и снижению способности клетки к сокращению [Sisson J. C., et al. 1987; Kadzielawa K., 1962].

Также ими было показано, что не смотря на то, что гуанетидин оказывает гипотензивное действие, его ранний эффект вызывает гипертензивное действие.

При адренергической активации данные изменения становятся более выраженными по мере увеличения возраста экспериментальных животных [Wang J., 2016].

1.6 МИБГ – сцинтиграфия

Метайодбензилгуанидин (МИБГ) – это радиофармацевтический препарат (РФП), представляющий собой бензилгуанидин, меченный в мета-положении радиоактивным изотопом йода. Бензилгуанидин имеет структурное сходство с норадреналином и проникает в клетку посредством трансмембранного переносчика норадреналина. подвергается захвату симпатическими нервными терминалями [Jacobson A. F., et al., 2015].

Конкуренция за общий переносчик на фоне большого количества норадреналина (НА) ведет к нарушению процесса накопления ^{123}I -МИБГ. Это способствует клиренсу его из синаптической щели. Скорость вымывания РФП увеличивается и снижением аккумуляция индикатора в сердечной мышце на сцинтиграммах снижается.

Радиомаркировка МИБГ с ^{123}I или ^{131}I позволяет получать изображения с помощью гамма-камер. Потенциальное использование ^{131}I -МИБГ было предложено в 1980. Последние десятилетия, была разработана ^{123}I -МИБГ - сцинтиграфия для оценки сердечной адренергической функции. Полезность ^{123}I -МИБГ сцинтиграфии была продемонстрирована во многих болезнях сердца [Nakajo M., 1986; Donald Mao., Wieland, J., 1981] Также показана эффективность применения различных схем радионуклидной терапии с использованием ^{131}I -МИБГ, ^{123}I -МИБГ. [Paolo G., et al 1992; Jacobson A F., et al 2015]

После внутривенного введения максимальная концентрация препарата ^{123}I -МИБГ наблюдается в печени, сердце, слюнных железах, легких. Препарат выводится почками 40-55% – за 24 ч и 70-90% - за 96 ч, преимущественно в неизменном виде. Накопление препарата в адренергических нервных окончаниях различных органов и тканей описывают сразу двумя механизмами 1) натрий-зависимым путем, 2) путем

механической диффузии. В радионуклидной диагностике вводимые дозы настолько малы, что доминирует механизм захвата — натрий-зависимым путем. После попадания препарата в клетку его большая часть остается при нейробластомах в свободном виде в цитоплазме; при феохромоцитоме и параганглиоме препарат активно транспортируется в гранулы катехоламинов, но не метаболизируется ферментами, которые метаболизируют катехоламины. Накапливается клетками нейроэндокринных симпатомедуллярных опухолей различных локализаций.

При помощи сцинтиграфических методик возможно прогнозировать развитие сердечно-сосудистых болезней, например ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) эффективность лечения пациентов [Варламова Ю. В. и др. 2019; Мишкина А. И., и др., 2019].

В последние годы функциональную активность симпатoadреналовой системы оценивают новым нерадиолигандным биохимическим методом, основанным на определении степени чувствительности адренорецепторов к эндогенным катехоламинам [Стрюк Р.И., Длусская И.Г., 2005].

Научный и практический интерес представляет оценка прогностической роли этого показателя у больных Стратификация факторов риска у этих больных и поиск новых предикторов неблагоприятного прогноза заболевания определяет интерес исследователей к этим проблемам.

Показано, что в сердечной ткани соотношение захвата ^{125}I -МИБГ верхушки к средостению в подострую фазу СТ отличается более низкими показателями, чем при сократимости сердца после выписки пациентов и в контрольной группе (подострая фаза миокардита). Скорость вымывания ^{125}I -МИБГ из миокарда была выше у пациентов с СТ в подостром периоде по сравнению с контролем. [Marfella R, et al., 2016; Burgdorf C., et al., 2008].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография ^{123}I -МИБГ важна для локальной оценки иннервации миокарда в ТС, сцинтиграфия ^{123}I -МИБГ визуализация показала, в основном, снижение поглощения норадреналина.

В ТС сцинтиграфия ^{123}I -МИБГ обнаруживается нарушение апикальной трофики миокарда ^{123}I -МИБГ. Считается, что это вызвано увеличением адренергической стимуляции и, следовательно, увеличением уровня норадреналина. Интересно, что триггером ТСМ является высокий уровень адреналина, а не норадреналина. Нарушение поглощения ^{123}I -МИБГ можно объяснить следующим образом: норадреналин и адреналин имеют общую синаптическую щель (транспортер норадреналина и экстранейрональный переносчик моноаминов). Было показано, что поглощение норадреналина ингибируется при наличии высоких уровней адреналина. Поэтому в ТСМ уменьшение поглощения норадреналина и ^{123}I -МИБГ может быть объяснено как косвенное влияние на высокий циркулирующий уровень адреналина [Verschure Derk O. et al. 2014].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объект исследования

Исследование проводили на крысах-самках линии Wistar, массой 250-300 г.

При выполнении работы использовались рекомендации «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS №123; Страсбург, 18.03.1986 г.) и «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных».

Для представления полной картины изменения адренореактивности был проведен ряд экспериментов. измерение уровня катехоламинов при 24-часовой иммобилизации стресса; эксперименты с агонистами бета-1-адренорецепторов, исследования действия гуанетидина и гексаметония бромида на аккумуляцию пиррофосфата технеция; влияние 4 ч и 24 ч. иммобилизационного стресса на аккумуляцию ^{123}I -МИБГ у самок крыс.

2.2 Исследование участия бета-адренорецепторов в стресс-индуцированных повреждениях миокарда

В работе участвовали несколько экспериментальных групп:

Первую группу составили интактные особи (n=12).

Вторая группа подверглась иммобилизационному стрессу продолжительностью 24 часа, в положении лежа на спине (n=12).

Третьей группе после иммобилизационного стресса вводили селективный блокатор бета-1 адренорецепторов атенолол в дозе 1,2 мг/кг внутрибрюшинно четырехкратно - за 30 мин до начала стресса, через 6, 12 и

18 ч. после начала стресса (n=12). Атенолол растворяли в ДМСО (диметилсульфидоксиде), 25 мг атенолола + 0,8 мл DMSO. 0,2 мл этого р-ра + 5 мл 20% циклодекстрина – на одно введение.

Четвертой группе в сочетании с иммобилизационным стрессом вводили селективный адреноблокатор бета- 2-Адренорецепторов ICI-118551 в дозе 0,3 мг/кг (n=12), внутривентральным способом; растворяли в ДМСО

Пятая группа соответствовала схеме: иммобилизационный стресс + селективный антагонист бета- 3-АР

L-748337 в дозе 0,1 мг/кг (n=12), внутривентрально [Mori A. et al., 2010; Masutani S. et al 2013]. Препарат предварительно растворяли в ДМСО.

Все антагонисты (кроме атенолола) бета-адренорецепторов вводились внутривентральным способом двукратно - за 30 мин до начала стресса и через 12 ч после начала стресса. Атенолол вводили четырехкратно. Схема введения препарата по времени осуществлялась в 9-00 ч.; 15-00 ч.; 21-00 ч.; 03-00 ч.

Общее количество животных –60 особей.

2. 3 Исследование изменения адренореактивности миокарда при введении гуанетидина и гексаметония бромид.

Первая группа – интактные (n=12)

Вторая группа – иммобилизационный стресс 24 часа (n=12)

Третья группа состояла из крыс, подвергшихся стрессу с введением симпатолитика гуанетидина в дозе 50 мг/кг (n=12). Гуанетидин вводили подкожно трехкратно - за 3, 2 и 1 сут до начала стресса [Cass R., Spriggs T.L. 1961; Bhagat B., 1964], предварительно растворив в DMSO.

Четвертую группу составили животные после иммобилизационный стресса с введением селективного антагониста н-холинрецептора гексаметония бромид. Гексаметония бромид растворяли в ДМСО, вводили пятикратно внутривентральным (30мг/кг) (n=12).

Через 60 мин после окончания иммобилизации внутривенно вводили ⁹⁹mTc-пирофосфат (0,2 мл на 300 г веса животного).

Через 120 мин после введения ^{99}Tc -пирофосфата крыс декапитировали под общим эфирным наркозом в течение 10-15 мин, забирали кровь и извлекали внутренние органы: тимус, селезенку, надпочечники, желудок и миокард. Количественную оценку интенсивности стресс-реакции осуществили по изменению массы тимуса, надпочечников и селезенки, а также по числу и площади образовавшихся язв в слизистой желудка.

Для оценки интенсивности стресс-реакции у крыс извлекались органы: селезенка, надпочечники, тимус. Селезёнку, тимус и надпочечники после изъятия взвешивали, промывали желудок, подсчитывали количество язв желудка, а также их длину. Сердце промывали холодным физ. раствором 10 мл 0,9% физиологическим раствором NaCl ретроградно через аорту, миокард осушали, взвешивали и проводили радиометрический анализ.

Радиометрический анализ проводили через 6 часов после введения ^{99}Tc -пирофосфата.

2.4 Моделирование иммобилизационного стресса.

Иммобилизацию животных осуществляли в положении «лежа на спине» в течение 24 ч. Крысы фиксировались липкой лентой за верхние и нижние конечности, что ограничивает их движение, не причиняя вреда животным. Такая модель вызывает умеренный стресс [Лишманов Ю. Б. и др., 2015], т. к. не вызывает критичного падения уровня тиреоидных гормонов [Робу А. И., 1989; Helmreich D. L., et al., 2006]. Ранее было установлено, что такое положение приводит к ряду симптомов, называемых «триадой Селье»: инволюция тимуса, гипертрофия надпочечников, возникновение желудочных изъязвлений [Селье Г., 1975]. Подобная иммобилизация является умеренным дистрессом, поскольку не приводит к гибели особей и не выявлено снижения уровня тиреоидных гормонов [Лишманов и др., 2015]. По мнению некоторых авторов [Робу А.И., 1989; Helmreich D.L. et al., 2006], уровень тиреоидных гормонов в крови является индикатором тяжести стресса, при тяжелом дистрессе их уровень значительно падает.

2.5 Оценка повреждений сердца по аккумуляции ^{99}Tc -пирофосфата в ткани миокарда

Для количественной оценки повреждения сердца мы использовали определение степени интенсивности включения в миокард меченого радиоактивным технецием пирофосфата. Накопление ^{99}Tc -пирофосфата (^{99}Tc -ПФ) в поврежденных кардиомиоцитах широко используется для диагностики диффузного повреждения кардиомиоцитов поскольку в здоровую ткань миокарда ^{99}Tc -ПФ включается лишь в следовых количествах. Данным методом мы количественно исследовали как степень повреждения кардиомиоцитов, так и эффективность антистрессорного влияния препаратов в отношении защиты сердца [Glavin G. B. 1985; Малышев В. В., 1986].

Приготовление радиоизотопной метки ^{99}Tc -ПФ производили непосредственно перед исследованием. С этой целью использовали пертехнетат- ^{99}Tc , получаемый из стерильного молибденового генератора ^{99}Mo , и лиофилизированный пирофосфат (“Пирфотех”, компания “Изотоп”, Россия). Приготовление метки осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя.

Сразу после окончания стрессового воздействия в бедренную вену животных вводили 25 мкКи препарата ^{99}Tc -ПФ на 100 г тела. По истечении 2 часов у крыс под эфирным наркозом извлекали миокард, который непосредственно промывали через аорту холодным физиологическим раствором в количестве 1 мл, затем осушали, взвешивали и радиометрировали. Радиометрию извлеченных образцов миокарда проводили на гамма-счетчике “Гамма-1” (Россия). Параллельно измеряли радиоактивность вводимой дозы для коррекции результатов на величину физического распада радионуклида. Расчет поглощенной дозы (ПДС) проводили по формуле (А.1):

$$ПДС = \frac{СРМ}{доза} \times \frac{m_{сердца}}{m_{тела}}, \quad (A.1)$$

где СРМ - показатель счетчика (радиоактивность образца) за 1 минуту;
m сердца – масса миокарда;
m тела – масса тела животного до эвтаназии;
доза – радиоактивность вводимой одному животному дозы радиофармпрепарата.

2.6 Исследование уровня катехоламинов у стрессированных крыс

В эксперименте принимало участие четыре группы крыс, три из которых подверглась стрессу различной продолжительности.

Контролем служили интактные животные,

Во второй группе крысы подвергались иммобилизации 2 часа.

Третья группа состояла из животных, подвергшихся 6-часовому стрессу,

Четвертая – 24 часовой иммобилизации.

Сразу после окончания каждой иммобилизации был произведен забор крови для определения катехоламинов.

Общее количество животных – 36 особей

Забор крови для определения уровня гормонов осуществляли после декапитации. кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой ЭДТА. Полученную кровь центрифугировали 15 минут со скоростью 3000 об/мин. Отбирали сыворотку и определили уровень катехоламинов и их производных адреналина, норадреналина, метанефрин норметанефрина с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием наборов «2-cat elisa fast track ref ba E-6500 ldn» и «Metcombi plasma elisa re59202».

2.7 Исследование накопления норадреналина в кардиомиоцитах с помощью ¹²³I -МИГБ

В работе приняли участие несколько экспериментальных групп

1)Первая группа – интактные особи (n=18),

2) Вторая группа подверглась иммобилизационному стрессу на 4 часа (n=10),

3) Третья группа подвергалась стрессу в течение 24-х часов (n=10),

4) Четвертой группе вводили резерпин после 4-х часового стресса (n=8).

5) Пятая группа по схеме стресс 24 часа + резерпин (n=8)

Общее количество животных – 54 особей

Внутрибрюшинное введение резерпина производилось за 4 часа до введения РФП в дозе 4 мг/кг. Резерпин растворяли в DMSO.

После введения проводили радиометрический анализ.

В исследование была включен радиометрический анализ миокарда с ^{123}I -МИБГ. Сцинтиграфические исследования были выполнены с помощью гамма-камеры. Для оценки нарушений симпатической иннервации миокарда использовали внутривенную инъекцию ^{123}I -МИБГ. Запись сцинтиграмм проводили после внутривенного введения ^{123}I -МИБГ.

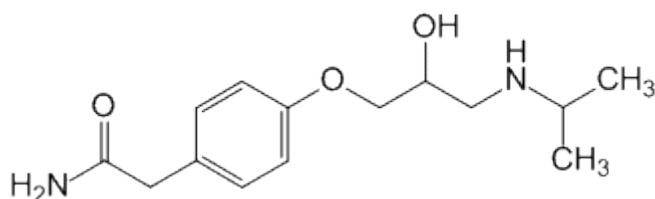
Для количественной оценки ПСГ определяли значения накопления ^{123}I -МИБГ по данным ПСГ вычисляли индекс вымывания ^{123}I -МИБГ (washout rate (WR), %) по формуле $\text{WR} = (\text{H/Me} - \text{H/Md}) \cdot 100/\text{H/Me}$ [12], где H/Me – коэффициент «сердце/средостение» на раннем исследовании; H/Md – коэффициент «сердце/средостение».

2. 8. Используемые препараты

Для исследования адренореактивности и роли вегетативной нервной системы в формировании стрессовых повреждений сердца применяли адrenoблокаторы и симпатолитики адrenoрецепторов.

Бета-блокаторы

Атенолол



Атенолол – препарат селективно блокирующий β_1 -адренорецепторы, не обладающий мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. Тормозит центральную симпатическую импульсацию, уменьшает чувствительность периферических тканей к катехоламинам, ингибирует секрецию ренина, оказывает антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое действие. Снижает ЧСС, уменьшает сердечный выброс, сАД и дАД, Уменьшает потребность миокарда в кислороде, Подавляет автоматизм синусного узла, удлиняет рефрактерный период, замедляет проведение по АВ узлу. Увеличивает выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда (понижает частоту желудочковых аритмий и приступов стенокардии).

ICI-118551 широко используется в исследованиях, оказывает блокирующее действие на бета-2-адренергические рецепторы, при растворении в физиологическом растворе соединение пересекает гематоэнцефалический барьер. Общие системные дозы, используемые в исследованиях на грызунах, составляют 0,5 или 1 мг/кг. При комнатной температуре в физиологическом растворе ICI 118551 растворим.

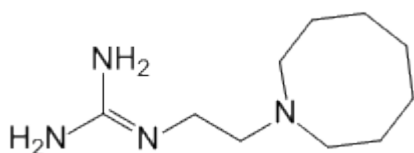
Препарат снижает накопление цАМФ, ICI 118551 приводит к отрицательному инотропному эффекту. Блокатор (0,2 мг/кг) вводится в яремную вену, уменьшает систолическое давление в легочном контуре у мышей, но не системное артериальное давление [Kwolk G. et al., 2005].

L 748337 селективный антагонист бета 3адренергических рецепторов, Эффективно ингибирует агонист-стимулированный липолиз в адипоцитах, а также агонист индуцированное расслабление гладких мышц.

L-748337 (в дозе 50 мкг/кг, внутривенно),вызывает вазоконстрикцию сосудов сетчатки глаза. Стимуляция бета- 3-АР вызывает вазодилатацию артериол сетчатки in vivo и вазодилататорные реакции [Mori A. et al., 2010].

Препараты-симпатолитики

Гуанетидин

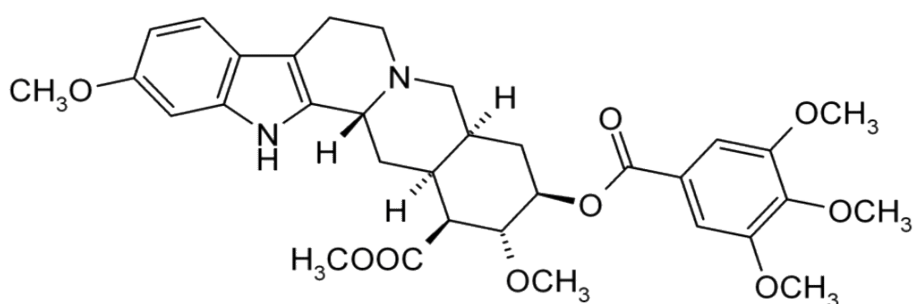


Обладает симпатолитическими свойствами, оказывает гипотензивное действие. Уменьшает количество выделяемого медиатора, ослабляет и прекращает передачу нервного возбуждения симпатической системы. Обладает кратковременным ганглиоблокирующим и небольшим бета2-адреностимулирующим и местноанестезирующим гипотензивным действием. Вызывает снижение систолического и диастолического АД, снижает сократимость миокарда, проводимость и ЧСС.

Гуанетидин отличается от резерпина механизмом симпатолитического действия. действует периферически, способен связываться с системами транспорта норадреналина и его предшественника дофамина, Норадреналин вытесняется из систем обратного нейронального захвата, вместо норадреналина захватывается окончаниями симпатических волокон. В цитоплазме нервных окончаний он проникает внутрь везикул и вытесняет из них норадреналин, который разрушается МАО. В везикулах гуанетидин препятствует синтезу норадреналина из дофамина. Кроме того, гуанетидин угнетает выделение норадреналина из нервных окончаний.

В результате происходит резкое снижение (истощение) запасов норадреналина. Это приводит к уменьшению влияния симпатической иннервации на сердце и сосуды и расширения сосудов и уменьшения сердечного выброса. Препарат действует длительно.

Резерпин



Симпатолитический препарат с гипотензивным, нейролептическим действием. Действие обусловлено накоплением препарата в мембране везикул, что тормозит вход дофамина и норадреналина в нее. Снижение уровня дофамина в везикулах прекращает синтез норадреналина - везикулы истощаются: цитоплазматическая фракция дофамина и норадреналина разрушается моноаминоксидазой. Вызывает стойкое снижение АД в пресинаптических окончаниях постганглионарных волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы, стимулирует высвобождение из везикул норадреналина с одновременным нарушением его транспорта, что быстро истощает запасы [Campos H. A.; Shideman F. E., 1962].

Оказывает аналогичное действие в нейронах головного мозга, способствуя снижению содержания в них дофамина, серотонина и других нейромедиаторов и обуславливая развитие нейролептического эффекта.

Гексаметония бромид



Препарат с ганглиоблокирующим действием, блокирует н-холинорецепторы (никотиновые холинорецепторы) вегетативных ганглиев, угнетая передачу возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов, каротидных клубочков и хромоаффинной ткани надпочечников. Уменьшает поступление вазоконстрикторных импульсов к сосудам, выделение адренергических веществ надпочечниками, ослабляет рефлекторные прессорные реакции. Вызывает понижение тонуса артериол и вен, ОПСС и АД.

2.9 Статистический анализ

Для оценки повреждения сердца регистрировали интенсивность включения в миокард РФП. Статистический анализ результатов производили с помощью компьютерных программ STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel 2007, используя непараметрические критерии Манна-Уитни и хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Количественные значения выразили как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

ВЫВОДЫ

Изъято в соответствии с п. 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. / О. М. Авакян // М.: Медицина, –1988. –256 с.
2. Авакян А. Э. Структурная и функциональная организация систем передачи сигнала через рецепторы, сопряженные с G-белками / А.Э. Авакян, В.А. Ткачук // Росс. физиол. журнал. – 2003. - Т. 89, № 2. – С. 219-239.
3. Агаджанян Н.А. Стресс. Адаптация. Репродуктивная система / Н.А. Агаджанян, Д.И. Рыжаков, Т.Е. Потемина, И.В. Радыш. // Н. Новгород: Изд-во Нижегородской ГМА, – 2009. – 296 с
4. Аймагамбетова, А.О. Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента / А.О. Аймагамбетова [и др.] // Наука и здравоохранение – 2016 – № 5 – С. 131-141
5. Апчел В. Я. Исторические аспекты изучения проблемы стресса / В.Я. Апчел, [и др.]//– 2012 – № 4(40) – С. 255-260
6. Апчел В. Я. Стресс и стрессоустойчивость человека / В.Я. Апчел, В.Н. Цыган. – СПб. ВМА. – 1999. – 86 с.
7. Бондарев С. А. Кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального стресса самостоятельное заболевание или проявление иной патологии сердца? / С. А. Бондарев, В. С. Василенко, Н. В. Ефимов // Современные проблемы науки и образования.– 2015.– № 1 – С. 139-145.
8. Варламова Ю. В. Прогностическое значение результатов сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином при обследовании больных, направляемых на интервенционное лечение фибрилляции предсердий./ Ю. В. Варламова, Ю. Б. Лишманов, И. В. Кистенева // Вестник рентгенологии и радиологии. –2019; –№100(5): – С. 247-253.

9. Гиляревский С. Р. Кардиомиопатия такоубо. Подходы к диагностике и лечению. / С. Р. Гиляревский // – М. МЕДпресс-информ, . – 2013. – 184 с.
10. Зиятдинова, Н. И. Селективная блокада α_1 -адренорецепторов вызывает противоположные изменения хронотропии сердца крыс разного возраста / Н.И. Зиятдинова, А.Л. Зефилов, Т.Л. Зефилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 2011. - Т.152, №7. - С.22-24.
11. Леонтьева И. В. Кардиомиопатия «такотсубо»/ И. В Леонтьева., Белозеров Ю.М. // Российский вестник перитологии и педиатрии – 2012 – № 3, – С. 28-32
12. Линник С. А. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на вариабельность ритма сердца и адренореактивность у больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.А. Линник, Е. Н. Наурбиева, Е.П. Пономарева // Кардиология. — 2007. — № 4. — С. 41-44.
13. Лишманов Ю. Б. Опиодергическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации / Ю. Б. Лишманов, Н. В Нарыжная, Л. Н. Маслов. – Томск Изд-во «Красное знамя», – 2003.– 234 с.
14. Лишманов Ю.Б. Стресс- и инфаркт-лимитирующий эффекты раннего гипоксического preconditionирования. Росс. физиол. журн. . Ю.Б. Лишманов [и др.], – 2015; – Т. 101, № (9) – С. 1013-1021.
15. Логунова Л. В. Оценка активности симпатoadреналовой системы у больных с некоторыми эндокринопатиями и при токсических воздействиях в эксперименте / Л. В. Логунова [и др.] // Научные труды I съезда физиологов СНГ. – Сочи, 2005. – Т. 2. – С. 109
16. Малышев В. В. Накопление ^{99m}Tc -пирофосфата и структурные изменения в сердечной мышце при фармакологической коррекции

- стрессорных повреждений сердца / В. В. Малышев, Л. И. Трещук, Е. Г. Харитончик // Архив патологии. – 1986. – N 6. – С.20-23.
17. Манухин Б. Н. Адренорецепторы эффекторной клетки - локальные регуляторы интенсивности адренергической реакции / Б.Н. Манухин // Физиолог. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1984. – Т.70, № 5. – С.609-617.я
18. Маслов Л.Н.. Механизмы устойчивости сердца к стресс-индуцированным повреждениям. / Маслов Л.Н., [и др.] // Росс физиол. жур. – 1997; – N 83(3) – С. 41-48
19. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон // М. Медицина, –1984. –269 с.
20. Меерсон Ф. З. Стресс-лимитирующие системы организма и предупреждение фибрилляции сердца / Ф. З. Меерсон М. Г. Пшенникова, Е. В. Шабунина // Вестник АМН СССР – 1987 – № 6 – С. 47-54
21. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица // М.: Издательство «Медпрактика» – 1996 –778 с.
22. Мишкина А. И. Возможности сцинтиграфии сердца с ¹²³I-МИБГ и радионуклидной равновесной вентрикулографии / А.И. Мишкина, [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2019; . – №34(2); – С. 63-70
23. Мэй Р. Смысл тревоги / Р. Мэй // Пер. М.И.Завалова и А.Ю.Сибуриной Независимая фирма “Класс”, 2001.—384 с.
24. Николаева Е. И. Психофизиология. Психологическая физиология с основами физиологической психологии Учебник для студентов биологических, психологических, медицинских факультетов университетов / Е. И. Николаева. – Новосибирск Лада, . – 2001. –94с.

25. Новицкий В. В. Патофизиология. / В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг, О.И. Уразова - 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа – 2009. –Т. 1. – 848 с.
- 26.Осадчий О. Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности / О. Е. Осадчий // Кубанский научный медицинский вестник –2018—№25(1) - С. 180-188
- 27.Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса / Л. Е. Панин. – Новосибирск, Наука Сиб. отд-ние, – 1983. – 23 с.
28. Пыцкий В.И. Общие реакции организма на повреждение. Глава 3.2.1. Общий адаптационный синдром (стресс). “Патофизиология” /Под редакцией члена-корреспондента РАМН, В.В. Новицкого и академика РАМН Е.Д. Гольдберга. Пыцкий В.И. . – Томск, Изд-во Томского гос. ун-та, – 2001 – Т. 2. . – С. 90-93.
- 29.Резник, А.В. Ионные каналы и токи в кардиомиоцитах / А.В. Резник, В.В. Федоров, Л.В. Розенштраух // Кардиология. - 2006. - №. 2. - С. 4-18.
- 30.Робу А. И. Стресс и гипоталамические гормоны / А. И. Робу. – Кишенёв Штиница, . –1989.– 220 с.
- 31.Серебрякова Т.А. Психология стресса Учебное пособие. Т.А. Серебрякова – Н. Новгород ВГИПУ, – 2007. – 143 с.
- 32.Селье Г., Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году / Г. Селье // Новое о гормонах и механизме их действия – Киев: Наукова думка –1977 – С. 27-53
- 33.Столяров В. А. Случай стресс-индуцированной кардиомиопатии / В. А. Столяров [и др.] // Бюллетень сибирской медицины – 2012. – № 1– С. 15-170
- 34.Стрюк Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р.И. Стрюк, И. Г. Длусская – М., – 2003. – 160 с.

35. Abrams W. A. Adrenergic mechanisms in the treatment of essential hypertension / W. A. Abrams // Amer. J. – Cardiol. 1986 – Vol. 12 , N.5 – P. 711-720
36. Aurelio G. Sodium dependent norepinephrine induced currents in transporter transfected HEK-293 cells blocked by cocaine and antidepressants / Aurelio G. [et al.] // The Journal of Experimental Biology . – (1995) . – N. 198, – P. 2197–2212
37. Axelrod J. The Uptake, Storage, Release and Metabolism of Noradrenaline in Sympathetic Nerves . / J. Axelrod, I. J. Kopin // . References – 1969– P. 31-32
38. Babin-Ebell I Extraneuronal uptake of noradrenaline in human tissue (uptake₂) / I. Babin-Ebell and M. Gliese // Heart Vessels. – 1995 – N. 10– P. 151-153
39. Bacaner M. B. Quantitative comparison of bretylium with other antifibrillatory drugs / M. B. Bacaner // Amer. J. Cardiol – 1968 – Vol. 21. P. 54-512
40. Barbaryan A. An Emotional Stress as a Trigger for Reverse Takotsubo Cardiomyopathy / Barbaryan A. // A Case Report and Literature Review – 2016; – N 17 – P. 137-142
41. Bhagat, B.: Effect of reserpine on cardiac catecholamines. / B Bhagat. // Life Sci. Histochemie – 1964. – N. 4 – P. 43–47
42. Bhagat. B. Moderation of the effects of guanethidine on cardiac catecholamines by various agents. / B Bhagat. // J Pharmacol Chemother. . – 1964 . – N. 22: . – P. 238-45.
43. Brown, H.F. How does adrenaline accelerate the heart? / H.F. Brown, D. DiFrancesco, S.J. Noble // Nature. - 1979. - V.280. - P.235-236.
44. Burgdorf C. Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Takotsubo cardiomyopathy), Focus on malignancies. / Burgdorf C, [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2008; – N .10(10) – P.1015–1019

45. Burgen S. V. The inhibition of noradrenaline uptake by sympathomimetic amines in the rat isolated heart/ S. V. Burgen Iversen L. L.// Brit. J. Pharmacol. – 1965 – N. 25. – P. 34-49.
46. Caldwell J. H. Evidence for Pre- to Postsynaptic Mismatch of the Cardiac Sympathetic Nervous System in Ischemic Congestive Heart Failure / J. H. Caldwell // J Nucl Med – 2008; – N. 49 – P.234–241
47. Campos A., Pergamo P., Res S., Printe I., D. G. T. B. Britain [4. tables, 2. figs. 4 refs. Subcellular distribution of catecholamine in the dog heart effects of reserpine and norepinephrine administration / Campos H. A., Shideman F. E // J. Neuropharmacol. 1962, 1, 13-22. 1962]
48. Carísimo E. Takotsubo cardiomyopathy The mind-body continuum / E. Carísimo, N. Fantacone, D. Fadel // Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. – 2017. . – Vol. 27 – N 132 – P. 112-116.
49. Cass R. Tissue amine levels and sympathetic blockade after guanethidine and bretylium./ R. Cass SPRIGGS TL // Br J Pharmacol Chemother. – 1961. –;N. 17 . –:P. 442-50.
50. Christensen T. E. 123I-MIBG scintigraphy in the subacute state of takotsubo cardiomyopathy. /T. E Christensen [et al.] // JACC Cardiovasc. Imaging – 2016; – N 9(8) – P.982–990.
51. Christensen, T. E. The clinical value of cardiac sympathetic imaging in heart failure / T. E. Christensen, A Kjaer P Hasbak // Clin Physiol Funct Imaging – 2014–N. 34, – P.178–182
52. Communal C. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. / C. Communal [et al.] // Circulation – 1998–N 98(13) – P. 1329–1334
53. Connelly K. A. Stress, myocardial infarction and the «tako-tsubo» phenomenon. / K. A Connelly, A. I. MacIsaac, V. M. Jelinek .// Heart.– 2004. – Vol.90 –P. 52.
54. Corley K. C. Myocardial dysfunction and pathology associated with environmental stress in squirrel monkey effect of vagotomy and

- propranolol. / Corley K. C. [et al.] // Psychophysiology – 1979 – N16(6) – P. 554–560.
- 55.DeGrado T. R Uptake mechanisms of meta- [123I]iodobenzylguanidine in isolated rat heart. / T. R, DeGrado , M. R. Zalutsky, G. Vaidyanathan – Nucl. Med. Biol. – 1995 – Vol. 22 – N.(1): – P. 1–12.
- 56.Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines / G. Eisenhofer// Pharmacology & Therapeutics– 2001– N.91 –P. 35– 62
- 57.Esler M. The neuronal noradrenaline transporter, anxiety and cardiovascular disease / M Esler [et al.] // Journal of Psychopharmacology Supplement – 2006 – N.20(4) –P. 60–66
- 58.Fernández-Pérez G. C. Takotsubo Cardiomyopathy Assessment With Cardiac MRI / G. C. Fernández-Pérez et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2010. –Vol.195, – N2 – P. 139-145.
- 59.Fitzgibbons T. P. Activation of Inflammatory and Pro-Thrombotic Pathways in Acute Stress Cardiomyopathy. / T. P. Fitzgibbons [et al.] // Front. Cardiovasc. Med.– 2017. –V. 4 N.3–P.40-49.
- 60.Glavin G. B. Effects of morphine and naloxone on restraint-stress ulcers in rats // Pharmacology. –1985. –Vol.31, – N1 – P.57-60.
- 61.Glowniak J. V. Evaluation of Metaiodobenzylguanidine Uptake by the Norepinephrine, Dopamine and Serotonin Transporters / Jerry V. Glowniak, [et al.] // J Nuci Med – 1993; – N. 34: – P.1140-1146
- 62.Guerra F ,The ECG in the differential diagnosis between takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome F Guerra, Irene Giannini & Alessandro Capucci
- 63.Guilloteau D, Comparison of МИБГ and monoamines uptake mechanisms Pharmacological animal and blood platelets studies. / D Guilloteau [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. – 1988; – N. 14(7–8) – P. 341–344.

64. Häggendal J. Effect of propranolol on myocardial cell necroses and blood levels of catecholamines in pigs subjected to stress / J. Häggendal J. [et al.] // Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh). – 1982 – N 50(1) – P. 58–66.
65. Helmreich D. L. Peripheral triiodothyronine (T(3)) levels during escapable and inescapable footshock / D. L. Helmreich, [et al.] // Physiol Behav. – 2006. – Vol. 3, – N 87(1) – P. 114–119.
66. Heubach J. F. Cardiotonic and cardiodepressant effects through overexpressed human β 2-adrenoceptors in murine heart, regional differences and functional role of β 1-adrenoceptors. / J. F. Heubach [et al.] // Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 2003 – N. 367(4) – P. 380–390.
67. Heubach J. F, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine Activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human β 2-Adrenoceptors Overexpressed in Mouse Heart. Mol. Pharmacol. – 2004 . – N65(5) – P. 1313–1322.
68. Ishikura F. Acute effects of beta-blocker with intrinsic sympathomimetic activity on stress-induced cardiac dysfunction in rats. / F. Ishikura, Takano Y, Ueyama T. // J. Cardiol. – 2012 – N. 60(6) – P. 470–474.
69. Isogai T. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. / T. Isogai [et al.] // Heart. – 2016 . – N. 102(13), – P. 1029–35
70. Ito K. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{123}I -BMIPP, ^{123}I -MIBG and ^{99m}Tc -PYP myocardial SPECT. / Ito K, [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 2005 – N. 19(6) – P. 435–445.
71. Iversen L. L. The uptake of catecholamines at high perfusion concentrations in the rat isolated heart it: a novel catechol amine uptake process / L. L Iversen // Brit. J. Pharmacol. – 1965 . – N. 25, – P. 18–33.

72. Jacobson A F. Impact of medications on МИБГ uptake, with specific attention to the heart: / A F. Jacobson, Mark I. Travin, // Journal of Nuclear Cardiology– 2015 – Vol. 22, –P.980-993
73. Kadzielawa K. Mechanism of action of guanethidine / K. Kadzielawa // Brit. J. Pharmacol. – 1962 . – N. 19, – P. 74-84.
74. Kato K. Takotsubo syndrome, aetiology, presentation and treatment. / Kato K. [et al.] Heart . – 2017– N .103(18) – P. 1461–1469
75. Kawabe, K. Quantification and distribution of alfa1-adrenoceptor subtype in human prostate / K. Kawabe, K. Nasu, N. Moriyama // British J. Urology. –1998. –V.81. – P. 48-50
76. Kawai S. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy / S. Kawai, A. Kitabatake, H. Tomoike // Circ. J. – 2007. Vol.71, N 6 – P. 990-992.
77. Kuo B. T. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy / B. T. Kuo, R. Choubey , G. M. Novaro // Gend. Med. –2010; . – N.7(1) – P.71–77.
78. Kuroda R, Immobilization stress with α 2-adrenergic stimulation induces regional and transient reduction of cardiac contraction through G(i) coupling in rats. / R. Kuroda [et al.] // Int. Heart J. – 2015 – N .56(5), –P. 537–543.
79. Lown B. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death / B. Lown , R. DeSilva, P. Reich // Amer. J. Psychiatr. – 1980 – Vol. 137– N. 11 – P. 1325-1335
80. Mao, W. Norepinephrine induces endoplasmic reticulum stress and downregulation of norepinephrine transporter density in PC12 cells via oxidative stress / W Mao, [et al.] // – Am J Physiol Heart Circ Physiol– 2005. – N. 288: – P. 2381–2389,
81. Marfella R. Effects of α -lipoic acid therapy on sympathetic heart innervation in patients with previous experience of transient takotsubo

- cardiomyopathy. / Marfella R, [et al.] // J. Cardiol. 2016 – N. 67(2) – P.153–161.
- 82.Masutani S. β 3-Adrenergic receptor antagonist improves exercise performance in pacing-induced heart failure / Masutani [et al.]// Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2013. – Vol. 305, N6 – P.923-930.
 - 83.Matsunari I Regional uptake of iodine-125-metaiodobenzylguanidine in the rat heart / I Matsunari 1[et al.] // Eur J Nucl Med – 1993– N 20: – P.1104-1107.
 - 84.Miller D.G. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats / D.G. Miller, S. Mallov // Pharm. Biochem. Behav. – 1977 – Vol. 7, № 2. – P. 139–145.
 - 85.Morel O. Importance of Inflammation and Neurohumoral Activation in Takotsubo Cardiomyopathy. / O. Morel [et al.] // J. Card. Fail. – 2009; – N 15(3)– P. 206–213.
 - 86.Mori A. Pharmacological evidence for the presence of functional beta(3)-adrenoceptors in rat retinal blood vessels. / Mori A. [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2010.– Vol.382:– P.119–26.
 - 87.Nakajo S, Iodine- 131 Metaiodobenzylguanidine Intra- and Extravesicular Accumulation in the Rat Heart / Nakajo S, [et al.] // Nucl Med –1986– N. 27: – P.84-89,
 - 88.Nef, H. M. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy Hamm nature reviews | cardiology / Nef, H. M. [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – N.7, – 2010 – P.187–193
 - 89.Obst O. O. Characterization of catecholamine uptakez in isolated cardiac myocytes / O.O. Obst, H. Rose and H. Kammermeier// Molecular and Cellular Biochemistry – 1996. – N 163/164: – P.181-183,
 - 90.Paolo G. 7-Interferon Increases Metaiodobenzylguanidine Incorporation and Retention in Human Neuroblastoma Cells1 Paolo G// Cancer research – 1992, –N. 15. – P. 4960-4964

91. Paur H. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner, A new model of takotsubo cardiomyopathy./ H. Paur, [et al.] // Circulation –2012; – N .126(6) –P. 697–706.
92. Pavin D. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. / D. Pavin, H. Le Breton, C. Daubert // Heart – 1997 – N.78(5) – P. 509–511.
93. Pérez Benítez S. E. Cardiogenic shock induced by Takotsubo cardiomyopathy in early postoperative adrenalectomy period. / S. E. Pérez Benítez [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. –2019 – N.66(5), – P.288–291
94. Remondino A., Beta- adrenergic receptor stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway./ A/ Remondino// Circ Res. – 2003; – 92(2): – P. 136-138.
95. Robinson, R.B. Autonomic receptor-effector coupling during postnatal development / R.B. Robinson // Cardiovasc. Res. –1996. – V.31. - P. 68-76.
96. Sachdeva J. Functional and histological assessment of an experimental model of takotsubo's cardiomyopathy. / J. Sachdeva, W. Dai, R. A. Kloner [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2014; –N.3(3), – P. 1-14
97. Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In Clinical aspect of myocardial injury from ischemia to heart failure./ H. Sato [et al.] // Japanese. Tokyo Kagakuyourosha – 1990 – P. 56-64.
98. Selye H. Further thoughts on "stress without distress". / H .Selye // Med. Times. –1976; –104(11) – P. 124-144.
99. Selye H. Stress and distress. / H . Selye // Compr. Ther. – 1975; – N. 1(8) – P. 9-13.

100. Sestini S, The natural history of takotsubo syndrome, a two-year follow-up study with myocardial sympathetic and perfusion G-SPECT imaging. / S, Sestini [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging –2017; – N .44(2) – P. 267–283.
101. Shao Y. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. / Y. Shao [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013; –N .168(3) –P.1943–1950
102. Shella A. Effect of labetalol on the accumulation and release of noradrenaline in rat ventricle / Shella A. Doggrell D.M. Paton// European Journal of Pharmacology, –N. 51 – 1978 –P. 303—307
103. Shouda, S. Effects of Extrinsically Elevated Plasma Norepinephrine Concentration on Myocardial 1231M1BGKinetics in Rats / S. Shouda, [et al.] // J NucIMed –1999; –N.40: –P. 2088-2093
104. Sisson J. C. Metaiodobenzylguanidine as an Index of the Adrenergic Nervous System Integrity and Function / J. C. Sisson, [et al.] // The Journal of Nuclear Medicine – 1987 – N. 28 – P. 1620-1624
105. Song B. G., The impact of stressor patterns on clinical features in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: experiences of two tertiary cardiovascular centers. / B. G. Song [et al] // Clin. Cardiol. –2012; –N. 35(11); –P. 6-13.
106. Spyridon K. Takotsubo Cardiomyopathy The “Broken Heart” Syndrome / K. Spyridon // Hellenic J. Cardiol. – 2010 – Vol. 51. – P. 451–457
107. Stiermaier T. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. /T. Stiermaier [et al.] // Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care –2016; –, N.5(6)– P.489–496
108. Stiermaier T. Prevalence and Clinical Significance of Life-Threatening Arrhythmias in Takotsubo / T. Stiermaier // Cardiomyopathy

- journal of the American college of cardioogy.– 2015 – Vol 65. – N 19. – P. 2148 -2155.
109. Sun T. Prevalence of diastolic function and clinical impact on long-term outcome in takotsubo cardiomyopathy./ T. Sun [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017 – N.244, –P.7–12.
 110. Takano Y. Azelnidipine, unique calcium channel blocker could prevent stress-induced cardiac dysfunction like $\alpha\beta$ blocker./ Y. Takano, T Ueyama, F. Ishikura. // J. Cardiol. – 2012 – N 60(1) – P.18–22.
 111. Verschure, Derk O. Tako-tsubo cardiomyopathy: How to understand possible pathophysiological mechanism and the role of ^{123}I -MIBG imaging / O. Verschure,. Derk[et al.] // Journal of Nuclear Cardiology – 2014; – N 21(4): – P.730-738
 112. Wagdy K. Takotsubo cardiomyopathy: A potentially serious trap (Data from the International Takotsubo Cardiomyopathy Registry). / K. Wagdy, M. Elmaghawry // Glob. Cardiol. Sci. Pract. – 2015; – N.(4) – P.2015-2055.
 113. Wang J., Exacerbated cardiac fibrosis induced by β -adrenergic activation in old mice due to decreased AMPK activity / J. Wang [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2016; – 43(11): – P. 1029-1037
 114. Wieland Donald M, Myocardial Imaging with a Radioiodinated Norepinephrine Storage Analog Donald M.Wieland, / J. Nucl. Med // – 1981– 22: – P. 22-31
 115. Wittstein IS. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress./ I. S. Wittstein , D. R.Thiemann , J.A.C. Lima , K. L.Baughman // N. Engl. J. Med. – 2005–N.352(6) . –P.539–548.
 116. Y-Hassan S, Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. /Y-Hassan S, P. Tornvall // Clin. Auton. Res. – 2018; – N.28(1)– P. 53–65.

Отчет о проверке на заимствования №1



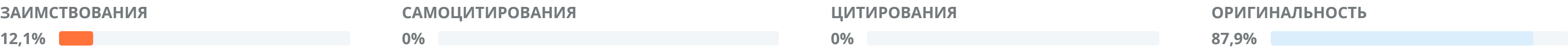
Автор: tatyana.konyukhova.95@mail.ru / ID: 5373872
Проверяющий: (tatyana.konyukhova.95@mail.ru / ID: 5373872)
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»- <http://users.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 31
Начало загрузки: 16.06.2020 05:30:19
Длительность загрузки: 00:00:02
Имя исходного файла: Конюхова ВКР
Магистерская диссертация.pdf
Название документа: Конюхова ВКР
Магистерская диссертация
Размер текста: 1 кБ
Символов в тексте: 107526
Слов в тексте: 12724
Число предложений: 1600

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)
Начало проверки: 16.06.2020 05:30:22
Длительность проверки: 00:00:06
Комментарии: не указано
Модули поиска: Модуль поиска Интернет



Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.

Самоцитирования — доля фрагментов текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа, по отношению к общему объему документа.

Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.

Заимствования, самоцитирования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	1,72%	1,72%	Учебник подготовлен коллективом ав...	http://pismoref.ru	04 Мар 2016	Модуль поиска Интернет	11	11
[02]	0%	1,72%	Учебник подготовлен коллективом ав...	http://samzan.ru	06 Янв 2017	Модуль поиска Интернет	0	11
[03]	0%	1,72%	Навигация	http://vmede.org	25 Фев 2019	Модуль поиска Интернет	0	11

Еще источников: 17
Еще заимствований: 10,36%

Руководителю ООП магистратуры
по направлению 06.04.01 – Биология, ТГУ
доктору биол. наук Д. С. Воробьеву
студентки 2 курса Т. А. Конюховой

СЛУЖЕБНАЯ ЗАПИСКА

Прошу разрешить размещение текста моей выпускной квалификационной работы магистра «Изменение адренореактивности миокарда при стрессе и роль этого процесса в формировании стрессового повреждения сердца», выполненной на базе лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ (научные руководители - канд. биол. наук, доцент З. К. Вымятина; д-р мед. наук Н. В. Нарыжная), в Электронной библиотеке (репозитории) ТГУ с изъятием следующих разделов, поскольку они содержат сведения, представляющие интеллектуальную собственность кафедры, лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ «3. Результаты», «4. Обсуждение», «Заключение», «Выводы».

09.06.2020 г.

Конюхова Т. А. Конюхова

**ДИРЕКТОР БИ
Воробьев Д.С.**