

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
Լ.Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՇԻՐԻՆՅԱՆ ՄԱՐԻՆԵ ԷԴԳԱՐԻ

**ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԲԱՐՈՈՒՅԵՊՏՈՐԱՅԻՆ ՌԵՖԼԵՔՍԸ ՈՐՊԵՍ
ՎԵԳԵՏԱՏՐՈՂ ԴԵՂԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԹԻՐԱԽ և
ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԱՎՈՐՄԱՆ ՕՐՅԵԿՏ**

Գ.00.09 – «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»
մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2022

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. Л.А. ОРБЕЛИ

ШИРИНЯН МАРИНЭ ЭДГАРОВНА

**АРТЕРИАЛЬНЫЙ БАРОРЕЦЕПТОРНЫЙ РЕФЛЕКС КАК МИШЕНЬ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЕГЕТОТРОПНЫХ СРЕДСТВ И
КАК ОБЪЕКТ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 - “Физиология человека и животных”

ЕРЕВАН – 2022

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվ. Ֆիզիոլոգիայի
ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝

Կենսաբ. գիտ. դոկտոր,
պրոֆեսոր Վ.Հ. Սարգսյան

Պաշտոնական
ընդդիմախոսներ՝

Կենսաբ. գիտ. դոկտոր,
պրոֆեսոր Զ.Ս. Սարգսյան
Կենսաբ. գիտ. թեկնածու
Է.Ա. Ավետիսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2022թ. սեպտեմբերի 22-ին
ժամը «13⁰⁰» ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում,
Ֆիզիոլոգիայի 023 մասնագիտական խորհրդի նիստում
(ՀՀ, 0028, ք. Երևան, Օրբելի եղբ. 22):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան
Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և <http://www.physiol.sci.am> կայքում:
Ատենախոսության սեղմագիրն առաքվել է 2022 թ. օգոստոսի 5-ին

023 մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.



Ն.Է. Թադևոսյան

Тема диссертации утверждена в Институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА

Научный руководитель:

доктор биол. наук, проф. В.А.Саргсян

Официальные оппоненты:

доктор биол. наук, проф. Дж.С. Саргсян
канд. биол. наук Э.А. Аветисян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 22 сентября 2022 г. в 13⁰⁰ на заседании
специализированного совета 023 по физиологии, в Институте физиологии им. Л.А.Орбели
НАН РА (РА, 0028, г. Ереван, ул. Бр. Орбели 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. Л.А.Орбели
НАН РА и на сайте <http://www.physiol.sci.am>.

Автореферат разослан 5 августа 2022 г.

Ученый секретарь
специализированного совета 023
кандидат биологических наук



Н.Э. Тадевосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Болезни системы кровообращения (БСК) лидируют среди хронических неинфекционных заболеваний и, согласно данным ВОЗ, являются самой распространенной причиной смерти (51,3%) и инвалидизации населения всего мира (*Forouzanfar M.H. et al., 2017; Улітнішчыў Т. і пірґз., 2021*). Ведущим фактором риска БСК и связанных с ними последствий (гипертонический криз, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и др.) является артериальная гипертензия (АГ), характеризующаяся длительным повышенным уровнем артериального давления (АД) и сопровождаемая гиперактивностью симпатической нервной системы (СНС) (*Чазова И.Е. и др., 2011; Williams B. et al., 2018*). Собрана большая доказательная база, показывающая, что снижением АД можно существенно уменьшить процент БСК и смертность. (*Zhou B. et al., 2017*). Разработка и применение вегетотропных препаратов, приводящих к снижению АД путем нивелирования эффектов гиперактивности СНС или ее уменьшения, являются приоритетным направлением при лечении БСК (*Williams B. et al., 2018*).

Одной из основных причин развития АГ считают нарушения находящихся в высших отделах ЦНС регуляторных механизмов функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС), недостаточность функции которых приводит к дисбалансу вегетативного контроля. ССС часто в сторону увеличения симпатической активности и, как следствие, повышению АД (*Franklin S.S. et al., 2017; Аветисян Э.А. и соав., 2018*). Среди множества механизмов регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза особое внимание уделяется основному механизму нейрогенной регуляции АД – артериальному барорецепторному рефлексу (АБР) и его роли в этиологии и патогенезе АГ (*Kavada T. et al., 2019; Parati G., et al., 2019; Заболоцких И.Б. и соав., 2020; Yamasaki F. et al., 2021*). Снижение функции, или чувствительности, АБР приводит к усилению активности симпатического влияния на ССС, увеличению вариабельности АД и прогрессированию АГ (*Цырлин В.А. и соав., 2005; Черток В.М. и соав., 2014; Mohrman D.E. et al., 2018*).

Применение антигипертензивных препаратов в определенных случаях способствует восстановлению АБР за счет снижения АД и повышения чувствительности барорецепторов (*Цырлин В.А. и соав., 2013; Емельянов И.В. и соав., 2014*). С другой стороны, вегетотропные средства могут изменять (снижать) функцию АБР из-за их возможного влияния на различные звенья АБР, поскольку при нивелировании эффектов гиперактивности СНС точками приложения препаратов данной группы преимущественно являются (прямо или опосредованно) механизмы регуляции симпатической (и адреналовой) активности, в том числе адренорецепторы (АР) сердца и кровеносных сосудов (*Ионов М.В. и соав., 2018; Заболотских И.Б. и соав., 2020*). Определение чувствительности АБР (ЧБР) входит в число необходимых задач по доклиническому изучению антигипертензивной активности фармакологических веществ (*Миронов А.Н., 2012*).

Причинно-следственная взаимосвязь между недостаточностью функции АБР и развитием АГ не до конца выяснена (*Шляхто Е.В. и др., 2011; Цырлин В.А. и соав., 2013*). Полученные за последние десятилетия данные убедительно свидетельствуют об участии АБР не только в краткосрочной, но и в долгосрочной регуляции АД, о связи между формированием АГ и недостаточностью функции АБР (*Ионов М.В. и соав., 2018*), имеются исследования о влиянии наследственного и гендерного факторов на степень ЧБР (*Lambert E.A. et al., 2004; Кузнецова О.В. и соав., 2008*). Собранные данные, бесспорно, свидетельствуют об определенной степени участия АБР в формировании АГ. Это дает основание учитывать ЧБР как фактор риска при ранней диагностике АГ и рассматривать данный параметр в качестве предиктора в математических моделях прогнозирования и диагностики АГ и БСК (*Molkov Y., 2014; Sun D. et al., 2017; Parati G. et al., 2019*).

Имеющиеся экспериментальные и клинические наблюдений определяют АБР как многофакторную систему (*Fernandez de Canete J. et al., 2014; Sun D. et al., 2017*), для исследования которой широко применяются методы математического моделирования,

позволяющие исследовать сложные динамические процессы методом *in silico* (Molkov Y. , 2014). На сегодняшний день предложено множество математических моделей АБР, которые описывают систему АБР различными математическими методами (Маркелов О.А., 2015). Однако одна из существенных проблем как математических моделей АБР, так и прогностических и исследовательских моделей БСК, заключается в их малой применимости в клинической практике и научно-исследовательской области, что в случае с моделями АБР часто связывают со сложностью применяемого математического аппарата (Мюррей Дж., 2010). Для решения этой проблемы в настоящее время активно используется практика описания физиологических процессов с помощью методов дискретной математики, которые в отличие от применяемых ранее дифференциальных и других методов аналитической математики легче воспринимаются пользователями и в определенных случаях точнее передают характер протекания описываемых процессов («переключательный» характер регуляторных систем). Разработка математических моделей АБР различными численными методами, в том числе с помощью теории алгебры логики, представляет существенный интерес при создании и совершенствовании компьютерных программ медицинской диагностики, исследования и прогнозирования БСК (Мюррей Дж., 2010; Molkov Y., 2014; Маркелов О.А., 2015).

Цель исследования. Оценка влияния на чувствительность артериального барорецепторного рефлекса синтезированных в ИТОХ им. А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН РА оригинальных вегетотропных средств и разработка базового модуля математической модели артериального барорефлекса с использованием методов алгебры логики.

Задачи исследования

1. Определить степень изменения гипертензивного и кардиохронотропного ответов при тестировании АБР на фоне воздействующих на разные звенья рефлекторной дуги барорефлекса вегетотропных средств (ганглера, бедитина, фобуфола), разработанных в ИТОХ им. А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН РА.
2. Определить ЧБР на фоне выбранных вегетотропных препаратов.
3. Разработать математическую модель равновесного состояния системы с обратной отрицательной связью с применением дискретной математики (теории автоматов).
4. Применить полученную автоматную модель системы с обратной отрицательной связью к системе артериального барорефлекса.
5. На основе имеющихся экспериментальных данных разработать модуль (математический метод) прогнозирования чувствительности артериального барорефлекса на фоне вегетотропных препаратов в случае искажения или отсутствия количественной оценки кардиохронотропного ответа при Оксфордском тесте.

Научная новизна

1. Впервые дана оценка чувствительности барорефлекса на фоне синтезированных в ИТОХ оригинальных вегетотропных препаратов: N-холинолитика Ганглера, периферического α_2 -адреноблокатора (АБ) Бедитина, неселективного β -АБ с ВСА Фобуфола.
2. Впервые разработан и применен математический метод прогнозирования чувствительности депрессорного барорефлекса (на фоне Фобуфола) при отсутствии количественной оценки рефлекторной брадикардии. Метод является дополнением к Оксфордскому тесту и позволяет оценить ЧБР по гипертензивному ответу на вазоконстриктор. Использование метода также дает возможность прогнозирования мембраностабилизирующего свойства β -АБ.
3. Впервые применена теория автоматов в моделировании артериального барорецепторного рефлекса. Разработанная двухконтурная модель артериального

барорефлекса на системном уровне (на макроуровне) учитывает качественные изменения в системе барорефлексии.

4. Высказаны предположения:

- о роли каротидного гломуса в улучшении депрессорной функции барорефлекса на фоне Ганглера и в механизме его гипотензивного действия.
- снижение депрессорной функции АБР после введения Бедитина может быть связано с его влиянием на пресинаптическую ауторегуляцию выделения норадреналина (НА).
- об избирательном антагонизме Бедитина к В- и С-подтипам α_2 -адренорецепторов (АР) и распределении селективности препарата к подтипами α_2 -АР следующим образом: $\alpha_2B-AP > \alpha_2C-AP >> \alpha_2A-AP$.
- об особенностях Бедитина не изменять (не увеличивать) выделение НА из симпатических нервных окончаний при нормо- и гиперактивности симпатической нервной системы и увеличивать выделение НА при симпатической недостаточности.
- рассматривать Фобуфол как селективный β -АБ с ВСА с вазодилатирующим свойством из-за более выраженной ВСА препарата к $\beta_2-AP > \beta_1-AP$ и более выраженном антагонизме к $\beta_1-AP > \beta_2-AP$.
- отсутствие у Фобуфола антиаритмического (хинидиноподобного) действия и его слабое влияние на ионные каналы в кардиомиоцитах синоатриального узла (САУ) может стать причиной отсутствия (несущественного) влияния препарата на глубину рефлекторной брадикардии, вызванной введением вазоконстриктора.

Научно-практическая значимость

Факт улучшения депрессорной функции АБР после введения Ганглера может расширить область его применения в клинической практике и быть использован для рекомендаций включения Ганглера в терапию больных с нарушениями функции АБР.

Приведенные аргументы в пользу высокой селективности Бедитина к В подтипу α_2 -АР могут выделить его как фармакологического анализатора при выявлении подтип-селективных α_2 -АР соединений и использовать Бедитин при изучении роли подтипов α_2 -АР в физиологических процессах.

Полученные данные относительно характера влияния Фобуфола на депрессорную функцию АБР наряду с приведенным в работе обобщением выявленных ранее свойств препарата дают основание рассматривать Фобуфол как перспективного селективного β -АБ с ВСА с вазодилатирующим свойством.

Полученные показатели ЧБР на фоне Ганглера, Бедитина и Фобуфола и характер их влияния на механизм АБР подтверждают имеющиеся представления о свойствах этих препаратов и указывают на наличие у них новых, ранее не выявленных особенностей, что служит убедительным доводом для расширения исследовательских работ по изучению вышеуказанных вегетотропных средств.

Разработанная автоматная модель равновесного состояния АБР может явиться основным модулем математической модели прогнозирования дисфункций АБР, быть включенной в уже существующие модели прогнозирования АГ и БСК, служить универсальной моделью для регуляторных механизмов с отрицательной обратной связью.

Предложенный математический метод оценки ЧБР при отсутствии количественной оценки рефлекторной брадикардии позволит прогнозировать ЧБР по гипертензивному ответу на вазоконстриктор в случае искажения или отсутствия данных кардиохронотропного ответа и значительно облегчит процесс определения ЧБР без применения технически более трудоемких методов. Данный метод может рассматриваться как один из модулей предложенной автоматной модели АБР и/или входить в состав математических моделей прогнозирования АГ и БСК.

Применение вышеуказанного метода оценки ЧБР позволит прогнозировать определенные свойства (как например, изменение эффектов вагусных влияний в САУ)

вегетотропных препаратов и усовершенствовать методы скрининга, в частности, на наличие у β -АБ мембраностабилизирующего свойства.

Результаты проведенных исследований при оценке ЧБР на фоне использованных вегетотропных средств: ганглерона, бедитина, фобуфола, пропранолола, идазоксана – могут составить основу базы данных математической модели прогнозирования дисфункций АБР.

Предложенная математическая модель АБР предполагает проведение экспериментов методом *in silico*, что является одним из перспективных методов научного исследования, и позволит значительно уменьшить количество экспериментов методом *in vivo*.

Проведение научно-исследовательских работ относительно влияния вегетотропных средств на функционирование АБР, усовершенствование методов оценки ЧБР, наряду с созданием математических моделей АБР, входящих в медицинские программы прогнозирования и диагностики сердечно-сосудистых патологий, способствуют популяризации мероприятий по оценке ЧБР как важного фактора риска развития БСК, связанных с вегетативным дисбалансом, и включения мониторинга данного параметра в число необходимых задач по профилактике АГ и БСК.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины-2000» (Минск, 2000), на II Съезде российского научного общества фармакологов «Фундаментальные проблемы фармакологии» (Москва, 2003), на международной конференции «ISNS. Stress and Behavior» (Ереван, 2013), на международном симпозиуме Общества нейробиологов «SfN Global Connectome. A Virtual Event» (Вашингтон, 2021), на ежегодном всероссийском конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2020, 2022). Результаты докладывались на семинарах кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины и кафедры математической теории интеллектуальных систем механико-математического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, на заседаниях ученого совета Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА и Института физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста и иллюстрирована 38 таблицами и 43 рисунками. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав с результатами экспериментов и разработок с их обсуждением, заключения и выводов. Список цитируемой литературы включает 319 отечественных и иностранных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на 75 белых беспородных крысах обоих полов с массой 220-270г., содержащихся в обычных условиях вивария. Для проведения экспериментальной части исследования использовались следующие фармакологически активные вещества: ганглерон, бедитин, фобуфол (ИТОХ им. А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН, Армения), пропранолола гидрохлорид (Sigma, USA), идазоксана гидрохлорид (RX-781094) (Sigma, USA), нембутал (Pentobarbital sodium salt, произв. Serva, Германия), фенилэфрина гидрохлорид (Sigma, USA).

Метод определения чувствительности барорефлекса (Оксфордский тест)

Для оценки влияния отобранных вегетотропных средств на ЧБР был выбран фармакологический метод (Smith, 1969) определения ЧБР (Оксфордский тест).

Наркотизированным крысам (пентобарбитал натрия, 40 мг/кг, в/б) проводили катетеризацию бедренной артерии и вены. Введение выбранных фармакологических препаратов и вазоактивного вещества – фенилэфрина гидрохлорид (ФЭ) вводили через

двухканальный бедренный катетер, который промывался гепаринизированным физиологическим раствором (50 ед/куб.см). АД измеряли через артериальный катетер («прямой» метод), ЧСС регистрировалась с помощью ЭКГ, расположение ЭКГ-электродов соответствовало II стандартному отведению.

Сначала через венозный катетер вводили исследуемый препарат (для контрольной группы физ.р-р, 1мл.), далее через 10 минут – вазоконстриктор ФЭ. Регистрация АД и ЧСС проводилась не менее 30" до (фоновые значения) и после введения препаратов и ФЭ. Подбор дозы ФЭ 15 мкг/кг был осуществлен таким образом, чтобы изменения значения АД (ΔAD_t) на максимуме гипертензивной реакции были не менее 20 мм.рт.ст. и не более 40 мм.рт.ст. (Миронов А.Н., 2012). Дозы остальных фармакологических препаратов были выбраны согласно данным экспериментальных работ по доклиническим исследованиям (Миджоян А.Л., 1959; Нораян О.С., 1980; Мирзоян С.А., 2000; Ширинян Э.А., 2013).

Чувствительность АБР оценивалась с помощью регрессионного анализа. В качестве независимой переменной принималось среднее артериальное давление (далее АД), в качестве зависимой переменной – ЧСС. Величина ЧБР определялась как значение углового коэффициента линейной регрессии зависимости ЧСС от АД.

Метод оценки чувствительности депрессорного АБР по отклонению АД при недоступности данных о рефлекторных изменениях ЧСС

Одним из ограничений Оксфордского теста является количественная оценка только рефлекторных изменений ЧСС как показателя вагусной реакции в ответ на подъем АД (Миронов А.Н., 2012). Учитывая, что СНС и пара-СНС находятся в реципрокном отношении друг к другу, видится возможным оценивать вагусный ответ через посредство гипертензивной реакции на ФЭ.

Метод предложен для определения ЧБР при потере или искажении данных о рефлекторных изменениях ЧСС, в частности, на фоне β -АБ, нивелирующих вагусную брадикардию, которая возникает в ответ на введение ФЭ при Оксфордском тесте. Для этого с помощью регрессионного анализа определялась зависимость значения ΔAD_t на максимуме брадикардии от величины ЧБР у тех экспериментальных групп, у которых ЧБР были определены стандартными методами ($ЧБР = \Delta ЧСС_{\max} / \Delta AD_t$ или же регрессионным анализом зависимости ЧСС от АД), со статистически значимыми значениями ЧБР и высоким коэффициентом корреляции. Далее в полученное уравнение регрессии вместо ΔAD_t подставлялось значение ΔAD_t на 10" ($t=10,3 \pm 3$ "), полученное на фоне требуемого препарата, и вычислялась ЧБР (рис. 1).

Метод является дополнением к Оксфордскому тесту и позволяет обойти одно из его ограничений – определение ЧБР по количественной оценке только рефлекторных изменений ЧСС. Согласно предложенному методу, ΔAD_t на 10" при Оксфордском тесте и величина ЧБР имеют высокую корреляцию: чем меньше ЧБР, тем больше ΔAD_t на 10".

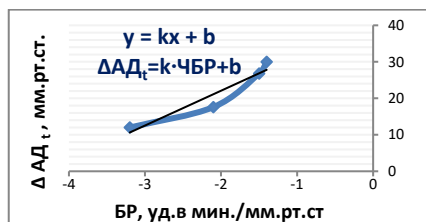


Рисунок. 1. Регрессионный анализ зависимости ΔAD_t от ЧБР у опытных групп

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ GraphPad Prism 3.03, MS Excel 2013. При проверке статистической гипотезы о равенстве средних использовался однофакторный параметрический дисперсионный анализ ANOVA, при множественном сравнении выборочных средних применялись методы Тьюки-Крамера (Tukey-Kramer test) и Ньюмана-Кейсли (Newman-Keuls method), тест Bonferroni – при множественном сравнении небольшого количества групп ($n=3$), тест Даннета (Dunnet test) при множественном сравнении групп с разным объемом выборок, при сравнении двух групп – непарный и парный тест Стьюдента (Unpaired and Paired Student's t-test), при сравнении выборки с известным значением медианы – непараметрический статистический критерий Уилкоксона (Wilcoxon), для определения взаимосвязи между величинами использовалась модель линейной регрессии (Гланц С., 1998). При сравнении выборочных средних использовалась стандартная ошибка среднего $\text{Mean} \pm \text{SEM}$, при описании выборки – стандартное отклонение $\text{Mean} \pm \text{SD}$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние ганглера на чувствительность депрессорной функции АБР

Введение N-холинолитика ганглера в дозе 3 мг/кг ($n=6$) по указанной методике привело по сравнению с контрольной группой ($n=5$) к достоверному ($p<0,05$) снижению на $-4.66 \pm 0,22\%$ гипертензивного ответа на ФЭ на 15" тестирования (рис.2-а) и к смещению времени достижения максимума брадикардии к 10" (рис.2-б). За счет изменений АД ($\Delta\text{АД}$) и ЧСС ($\Delta\text{ЧСС}$) наблюдалась тенденция к уменьшению общего гипертензивного и кардиохронотропного ответов, которые были рассчитаны с помощью площадей под кривыми (ППК), полученными в течение 30" с начала введения ФЭ (рис.2-в). Регрессионный анализ показал достоверное увеличение ЧБР (рис.2-г, табл.1) на фоне ганглера ($-3,2 \pm 0,4$ уд/мин/мм.рт.ст.) относительно контрольной группы ($-2,1 \pm 0,1$ уд/мин/мм.рт.ст.).

Общеизвестно, что ганглиоблокаторы угнетают регуляторное влияние автономной нервной системы на сердечно-сосудистую деятельность. Ингибированием N_N -холинорецепторов в симпатических и парасимпатических ганглиях, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и каротидного гломуса опосредовано, в частности, снижение функции барорефлекса ганглиоблокаторами (Морган-мл. Дж.Э. и соав., 2018). Одним из вероятных объяснений сохранности депрессорного АБР на фоне ганглера может стать способность препарата не оказывать (в дозе до 3мг/кг) существенного влияния на ЧСС (Авакян О.М., 1959) и неодинаково блокировать передачу возбуждения в симпатических и парасимпатических ганглиях. В ранее проведенных работах (Акопян Н.Е., 1959; Алексанян Р.А., 1973) было выявлено его двухфазное действие: в первую фазу (первые 10 минут) ганглером угнетается передача нервных импульсов, как в симпатических, так и в парасимпатических ганглиях, во вторую фазу (60-90 минут) сохраняется только его блокирующее действие в парасимпатических преганглионарных волокнах. В связи с этим естественно предположить, что симпатическая иннервация кровеносных сосудов восстанавливается уже через 10 минут после введения ганглера и к моменту проведения тестирования АБР обеспечивает адекватный сосудистый ответ на вазоконстриктор. Кратковременность блокады в симпатических ганглиях и невлиание ганглера (в дозе до 3мг/кг) на ЧСС может стать возможным объяснением сохранности депрессорного АБР.

Улучшение функции депрессорного АБР ганглером может быть связано с антиангинальным (Алексанян Р.А., 1990) и противоаритмическим (Авакян О.М., 1959) свойствами препарата, также определенный вклад может вносить его влияние на сосудодвигательный центр (СДЦ) и дыхательный центр за счет угнетающего воздействия

(прямого и опосредованного) на N-холинорецепторы каротидного гломуса (Акопян Н.Е.,1959; Valenti V.E. et al, 2011). Вероятно, механизм гипотензивного действия ганглерона, который не был до конца установлен (Акопян Н.Е., 1959), связан, в частности, с повышением ЧБР при депрессорном АБР.

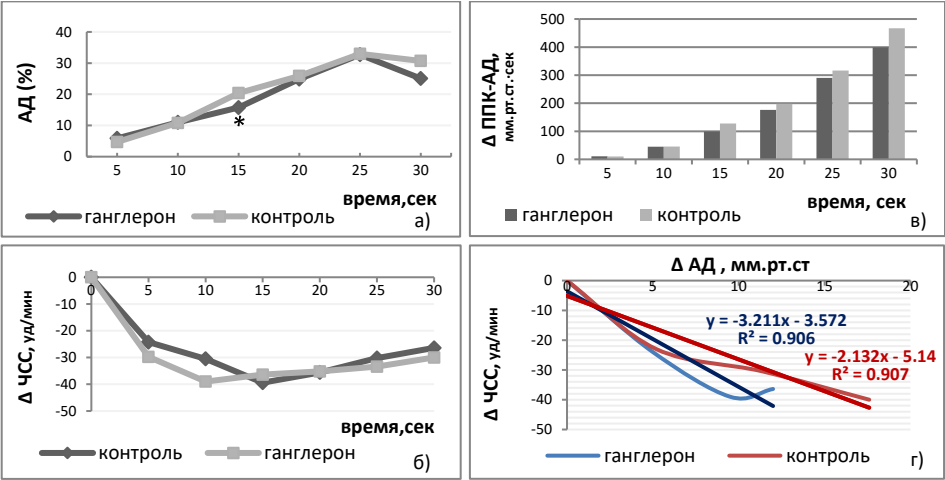


Рисунок. 2. Влияние ганглерона 3мг/кг на а) гипертензивную (АД, %) и б) хронотропную (ΔЧСС, уд/мин) реакции после введения фенилэфрина, в) на общий гипертензивный ответ (ΔППК-АД, мм.рт.ст.-с) и г) на значение ЧБР. * - $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнение ЧБР между контрольной и опытной (ганглерон 3мг/кг) группами.

Comparison	Low CI	Difference	Upper CI	Rsqr	Significance	P
Контроль (-2.1 ± 0.1)						
Ганглерон (-3.2 ± 0.4)	-2.217	1.114 ± 0.478	-0.0109	0.4040	yes	0.0482

Влияние бидитина и идазоксана на чувствительность депрессорной функции АБР

Введение высокоселективного периферического α₂-АБ бидитина в дозе 3 (n=6) и 15 мг/кг (n=5) увеличивает гипертензивный ответ на ФЭ в интервале [0''÷15''], в дозе 15 мг/кг увеличение достоверно (17,8±0,1% на 10'') относительно контрольной группы (n=6). Препарат не оказывает достоверного влияния на глубину брадикардии, между дозами достоверные различия регистрировались на 5'' (рис.3-а,б). Идазоксан (n=5) в дозе 1 мг/кг снижает гипертензивную реакцию на ФЭ. На фоне идазоксана в дозе 1 мг/кг ΔАД_{max} (16,4 ± 1,5 мм.рт.ст.) < 20 мм.рт.ст.; ΔЧСС_{max} статистически не отличалась от нуля (рис.3-а,б).

Регрессионный анализ зависимости ΔЧСС от ΔАД показал достоверное уменьшение ЧБР на фоне бидитина в дозе 3 мг/кг (-1,55±0,12 уд/мин/мм.рт.ст.) и в дозе 15 мг/кг (-1,4±0,13 уд/мин/мм.рт.ст.) относительно контрольной группы (рис.3-в, табл.2). На фоне идазоксана 1 мг/кг при увеличении дозы ФЭ до 25 мкг/кг ЧБР=-0,6 ±0,2 уд/мин/мм.рт.ст.

Известно, что α-АБ угнетают барорефлекс, в частности, ввиду блокады постсинаптических α₁-АР (снижает чувствительность сосудистого русла к симпатической модуляции), пресинаптических α₂-АР (в адренергических окончаниях увеличивает высвобождение НА); ингибирование центральных α₂-АР в NTS приводит к увеличению стимулирующего влияния симпатической нервной системы и снижению чувствительности АБР (Цырлин и соав., 2009; Gilsbach R. et al., 2010; Аксенова А.В. и соав., 2018). В отличие от большинства представителей α-АБ, в том числе и от селективного α₂-АР идазоксана,

бедитин снижает, но не угнетает барорефлексы, сохраняя модуль значения ЧБР больше единицы (Valenti V.E. et al., 2011).

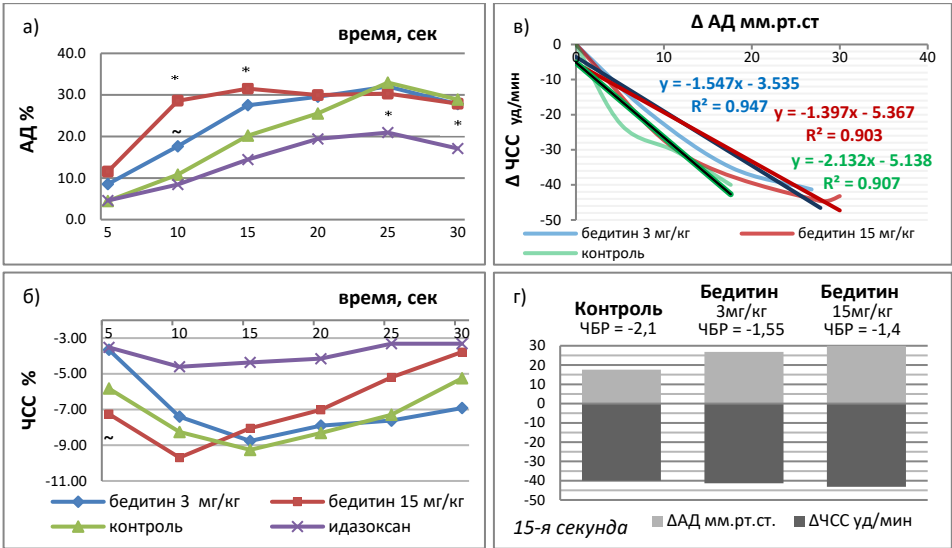


Рисунок. 3. Влияние бедитина 3мг/кг и 15 мг/кг и идазоксана 1 мг/кг на а) гипертензивную (АД, %) и б) хронотропную (ЧСС, %) реакции после введения фенилэфрина, на в) значение ЧБР и г) изменения АД и ЧСС на пике брадикардии (бедитин 3 и 15 мг/кг). * - $p < 0,05$ относительно контрольной группы, ~ - $p < 0,05$ между дозами бедитина.

Таблица 2 Сравнение ЧБР между контрольной и опытными (бедитин 3 и 15 мг/кг) группами

Comparison	Low CI	Difference	Upper CI	Significance	P
K-B3	-1.148	-0.5760 ± 0.1915	-0.0197	*	0.0148
K-B15	-1.318	-0.7540 ± 0.2090	-0.1897	**	0.0069
B3-B15	-0.734	-0.1780 ± 0.1933	0.3943	ns	0.3812

Примечание. К- контроль, Б3 – бедитин в дозе 3 мг/кг, Б15 – бедитин в дозе 15 мг/кг.

Среди возможных причин сохранности депрессорного АБР могут быть нечувствительность бедитина к центральным α_2 -АР (преимущественно А-подтип α_2 -АР) и высокая α_2/α_1 -селективность и избирательность препарата к сосудистым (внесинаптическим) α_2 -АР (В-подтип α_2 -АР) (Мартиросян О.М., 1990; Ширинян Э.А., 1998, 2004). Высокая α_2/α_1 -селективность препарата была подтверждена и в наших экспериментах, поскольку бедитин не уменьшил (подобно идазоксану) α_1 -адреномиметическое действие ФЭ. Снижение ЧБР на фоне бедитина может стать результатом его избирательного антагонизма к имеющимся в миокарде и в САУ α_2 -адренореактивным структурам, в частности, к В-подтипу (Gilsbach R. et al., 2010, 2012; Коротаева Ю.В. и соав., 2015), что прямо или опосредованно может привести к недостаточности кардиохронотропного ответа, а также быть одной из причин отсутствия тахикардии (или же легкой брадикардии), которая свойственна представителям α_2 -АБ (Дыгало Н.Н. и соав., 2002, 2013).

Одной из вероятных причин уменьшения ЧБР на фоне бедитина может явиться влияние препарата на пресинаптические α_2 -АР, которые неоднородны и представлены, в частности, А- и С-подтипами α_2 -АР, имеющие неодинаковую чувствительность к разным уровням симпатической активности (Link R.E., 1996; Hein L., 1999; Alexander S.Ph. et al., 2017).

Выявленное ранее свойство бедитина не вызывать выраженной гипотензии и тахикардии при симпатической нормо- и гиперактивности у крыс (Мартиросян О.М., 1990) связывали, в частности, с отсутствием его влияния на пресинаптические α_2 -АР. Ввиду того, что бедитин, по-видимому, не влияет на α_2 А-АР (Ширинян Э.А. и соав., 2004), можно предположить его влияние на С-подтип α_2 -АР, что при депрессорном АБР (т.е. при сниженной симпатической активности) может оказать влияние на механизм синаптической ауторегуляции высвобождения НА. В пользу данного предположения указывает дозозависимое увеличение гипертензивной реакции на ФЭ и недостаточность глубины рефлекторной брадикардии (рис.3-г).

Влияние фобуфола и пропранолола на чувствительность депрессорной функции АБР

Введение неселективного β -АБ фобуфола с ВСА и неселективного β -АБ без ВСА пропранолола в дозах 0,5 и 2 мг/кг (общей выборкой $n=20$) достоверно увеличивает гипертензивный ответ на ФЭ в интервале $[0''\div 15'']$ относительно контрольной группы ($n=6$) и достоверно снижает кардиохронотропный ответ в интервале $[15''\div 30'']$. Изменения ЧСС на фоне фобуфола 0,5мг/кг статистически не отличались от нуля (рис.4-а,б). Между дозами β -АБ достоверных различий в Δ АД и Δ ЧСС не было, за исключением фобуфола 0,5 мг/кг.

Регрессионный анализ зависимости Δ ЧСС от Δ АД показал достоверное уменьшение ЧБР на фоне пропранолола в дозе 0,5 мг/кг ($-1,34\pm 0,1$ уд/мин/мм.рт.ст.) и в дозе 2 мг/кг ($-1,2\pm 0,2$ уд/мин/мм.рт.ст.) и фобуфола 0,5 мг/кг, где КХБР=0 (КХБР – кардиохронотропная составляющая АБР). На фоне фобуфола 2 мг/кг уменьшение ЧБР ($-1,47\pm 0,3$ уд/мин/мм.рт.ст.) было недостоверным относительно контрольной группы (рис.4-в, табл.3).

Таблица 3. Сравнение ЧБР между контрольной и опытными (фобуфол 0,5 и 2мг/кг, пропранолол 0,5 и 2 мг/кг) группами.

Comparison	Low CI	Difference	Upper CI	Significance	P
К-П(0,5)	-1.398	-0.804 $\pm$ 0.22	-0.206	**	0.0069
К-П(2)	-1.58	-0.866 $\pm$ 0.31	-0.1426	*	0.0247
К-Ф(2)	-0.190	-0.651 $\pm$ 0.36	1.492	ns	0.1122

Примечание. К- контроль, Ф(2) – фобуфол 2мг/кг, П(0,5)- пропранолол 0,5мг/кг, П(2) – пропранолол 2мг/кг.

Известно, что одной из причин гипотензивного действия неселективных β -АБ при систематическом введении является восстановление депрессорного АБР и расширение сосудов (Гайтон А., 2008). Но при однократном введении неселективные β -АБ, в частности, пропранолол, вызывают увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) за счет реактивности к сосудистым β_2 -АР (Майский В.В., 2003; Опарин А.А. и соав., 2015). Вероятно, антагонистическая активность пропранолола к сосудистым β_2 -АР может стать причиной ослабления сосудистого ответа АБР на ФЭ. В противоположность пропранололу, реактивность фобуфола к сосудистым β_2 -АР менее выражена, чем к β_1 -АР (Норавян О.С., 1980), к тому же ВСА препарата к сосудистым β_2 -АР направлена на снижение ОПСС. Одной из причин увеличения гипертензивного ответа на фоне фобуфола может стать ВСА препарата к пресинаптическим β_2 -АР, которая направлена на сужение сосудов из-за увеличения выделения НА из симпатических нервных окончаний.

И пропранолол, и фобуфол по-разному уменьшили рефлекторные изменения ЧСС в ответ на ФЭ. Оба препарата нивелировали брадикардию после 15'' (рис.4-б,д). Небольшое уменьшение ЧСС на фоне пропранолола в дозе 0,5 мг/кг, по-видимому, явилось следствием его более слабой β -блокирующей активности по сравнению с пропранололом (2 мг/кг) и фобуфолом (0,5 и 2 мг/кг). Введение пропранолола в первые 15'' дозозависимо уменьшило глубину брадикардии, тогда как влияние фобуфола (2 мг/кг) на нее было незначительным, что может быть опосредовано отсутствием у препарата антиаритмического (мембраностабилизирующего) действия (Норавян О.С., 1980).

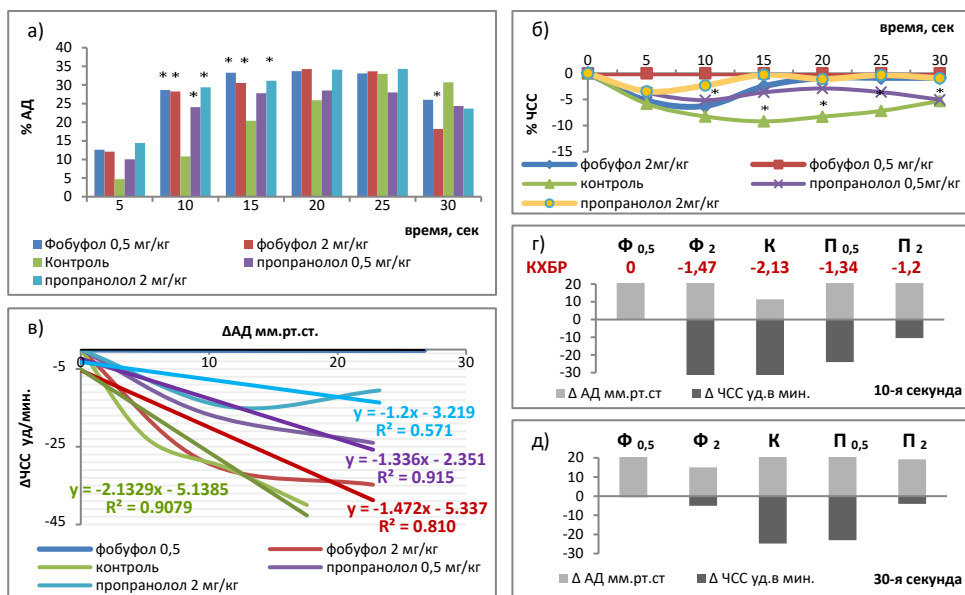


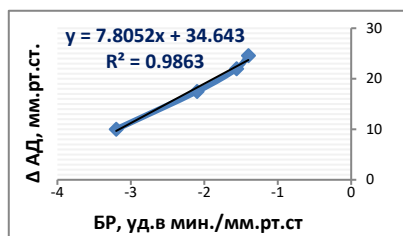
Рисунок 4. Влияние фобуфола 0,5 и 2 мг/кг и пропранолола 0,5 и 2 мг/кг на а) гипертензивную (АД, %) и б) хронотропную (ЧСС, %) реакции после введения фенилэфрина, на в) значение ЧБР и изменения АД и ЧСС г) на пике брадикардии (10") и д) в конце тестирования (30"). *- $p < 0,05$ относительно контрольной группы, КХБР – кардиохронотропная составляющая АБР (принимаемая за ЧБР), Ф_{0,5} – фобуфол 0,5 мг/кг, Ф₂ – фобуфол 2 мг/кг, П_{0,5} – пропранолол 0,5 мг/кг, П₂ – пропранолол 2 мг/кг, К – контроль.

Некоторые представители β -АБ с мембраностабилизирующим действием, в том числе и пропранолол, способны блокировать натриевые ионные каналы в кардиомиоцитах, что, в частности, приводит к угнетению тормозного влияния блуждающего нерва на САУ (Бокерия О.Л. и соав., 2014; Richardson, L., 2017). По-видимому, фобуфол (по крайней мере в дозе 2 мг/кг) существенно не влияет на натриевые (и калиевые) ионные каналы в кардиомиоцитах и, как следствие, в значительно меньшей степени, чем пропранолол в той же дозе влияет на глубину брадикардии в первые 10" депрессорного АБР. Нивелирование эффекта активации тормозного влияния вагусной системы на фоне фобуфола 0,5 мг/кг, вероятно, связано с ВСА фобуфола к β -АР (Норавян О.С., 1980). Отсутствие рефлекторных изменений ЧСС после введения фобуфола 0,5 мг/кг не позволило дать оценку ЧБР на фоне препарата (рис.4-б,г).

Применение метода прогнозирования ЧБР при отсутствии количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС на примере фобуфола 0,5 мг/кг

Для оценки ЧБР на фоне фобуфола 0,5 мг/кг был применен метод оценки (прогноза) ЧБР по гипертензивному ответу на ФЭ при отсутствии количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС (далее Метод прогноза). Значения ΔАД_и и ЧБР были отобраны из контрольной группы и опытных групп, не изменяющих (недостаточно влияющих на) рефлекторную брадикардию, с высоким коэффициентом корреляции, а именно: группы с введением ганглерона 3 мг/кг и бедитина 3 и 15 мг/кг. Статистический анализ показал значимость параметров и коэффициентов регрессионной модели зависимости ΔАД на максимуме брадикардии от значения ЧБР (рис.5).

Оценка ЧБР на фоне фобуфола 0,5 мг/кг, полученная Методом прогноза, показала существенное снижение ЧБР (-1,03 уд.мин/мм.рт.ст) до нижней границы «рабочего» диапазона ЧБР ($\leq -1,1$ уд.мин/мм.рт.ст).



Slope	7.805 ± 0.65
95% CI Slope	5.01 to 10.6
P	0.0068
Deviation from	Significant
Y intercept	34.64 ± 1.41
95% CI Y intercept	28.54 to 40.74
R sqr	0.986
r	0.993

Рисунок 5. Уравнение регрессии зависимости АД_г на максимуме брадикардии от ЧБР по данным контрольной и опытных групп и статистическая значимость оценок регрессии.

РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАВНОВЕСНОГО СОСТОЯНИЯ В СИСТЕМЕ АРТЕРИАЛЬНОГО БАРОРЕФЛЕКСА

В системе АБР значение АД и активность ССН (сердечно-сосудистые симпатические нервные волокна) являются одновременно и переменными (регулируемыми) величинами и входными и выходными параметрами нейрональной и эффекторной части АБР соответственно, причем разнонаправленность изменений АД и активности ССН указывает на их отрицательное взаимовлияние. Подобная организация механизмов регуляции характерна для замкнутых систем с отрицательной обратной связью, стремящихся к равновесному состоянию (Сениченков Ю.Б., 2004, 2005; Маркелов О.А., 2015).

Формализация модели АБР. Схематически дуга АБР может быть представлена в виде двух частей: эффекторной, включающей сердце и периферические кровеносные сосуды, и нервной, состоящей из артериальных барорецепторов (преимущественно локализованных в дуге аорты и каротидных синусах), их афферентных нервных волокон, СДЦ и эфферентных ССН и сердечных парасимпатических нервных волокон (рис.6) (Mohrman D.E. et al., 2018).

Графически деятельность АБР можно описать функциональными кривыми f_1 и f_2 , где функция f_1 отображает зависимость уровня активности ССН (СА) от величины АД, а функция f_2 – зависимость АД от СА (рис.8-а), равновесие достигается в точке (А) пересечения функциональных кривых f_1 и f_2 , координаты которой соответствует уровню нормального (при данном физиологическом состоянии) АД (P_n на оси у) при оптимальной СА (C_n на оси х).

Для функции f_1 входным параметром служит величина АД, выходным значением – уровень СА, для функции f_2 значение АД является выходным параметром, а уровень СА – входной величиной (рис.7). Если по каким-либо причинам в организме имеет место отклонение АД от своего нормального уровня (P_n), то при этом происходит изменение СА согласно функции f_1 и последующий сдвиг величины АД согласно функции f_2 и т.д. (рис.7). Факт взаимного влияния на указанные показатели прекратится только в том случае, когда текущие значения АД и уровня СА станут равными P_n и C_n соответственно.

Со стороны эффекторной части возможны 3 вида направленности (или характера) изменения состояния: генерация повышающих p ответных реакций при $c < C_n$, понижающих p изменений при $c > C_n$ или отсутствие изменения состояния p , если $c = C_n$. В нервной части АБР также проявляются 3 вида направленности изменения состояния в виде: увеличения c , если $p < P_n$, уменьшения c , при $p > P_n$ или отсутствие изменения c в случае $p = P_n$. Характер изменения состояний в системе АБР позволяет заключить о связи поведения модели АБР с наличием режимов, направленных на увеличение, уменьшение или сохранение

неизменности параметров c и p . Смена режимов обусловлена наступлением определенных проявлений, как например: принятие параметра p значения P_n .



Рисунок 6. Основные части АБР.
СА – симпатическая активность.

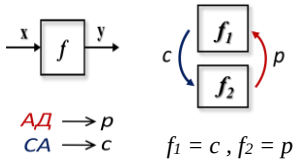


Рисунок 7. Условные обозначения и взаимное влияние функций f_1 и f_2 друг на друга.

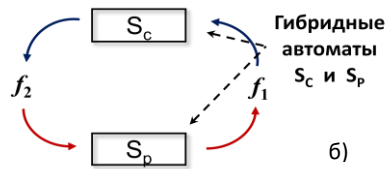
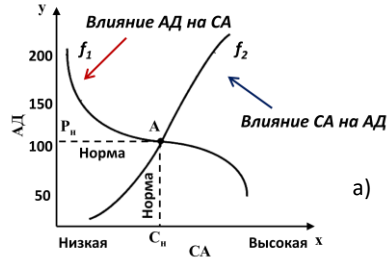


Рисунок 8. Равновесное состояние регуляторной барорецепторной системы а) в организме (Mohrman D., 2018), б) в модели.

Определение гибридного автомата для системы АБР. Для описания регуляторных процессов особый интерес представляют непрерывно-дискретные системы (или гибридные автоматы), представляющие собой последовательность сменяющих друг друга длительных непрерывных и событийно-зависимых мгновенных дискретных поведений (Сениченков Ю.В., 2004, Кудрявцев В.Б., 2018). Поскольку барорецепторная регуляция АД представляет собой событийно-управляемую динамическую систему, где изменения (события) возникают по принятию переменных величин (c , p) значений, отвечающих определенным требованиям (условиям), то целесообразно применить теорию автоматов к описанию модели функционирования АБР (рис.8-б).

Гибридным автоматом назовем набор $S=(A, B, Q, Z, \varphi, \omega, \psi, q, z)$ с выделенными начальными параметрами $q \in Q, z \in Z$, где

A, Q, Z, B – конечные множества натуральных чисел, которые являются соответственно входным алфавитом, алфавитом режима, алфавитом состояния и выходным алфавитом автомата S , φ – функция перехода автомата S , определенная на множестве $A \times Z$ и принимающая значение из множества Q , ω – функция внутреннего состояния автомата S , определенная на множестве $Z \times Q$ и принимающая значение из множества Z , ψ – функция выхода автомата S , определенная на множестве Z и принимающая значение из множества B .

В данной работе представлено упрощенное описание гибридного автомата (дискретная часть) с одним входным и выходным множествами натуральных чисел, понятие внутреннего состояния гибридного автомата сохранено и определяется парой (q, z) , где $q \in Q, z \in Z$. Понятие «времени» автомата S носит дискретный характер и определяется множеством $T \in \{t_1, t_2, t_3, \dots, t_l\}$ с постоянным шагом Δt , $t_i = t_1 + \Delta t (i - 1)$, $i = 1, 2, 3, \dots, l$. При функционировании автомата S существенными являются не сами значения $t_1, t_2, t_3, \dots, t_l$, а номера $1, 2, 3, \dots, l$ этих моментов времени.

Условия возврата системы АБР в состояние равновесия

Определение 1. $S_c = (C, B, Q, Z, \varphi, \omega, \psi, 0, c_k)$ - гибридный автомат S , описывающий изменения СА в ответ на изменения АД в системе АБР и реализующий функцию f_1 .

Определение 2. $S_p = (P, B, Q, Z, \varphi, \omega, \psi, 0, p_k)$ - гибридный автомат S , описывающий изменения АД в ответ на изменение СА в системе АБР и реализующий функцию f_2 .

Теорема. Пусть f_1 – строго убывающая функция, описывающая влияние изменения величины АД на уровень СА, f_2 – строго возрастающая функция, описывающая влияние уровня СА на изменение величины АД. На плоскости $[CxP]$, где $C \in [0; c_{\max}]$, $P \in [0; p_{\max}]$ ($c_{\max}$ и $p_{\max}$ – максимально допустимые значения АД и уровня СА в системе АБР) гибридные автоматы S_c и S_p при любых отклонениях величин АД и уровня СА приводят систему АБР в равновесное состояние.

Для доказательства теоремы плоскость $[CxP]$ была разделена на 4 части функциями f_1 и f_2 (рис.9-а), определена точка К, характеризующая отклонение системы от состояния равновесия (точка А), были даны возможные направления движения точки К (рис.9-б) и условия движения точки К в каждой из четырех плоскостей (рис.9-в). Доказано совпадение точки К с точкой А (рис.9-а).

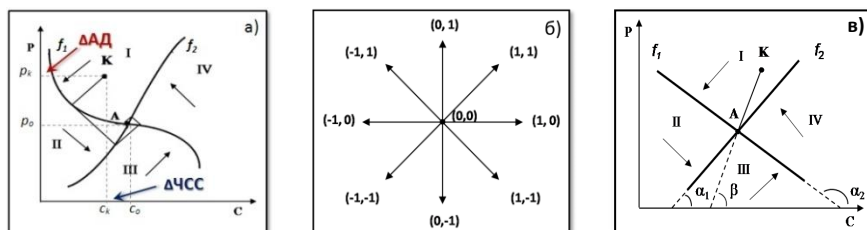


Рисунок 9. Возврат системы с отрицательной обратной связью в состояние равновесия на примере АБР. а) траектория точки $K(c_k, p_k)$ к точке равновесия $A(c_0, p_0)$; б) направления движения точки К; в) замена функциональных кривых f_1 и f_2 одноименными линейными функциями на плоскости $[PxС]$. α_1 , α_2 , и β – углы наклона функциональных прямых f_1 , f_2 и отрезка KA соответственно.

Поскольку большинство артериальных барорецепторов имеют повышенную чувствительность при значениях АД от 70 до 140 мм рт.ст. и функции f_1 и f_2 при колебаниях величины АД в этом диапазоне имеют почти линейную зависимость (Кошелев В., 2010), для упрощения было допущено, что в этом диапазоне величин АД f_1 – монотонно убывающая и f_2 – монотонно возрастающая линейные функции (рис.9-в). От углов наклона функций f_1 и f_2 и расположения точки К зависит длина пути (время возврата) точки К в точку А.

Отклонение равновесного состояния в системе барорефлекса на примере полученных экспериментальных данных

Введение ФЭ при тестировании АБР вызывает изменение в эффекторной части (вазоконстрикцию), приводящее к сдвигу равновесия (отклонению) системы АБР от первоначального состояния (рис.10-а). Точка $K(\Delta ЧСС_{\max}, \Delta АД)$ показывает отклонение системы на максимуме кардиохронотропной реакции ($10,3 \pm 3''$), расположение точки $K_{\max}(\Delta ЧСС, \Delta АД_{\max})$ соответствует состоянию системы на максимуме гипертензивной реакции ($20''-25''$). По оси x отложена СА, или c , выраженная в ЧСС (с учетом реципрокного отношения симпатической и парасимпатической систем), по оси y – АД, или p . При этом c_0 и p_0 указывают начальные (фоновые) значения ЧСС и АД (до тестирования АБР) и являются координатами точки А (первоначального равновесного состояния). Точки К и $K_{\max}$ располагаются на $f'(c)$, которая отражает изменения в эффекторной части АБР

после введения ФЭ (точки не могут располагаться вне функциональных кривых). Угол α показывает наклон квазилинейной части функциональной кривой $f(p)$ относительно оси p и отображает величину ЧБР, модуль которой равен $\text{tg}\alpha$. Координаты точки K' показывают, каким было бы $\Delta\text{АД}$ ($p_{\text{крит}}$ – критический уровень), если уровень СА остался бы неизменным (в данном случае $\Delta\text{ЧСС}=0$ и $\alpha=0$), то есть при отсутствии АБР ($\text{ЧБР}=\text{tg}\alpha=0$).

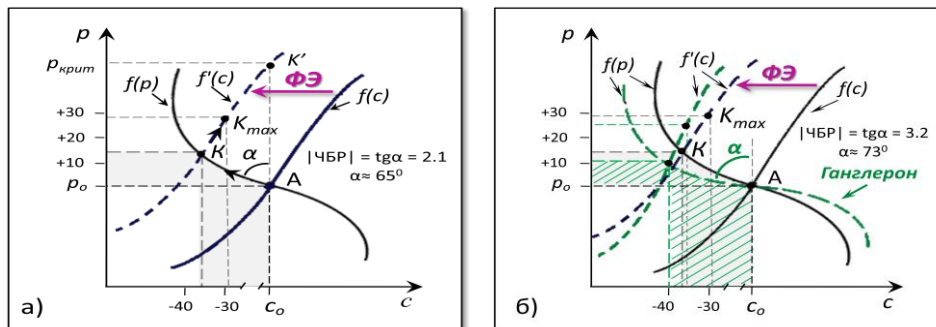
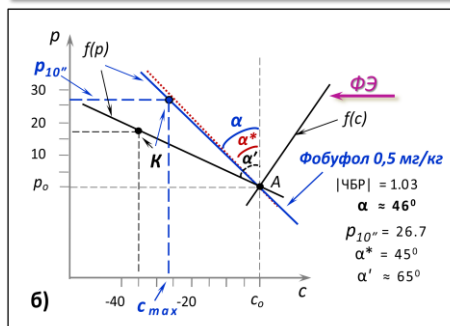
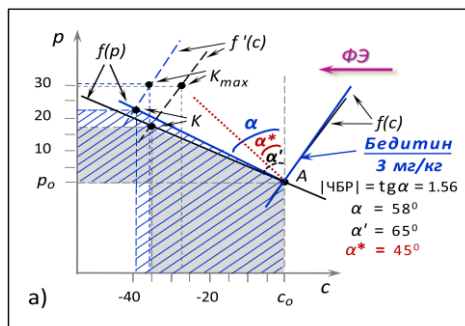
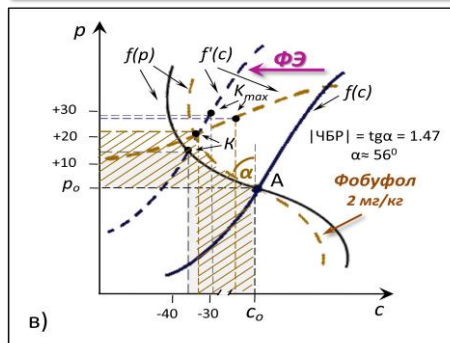


Рисунок 10. Сдвиг равновесия в системе АБР в связи с «повышающее давление» влиянием на эффекторную часть с использованием данных

- а) контрольной группы;
б) на фоне ганглераона 3 мг/кг;
в) на фоне фобуфола 2 мг/кг.

Рисунок 11 (внизу). Влияние на АБР а) бидитина 3мг/кг; б) фобуфола 0,5 мг/кг
Описание обозначений рис.10 и рис.11 см. в тексте.



На фоне ганглераона 3 мг/кг, согласно экспериментальным данным, после введения ФЭ произошло изменение координат точек K и K_{max} , которые определили наклон квазилинейных участков функций $f'(c)$ и $f(p)$ – $[A;K]$ и $[K;K_{\text{max}}]$ соответственно, увеличили величину угла $\alpha \approx 73^\circ$, а следовательно, и величину $\text{ЧБР}=3,2$ (здесь и далее единицы измерения величин ЧБР, АД, СА опущены); увеличение угла наклона $f'(c)$ относительно оси c указывает на улучшение функции эффекторной части (рис.10-б). Наблюдается увеличение глубины брадикардии и уменьшение гипертензивного ответа по сравнению с контрольной группой (заштрихованная область).

После введения фобуфола 2 мг/кг, напротив, изменение координат точек K и K_{max} уменьшили величину угла $\alpha \approx 56^\circ$ и величину ЧБР = -1,47 (рис.10-в) Наблюдается снижение кардиохронотропного ответа и увеличение гипертензивной реакции на ФЭ, уменьшение угла наклона $f'(c)$ относительно оси c указывает на значимое влияние препарата на эффекторную часть АБР.

На рисунке 11 влияние некоторых препаратов на деятельность АБР представлено с заменой квазилинейных участков функциональных кривых на линейные функции (согласно разработанной автоматной модели АБР). Введение бедитина 3 мг/кг (рис.11-а) существенно не повлияло на функцию $f(c)$ и незначительно изменило функцию $f(p)$, что привело к некоторому уменьшению угла $\alpha \approx 58^\circ$ и величины ЧБР = -1,56. $\alpha^* = 45^\circ$ – величина угла наклона функции $f(p)$, меньше которой АБР считается угнетенным $|\text{ЧБР}| \leq \text{tg} 45^\circ \leq 1$.

Для определения влияния фобуфола 0,5 мг/кг на отклонение равновесного состояния в модели АБР был применен метод прогноза ЧБР по отклонению АД при отсутствии количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС (в данном случае при отсутствии оценки рефлекторной вагусной активности), по отклонению АД на 10" была определена координата точки $K(c_{max}, p_{10"})$ и дан прогноз величины ЧБР = -1,03 (рис.11-б). Угол наклона α функции $f(p)$ относительно оси p близок к величине α^* , что свидетельствует о существенном воздействии фобуфола 0,5 мг/кг на нервную часть АБР, которое, вероятно, опосредовано влиянием препарата на пресинаптическую ауторегуляцию выделения НА.

Согласно предложенному методу оценки ЧБР по отклонению АД, имеет место существенное снижение ЧБР на фоне фобуфола 0,5 мг/кг, что соответствует экспериментальным данным КХБР=0; показано весомое воздействие препарата на нервную часть АБР, что может стать прогнозом возможной причины снижения чувствительности депрессорного барорефлекса на фоне фобуфола 0,5 мг/кг.

Сравнение значений ЧБР, полученных Оксфордским методом и с использованием разработанного модуля автоматной модели АБР

Метод прогноза ЧБР по величине отклонения АД_г на 10" Оксфордского теста может стать одним из модулей разработанной автоматной модели АБР, определяющий ЧБР по одному параметру (отклонению АД_г на 10") с использованием собственной базы (рассчитанных ранее) зависимостей ЧБР и АД_{10"}. Ниже приведены значения ЧБР, вычисленные с помощью Оксфордского теста и модуля автоматной модели АБР (табл.4.2).

Таблица 4.2. Значения ЧБР, полученные Оксфордским тестом и с помощью модуля оценки ЧБР по отклонению АД.

Препарат	ЧБР _О	ЧБР _М	ЧБР _М /ЧБР _О , %
Фобуфол 0,5 мг/кг	-	-1,04	-
Фобуфол 2 мг/кг	-1,47	-1,52	103,4
Пропранолол 0,5 мг/кг	-1,34	-1,48	110,4
Пропранолол 2 мг/кг	-1,27	-1,46	114,9
Бедитин 15 мг/кг	-1,39	-1,31	94,2
Бедитин 3 мг/кг	-1,56	-1,62	103,8
Ганглерон 5 мг/кг	-3,2	-3,12	95
Контрольная группа	-2,13	-2,2	103,3

Примечание. ЧБР_О – значение ЧБР, полученное Оксфордским тестом; ЧБР_М – значение ЧБР, полученное с использованием модуля оценки ЧБР по отклонению АД.

На фоне пропранолола 0,5 и 2 мг/кг наблюдается наибольшая разница в значениях ЧБР_М и ЧБР_О, тогда как у остальных групп разница между величинами ЧБР незначительна (табл.4.2). Вероятно, влияние пропранолола на вагусные влияния в САУ ввиду наличия у

препарата мембраностабилизирующего (хинидиноподобного) свойства искажает отображение вагусных влияний в количественной оценке рефлекторных изменений ЧСС, что может стать причиной в разнице величин ЧБР₀ и ЧБР_М. В пользу данного предположения свидетельствует незначительная разница величин ЧБР и не существенное изменение глубины брадикардии (рис.4-г) на фоне фобуфола 2мг/кг, который не оказывает (в отличие от пропранолола) выраженного антиаритмического действия. Если предположить, что данный метод оценки ЧБР отражает реципрокное отношение эффектов влияний СНС и пара-СНС (а не СНС и ЧСС), тогда можно допустить, что разработанный модуль обладает свойством выявления вегетотропных средств, влияющих на эффекты вагусной активности (в частности, β -АБ с мембраностабилизирующим свойством), по разнице значений собственной ЧБР и полученной Оксфордским методом. Близкие друг к другу значения ЧБР_М и ЧБР₀ остальных групп, возможно, свидетельствуют о не существенном влиянии препаратов на эффекторную часть АБР и об их воздействии на нервную часть. Попарное сравнение величин ЧБР_М и ЧБР₀ у всех экспериментальных групп (кроме фобуфола 0,5 мг/кг) показало не существенное (на -0,045 уд.мин/мм.рт.ст) и недостоверное ($p=0,307$) различие значений двух выборок и высокий коэффициент детерминации $r=0.98$ между значениями ЧБР_М и ЧБР₀ при $p<0,0001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение функции артериального барорецепторного рефлекса играет неоспоримую роль в этиологии и патогенезе АГ (*Гайтон А., 2008; Hall J.E., 2016; Parati G. et al., 2019*). Задействованность сложного контура АБР как в кратковременной, так и в долговременной регуляции АД и его неоспоримое значение в нейрогенном контроле ССС дает основания для пристального изучения данного механизма с использованием применяемых в настоящее время разнообразных и передовых методов описания и исследования регуляторных процессов, а вовлеченность дисфункции АБР в развитие патологий БСК указывает на необходимость: 1) рассматривать АБР как самостоятельную (а не только опосредованную) мишень воздействия традиционных консервативных и инновационных методов лечения при АГ, будь то фармакотерапия или же лечение с помощью устройств; 2) учитывать ЧБР в моделях диагностики и прогнозирования БСК в качестве долгосрочного прогностического маркера развития АГ и БСК (*Molokov Y., 2014; Williams B. et al., 2018*). Основываясь на вышеизложенных рассуждениях, в настоящей работе впервые было определено влияние на чувствительность депрессорной функции АБР синтезированных в ИТОХ им.А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН РА оригинальных вегетотропных препаратов (Ганглерон, Бедитин, Фобуфол), предложена математическая модель АБР с применением методов дискретной математики (теории автоматов), в дополнение к Оксфордскому тесту разработан модуль прогнозирования 1) ЧБР по гипертензивному ответу при отсутствии количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС и 2) свойства вегетотропных средств влиять на эффекты вагусных влияний в САУ.

При оценке чувствительности АБР (Оксфордский тест) на фоне введения выбранных вегетотропных средств было установлено, что N-холиноблокатор Ганглерон улучшает депрессорную функцию АБР у крыс. Этот эффект явился неожиданным, так как известно, что ганглиоблокаторы приводят к подавлению барорефлекса (*Hall J.E., 2016; Морган-мл. Дж.Э. и соав., 2018*). Увеличение ЧБР, вероятно, связано с антиангинальным свойством ганглера (Авакян О.М., 1959; Алексанян Р.А., 1973, 1990) и влиянием на каротидный гломус (*Акопян Н.Е., 1954*). Последнее за счет опосредованного действия на СДЦ и дыхательный центр может явиться одной из причин гипотензивного действия препарата (*Дардымов И.В., 1961; Морган-мл. Дж.Э. и соав., 2018*).

Выявленное свойство ганглера повышать чувствительность депрессорного АБР может представлять значительный интерес в антигипертензивной терапии, особенно при

резистентой АГ (*Spiering W. et al., 2017; Williams B. et al., 2018*), при гиперчувствительности каротидного гломуса как альтернативный подход внедряемому в настоящее время методу частичной резекции каротидного гломуса (*Ионов и соав., 2018; Williams B. et al., 2018*). Свойство ганглера слабо угнетать дыхательный центр может быть применено с целью предупреждения и облегчения симптомов при панических атаках, в психогенной кардиалгии, при бронхиальной астме (*Мнджоян А.Л., 1959; McBryde F.D. et al., 2013*).

Высокоселективный периферический α_2 -АБ Бедитин снижает, но не угнетает, подобно большинству представителей α -АБ, чувствительность депрессорного АБР у крыс. В наших исследованиях подтверждается высокая α_2/α_1 -селективность бедитина и избирательность к сосудистым (внесинаптическим) α_2 -АР и его нечувствительность к центральным α_2 -АР (*Мартиросян О.М., 1990; Ширинян Э.А., 1998, 2004, 2013*). По характеру влияния на функцию депрессорного АБР и по результатам ранее проведенных исследований имеются основания утверждать о неодинаковой антагонистической активности бедитина к подтипам α_2 -АР, распределенной предположительно следующим образом: $\alpha_2\text{-В-АР} > \alpha_2\text{-С-АР} > \alpha_2\text{-А-АР}$, что позволяет рассматривать препарат в качестве фармакологического анализатора при выявлении подтип-селективных α_2 -АР соединений и использовать его при изучении роли подтипов α_2 -АР в физиологических процессах. Одной из причин снижения ЧБР на фоне бедитина может стать возможная особенность препарата не изменять (не увеличивать) выделение НА при нормо- и гиперактивности СНС и увеличивать выделение НА при симпатической недостаточности. Сохранность депрессорной функции АБР на фоне бедитина, селективность препарата к В- и, вероятно, к С-подтипам α_2 -АР и связанное с этим свойство увеличения выделения НА при низком уровне симпатической активности, наряду с другими свойствами препарата – антигипоксическим, Ca^{2+} -блокирующим, антиагрегационным, антиоксидантным, антидотным и др., – может представлять значительный интерес в медицинской практике.

Неселективный β -АБ с ВСА Фобуфол снижает чувствительность депрессорного АБР в меньшей степени, чем известный представитель неселективных β -АБ пропранолол при однократном введении. Выявленное свойство препарата, вероятно, опосредовано отсутствием у фобуфола мембраностабилизирующего действия (в отличие от пропранолола) и, как следствие, его слабым влиянием на ионные каналы в кардиомиоцитах САУ, а также более высокой, чем у пропранолола, адrenoблокирующей активностью к $\beta_1\text{-АР} > \beta_2\text{-АР}$ (*Нораян О.С., 1980*). Одной из причин снижения ЧБР на фоне фобуфола может явиться ВСА к пресинаптическим β_2 -АР, которая приводит к увеличению выделения медиатора НА из симпатических окончаний. Выявленная особенность фобуфола сохранять депрессорную функцию АБР является важным при «стартовом» назначении β -АБ (*Голицин С.П. и соав., 2014; Опарин А.А. и соав., 2015*). Несущественное влияние фобуфола на вагусный контроль САУ наряду с вероятной ВСА к $\beta_2\text{-АР} > \beta_1\text{-АР}$ может быть использовано при слабости синусового узла и АВ-блокадах I степени, при АГ с сопутствующими нарушениями периферического кровообращения и бронхоспазмах, для предупреждения чрезмерного увеличения ЧСС при физическом и психоэмоциональном стрессе (*Голицин С.П. и соав., 2014; Задонченко В.С. и соав., 2014; Alboni P., 2015*). Выявленное свойство фобуфола не угнетать ЧБР, его антагонистическая активность к $\beta_1\text{-АР} > \beta_2\text{-АР}$ и прослеживаемая тенденция ВСА к $\beta_2\text{-АР} > \beta_1\text{-АР}$ (в частности, к сосудистым β_2 -АР), наряду с известными свойствами – антигипертензивной активностью, слабым влиянием на ЧСС, тонус бронхов, отсутствием синдрома отмены (*Нораян О.С., 1980*), – дают основание рассматривать фобуфол как селективный β -АБ с ВСА с вазодилиатирующим свойством.

Для оценки чувствительности депрессорного АБР Оксфордским тестом на фоне вегетотропных средств впервые применен математический метод прогноза ЧБР по гипертензивному ответу на вазоконстриктор при отсутствии количественной оценки рефлекторной брадикардии. Предложенный метод является прогностическим и основан на регрессионном анализе зависимости полученных ранее величин отклонения АД на

максимуме брадикардии от ЧБР. Данный способ позволяет оценить депрессорную функцию АБР по одному параметру – гипертензивному ответу на вазоконстриктор в случае отсутствия (или потери данных) рефлекторной брадикардии, в частности, на фоне вегетотропных средств, а также дать прогноз относительно наличия у β -АБ мембраностабилизирующего свойства. Сравнительный анализ значений ЧБР, полученных математическим методом и в ходе Оксфордского теста, показал достоверное отсутствие различий и высокую степень детерминации двух методов.

Впервые применена теория автоматов к описанию регуляторной функции АБР. Предложена автоматная модель АБР, учитывающая качественные изменения величин АД и СА при их взаимовлиянии, что предполагает наглядность и простоту использования. На основе полученных экспериментальных данных (отклонение АД и ЧСС) графически показано влияние выбранных вегетотропных средств на чувствительность депрессорного АБР и на степень отклонения модели от первоначального равновесного состояния на фоне препаратов. Благодаря разработанному методу прогноза ЧБР, который может явиться одним из модулей автоматной модели АБР, решена обратная задача – оценка ЧБР по отклонению АД (без учета изменений ЧСС). Обратная задача может интерпретироваться как прогноз степени чувствительности депрессорного АБР по гипертензивному ответу на вазоконстриктор при отсутствии количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС.

Разработанная автоматная модель АБР может явиться базовым модулем математической модели прогнозирования дисфункций АБР и/или входить в состав уже существующих моделей АГ и БСК, способствовать ранней диагностике БСК, в том числе гипертонической болезни. Как модель механизма с отрицательной обратной связью, предложенная разработка может стать универсальной моделью для регуляторных процессов с петлей отрицательной обратной связи, которые составляют большинство физиологических систем контроля.

Таким образом, вегетотропные препараты влияют на механизм АБР; по характеру влияния на АБР возможно изучение и выявление новых свойств вегетотропных препаратов; разработан математический метод прогноза ЧБР при отсутствии количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС; система АБР описывается теорией автоматов; по предложенной автоматной модели АБР возможно изучение и прогнозирование свойств вегетотропных средств.

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение у крыс N-холинолитика ганглераона улучшает депрессорную функцию АБР, уменьшает гипертензивный ответ и существенно не влияет на глубину рефлекторной брадикардии при Оксфордском тесте. Прослеживается связь между улучшением ЧБР на фоне ганглераона, его антиангинальным свойством и характером воздействия на каротидный гломус.
2. Высокоселективный периферический α_2 -АБ бидитин при однократном введении снижает чувствительность депрессорного АБР в значительно меньшей степени, чем α_2 -АБ идазоксан. Механизм преимущественно связан с неодинаковой антагонистической активностью бидитина к подтипам α_2 -АР и его вероятным влиянием на пресинаптическую ауторегуляцию выделения нейромедиатора НА.
3. Однократное введение неселективного β -АБ с ВСА фобуфола и неселективного β -АБ пропранолола снижает чувствительность депрессорного АБР и увеличивает гипертензивную реакцию в ответ на вазоконстриктор. В отличие от пропранолола, фобуфол существенно не изменяет глубину рефлекторной брадикардии, что преимущественно связано с отсутствием у него антиаритмического действия и несущественным влиянием на вагусную активность в САУ. Нивелирование рефлекторной брадикардии на фоне малых доз фобуфола, предположительно, связано с ВСА препарата.

4. В дополнение к Оксфордскому тесту предложен математический метод прогноза чувствительности депрессорного АБР по величине отклонения АД в случае отсутствия количественной оценки рефлекторных изменений ЧСС. Метод также предполагает прогнозирование свойства (в частности, мембраностабилизирующего свойства β -АБ) вегетотропных препаратов влиять на эффекты вагусной активности в САУ.
5. Разработана автоматная модель функциональной части АБР как системы ауторегулирования равновесного состояния с двухконтурной обратной связью, отображающая на макроуровне качественные изменения величин АД и СА при их взаимовлиянии, с модулем прогнозирования ЧБР при отсутствии количественной оценки СА. Данная модель может стать универсальной для регуляторных процессов с петлей обратной отрицательной связи, способствовать ранней диагностике БСК, в том числе гипертонической болезни.
6. По характеру влияния вегетотропных средств на механизм АБР и поведению автоматной модели АБР при имитации их воздействия возможно изучение и прогнозирование свойств вегетотропных препаратов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гукасян Т.Г., Петросян А.А., Ширинян М.Э., Ширинян Э.А. Катехоламинергическая система мозга при его ишемии (Обзор) // Ж. «Нейрохимия»// 2000, Т17, №1, С.13-22.
2. Ширинян М.Э., Гасанов Э.Э. Компьютерная модель влияния адренергических средств на сердечно-сосудистую систему. // Материалы II Съезда Российского Научного Общества Фармакологов “Фундаментальные проблемы фармакологии”// М., 2003, Часть II, С. 223.
3. Ширинян М.Э. Моделирование регуляции равновесия в системе артериальной барорецепции на основе гибридного автомата. Доклады НАН Армении. Изд. НАН РА «Гитутюн» 2013, Т.113, № 1, С. 99-108. http://elib.sci.am/2013_1/15_1_2013.pdf
4. Ширинян М.Э. Влияние функциональных параметров механизма барорефлекса на характеристики математической модели регуляции равновесия в системе артериальной барорецепции. Доклады НАН Армении. Изд. НАН РА «Гитутюн», 2013, Т.113, №4, С. 396-403. http://elib.sci.am/2013_4/11_4_2013.pdf
5. Ширинян М.Э. Чувствительность барорефлекса как объект воздействия оригинальных вегетотропных препаратов и как параметр математической модели регуляции равновесия в системе артериального барорефлекса. Сб. статей V межд. науч.-практ. конф. «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». 14-15 ноября 2013г., СПб, Россия.// Изд.-во Политех. университета, СПб, 2013, С. 267-268. <http://www.physiomedi.com/p/books/2>
6. Ширинян Э.А., Топузян В.О., Цатинян А.С., Ширинян М.Э., Гукасян Т.Г., Арутюнян С.А. Состояние и инновационные перспективы препарата Ганглерон. Надежная защита от боли, спазма и неврозов.// Науч.-практ.реценз. журн. Pharma// Ер: 2013. № 6, С. 6-10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22291590>
7. Shirinyan, M.E., Shirinyan, E.A. Baroreflex system as a target of intervention of the original vegetotropic drugs and the object of mathematical modeling. //In «ISNS. Stress and Behavior», 2013, pp.13-14. <https://www.scribd.com/document/167044934/Program-and-Proceedings-International-Symposium-on-Neuroscience-and-Biological-Psychiatry-of-PTSD-STRESS-AND-BEHAVIOR-YEREVAN-2013-September-20>
8. Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Саргсян В.А. Влияние ганглиоблокатора Ганглерона на чувствительность артериального барорецепторного рефлекса у крыс. // Resch J. «International scientific review»// 2016. № 20 (30). С.11-12. <https://scientific-conference.com/images/PDF/2016/30/International-scientific-review-20-30.pdf>

9. Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Саргсян В.А. Влияние неселективного β -адреноблокатора Фобуфола на чувствительность артериального барорецепторного рефлекса у крыс. //Проблемы современной науки и образования// 2016. № 37 (79). С. 19-21. DOI: 10.20861/2304-2338-2016-79
10. Ширинян М.Э., Саргсян В.А., Гасанов Э.Э. Применение теории автоматов в моделировании регуляции равновесного состояния в механизмах с обратной отрицательной связью на примере артериального барорецепторного рефлекса.// Resch. J. "International scientific review" // 2016. № 20 (30). С.8-10. <https://scientific-conference.com/images/PDF/2016/30/International-scientific-review-20-30.pdf>
11. Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Саргсян В.А. О выраженной β -адреноблокирующей активности синтезированного в Институте тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН РА оригинального препарата Фобуфол. // Вестник науки и образования. 2020. №.22 (100). С.54-57. DOI: 10.24411/2312-8089-2020-12207
12. Ширинян М.Э., Арутюнян А.А., Топузян В.О., Саргсян В.А. Действие ганглерона на чувствительность кардиохронотропного компонента артериального барорефлекса у крыс. // в сб.науч.мат. XXVII Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство» - М.: Видокс, 2020. С.17. <https://chelovekilekarstvo.ru/wp-content/uploads/2020/04/tezisy-chil2020.pdf>
13. Sarkisian V.H., Behnam N.D., Shirinyan M.E., Harutyunyan A.A., Topuzyan V.O. On the effect of ganglioplegic Gangleron (Gangleronum®) on the sensitivity of arterial baroreceptor reflex in rats. Prospects for expanding the area of clinical application.//SfN Global Connectome. /2021, January 11-13. https://www.sfn.org/-/media/SfN/ Documents/NEW-SfN/Meetings/SfN-Global-Connectome/SFN21_Connectome_Abstacts_PDFs.pdf
14. Ширинян М.Э. Саргсян В.А. Сравнение кардиовагального ответа барорефлекса на фоне однократного введения фобуфола и пропранолола у нормотензивных крыс.// Проблемы современной науки и образования. 2021. № 9(166). С.13-16. DOI: 10.24411/2304-2338-2021-10902
15. Ширинян М.Э. Влияние неселективных β -адреноблокаторов фобуфола и пропранолола на кардиохронотропный ответ депрессорного барорефлекса у нормотензивных крыс.// Вестник Медицинского института им. Меграбяна. 2021. №10. С.68-73. DOI: 10.53821/1829040X
16. Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Медведев О.С. Действие периферического альфа2-адреноблокатора бедитина на чувствительность депрессорного барорефлекса у крыс. //в сб.тезисов XXIX Российского Национального Конгресса “Человек и Лекарство” 4–7 апреля 2022 г. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(2S):73. DOI.:10.15829/1728–8800–2022–S2.

ՄԱՐԻՆԵ ԷԴԳԱՐԻ ՇԻՐԻՆՅԱՆ

ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԲԱՐՈՈՒՖԼԵՔՍԸ ՈՐՊԵՍ ՎԵԳԵՏԱՏՐՈՂ ԴԵՂԵՐԻ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԹԻՐԱԽ և ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԱՎՈՐՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ Ա.Լ.Մնջոյանի անվան ՆՈՔԻ-ում սինթեզված վեգետատրոպ դեղամիջոցներ՝ գանգլերոնի, բեդիտինի և ֆոբուֆոլի զարկերակային բարորեցեպտոր ռեֆլեքսի (ԶԲՌ) զգայունության գնահատումը և ԶԲՌ-ի մաթեմատիկական մոդելի հիմնային մոդուլի մշակումը, օգտագործելով դիսկրետ մաթեմատիկայի մեթոդներ: Աշխատանքը իրականացվել է սպիտակ ոչ ցեղային առնետների վրա: ԶԲՌ-ի զգայունության (ԲՌԶ) վրա ընտրված վեգետատրոպ միջոցների ազդեցության գնահատման համար ընտրվել է ԲՌԶ-ի որոշման ֆարմակոլոգիական մեթոդը՝ Օքսֆորդի թեսթը, իսկ ԶԲՌ-ի դիսկրետ մոդելի նկարագրման համար օգտագործվել է տրամաբանական հանրահաշվի տեսությունը:

ԲՌԶ-ի գնահատման ժամանակ ընտրված վեգետատրոպ միջոցների ներարկումից հետո պարզվել է, որ N-խոլինապաշարիչ գանգլերոնը բարելավում է ԶԲՌ-ի դեպրեսոր ֆունկցիան, որը, հավանաբար, պայմանավորված է գագլերոնի հակահեղձուկային հատկության և կարոտիդային գլոմուսի վրա ունեցած ազդեցությամբ: Վերջինս անոթաշարժիչ և շնչառական կենտրոնների վրա ունեցած միջնորդավորված ազդեցության շնորհիվ կարող է դառնալ դեղամիջոցի հիպոթենզիվ ազդեցության պատճառներից մեկը: Նշված տվյալները թույլ են տալիս ընդլայնել գագլերոնի օգտագործումը հակահիպերտենզիվ թերապիայում և հոգեծին կարդիալգիայում:

Հայտնաբերվել է պերիֆերիկ α_2 -ադրենապաշարիչ (ԱՊ) բեդիտինի նոր հատկությունը՝ նվազեցնելու, բայց չճշելու ԲՌԶ-ն այլ α -ԱՊ-ի ներկայացուցիչների նման: Դեպրեսոր ԶԲՌ-ի վրա ունեցած ազդեցության բնույթը հիմք է տալիս 1) հաստատելու բեդիտինի բարձր α_2/α_1 -սելեկտիվության և նրա անոթային α_2 -ադրենարեցեպտորների (ԱՌ) ընտրողականության մասին և հավանականությունը α_2 -ԱՌ-ի հանդեպ անտագանիստական ակտիվության բացակայության մասին, 2) ենթադրելու բեդիտինի առանձնահատկությունը ավելացնելու նորադրենալինի (ՆԱ) արտազատումը սիմպաթիկ անբավարարության դեպքում, 3) նկատվում է բեդիտինի սելեկտիվությունը α_2 -ԱՌ ենթատեսակների հանդեպ հետևյալ տեսքով՝ $\alpha_2\text{B-ԱՌ} > \alpha_2\text{C-ԱՌ} > \alpha_2\text{A-ԱՌ}$, որը թույլ է տալիս դեղամիջոցը դիտարկել, մասնավորապես, որպես ֆարմակոլոգիական անալիզատոր α_2 -ԱՌ ենթատիպերի ի հայտ բերման և ուսումնասիրման համար:

Ցույց է տրվել, որ ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ (ՆՍԱ) օժտված ոչ սելեկտիվ β -ԱՊ ֆոբուֆոլը դեպրեսոր ԶԲՌ-ի զգայունությունը նվազեցնում է ավելի քիչ չափով, քան հայտնի ոչ սելեկտիվ β -ԱՊ պրոպրանոլոլը միանգամյա ներարկման պայմաններում, ինչը, հավանաբար, պայմանավորված է նրա մոտ հակաադրիմիկ (թաղանթակայունության) հատկության բացակայությամբ: Դեպրեսոր ԶԲՌ-ի զգայունության վրա ունեցած ազդեցության բնույթից կախված հիմնավորվում է ֆոբուֆոլի առավել արտահայտիչ ՆՍԱ-ն β_2 -ԱՌ > β_1 -ԱՌ հանդեպ և առավել

արտահայտված անտագոնիզմ β_1 -ԱՌ> β_2 -ԱՌ հանդեպ, ինչը հիմք է տալիս ֆորուֆորլ դիտարկել որպես անոթալայնիչ հատկությամբ օժտված ընտրողական β -ԱԲ ՆՍԱ-ով:

Առաջին անգամ մշակվել և կիրառվել է սրտի կծկման հաճախականության (ՍԿՀ) ռեֆլեկտոր փոփոխության քանակական գնահատման բացակայության դեպքում (միայն հիպերտենզիվ պատասխան ունենալուց) դեպրեսոր ՋԲՌ-ի զգայունությունը որոշելու կանխատեսող մեթոդ, որը թույլ է տվել օգտագործելով Օքսֆորդի թեսթը գնահատել ԲՌՀ-ն β -ԱՊ-ի առկայությամբ, որի ազդեցության տակ չեզոքացվել էր վազուսային բրադիկարդիան: Տվյալ մեթոդի օգնությամբ ենթադրվում է բացահայտել ՍԿՀ-ի վրա վազուսային ազդեցությունը փոխելու վեգետատորա դեղամիջոցների հատկությունը, մասնավորապես կանխատեսելու β -ԱՊ-ի թաղանթակայունության հատկությունը:

Մշակվել է ՋԲՌ-ում հավասարակշռված վիճակի մաթեմատիկական (ավտոմատ) մոդել (հետագայում Մոդել) և ապացուցվել, որ ՋԲՌ-ի մեխանիզմը որպես բացասական հետադարձ կապով համակարգ նկարագրվում է ավտոմատների թեորիայով: Փորձարարական տվյալների հիման վրա ցույց է տրվել ընտրված վեգետատորա միջոցների ազդեցությունը Մոդելում ՋԲՌ-ի դեպրեսոր ֆունկցիայի վրա, ինչպես նաև տվյալ պայմաններում ԲՌՀ-ի փոփոխության պատճառները: Վերը նշված մեթոդի օգտագործման շնորհիվ, որը կարող է հանդիսանալ նաև Մոդելի մոդուլներից մեկը, կանխատեսվել է ֆորուֆորլի փոքր դեղաչափի պայմաններում ԲՌՀ-ի զգալի նվազումը և դրա հնարավոր պատճառը:

Մշակված ավտոմատ Մոդելը կարող է հանդիսանալ ՋԲՌ-ի դիսֆունկցիայի կանխատեսման մաթեմատիկական մոդելի հիմնային մոդուլ, նպաստել արյան համակարգի հիվանդությունների վաղ ախտորոշմանը, այդ թվում հիպերտոնիկ հիվանդության, դառնալ բացասական հետադարձ կապի կարգավորման պրոցեսների ունիվերսալ մոդել:

Այսպիսով կարելի է եզրակացնել, որ ՋԲՌ համակարգը հանդիսանում է վեգետատորա դեղամիջոցների ազդեցության թիրախ, ՋԲՌ-ի վրա ունեցած ազդեցության բնույթից կախված հնարավոր է ուսումնասիրել և հայտնաբերել վեգետատորա դեղամիջոցների նոր հատկություններ, մշակված է ՍԿՀ-ի ռեֆլեկտոր փոփոխության քանակական գնահատման բացակայության դեպքում ԲՌՀ-ի կանխատեսման մաթեմատիկական մեթոդ, ՋԲՌ համակարգը նկարագրվում է ավտոմատների թեորիայով, առաջարկված ՋԲՌ-ի ավտոմատ մոդելի միջոցով հնարավոր է վեգետատորա միջոցների ուսումնասիրումը և նրանց հատկությունների կանխատեսումը:

ARTERIAL BARORECEPTOR REFLEX AS A TARGET FOR THE IMPACT OF
VEGETOTROPIC DRUGS AND AN OBJECT OF MATHEMATICAL MODELING

SUMMARY

The purpose of this research is to assess the impact of original vegetotropic drugs Gangleronum, Beditin and Fobufol synthesized at the Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry of STCOPC of the NAS of Armenia on the sensitivity of arterial baroreceptor reflex (ABR), and the development of a base module of the ABR mathematical model using discrete mathematics methods. The research was done on white outbred rats; to assess the impact of selected vegetotropic drugs on the sensitivity of ABR (BRS) pharmacological method to determine BRS (Oxford test) was selected; to describe the discrete ABR model logic algebra was used.

In the course of BRS testing against the backdrop of selected vegetotropic drugs, it was found that ganglioplegic Gangleronum improves the depressor function of ABR in rats, which, probably, is related to the antianginal property of Gangleronun and the impact on carotid glomus. The latter, due to indirect action on vasomotor and respiratory centers, can be one of the causes of the hypotensive action of the drug. The obtained results allow to broaden the application of Gangleronum in antihypertensive therapy and psychogenic cardialgia.

A new property of the selective peripheral α_2 -adrenoblocker (AB) Beditin to reduce but not to suppress BRS, similar to other representatives of α -AB, has been discovered. In terms of impact on the function of the depressor ABR: 1) previously made statements about Beditin's high α_2/α_1 -selectivity and selectivity to vascular (extrasynaptic) α_2 -adrenoreceptors (AR) and the assumption about the lack of antagonistic activity to α_2A -AR are confirmed; 2) Beditin's property to increase noradrenaline (NA) secretion in sympathetic insufficiency is assumed. 3) the distribution of Beditin's selectivity to α_2 -AR subtypes can be traced as follows: α_2B -AR $>$ α_2C -AR $>>>$ α_2A -AR, which, in particular, allows to regard the drug as a pharmacological analyzer when detecting and researching sub-type selective α_2 -AR compounds.

It's been found that non-selective β -AB with intrinsic sympathomimetic activity (ISA) Fobufol reduces BRS to a lesser extent than non-selective β -AB propranolol in single use, which can be the result of the lack of antiarrhythmic (membrane-stabilizing) action in Fobufol. In terms of impact on depressor ABR, the assumption about more pronounced ISA of the drug to β_2 -AR $>$ β_1 -AR and more pronounced antagonism to β_1 -AR $>$ β_2 -AR is confirmed, which allows to consider Fobufol to be a selective β -AB with ISA with vasodilatory properties.

For the first time, a predictive method has been developed and applied to determine the sensitivity of depressor function ABR by hypertensive response in the absence of quantitative estimate of reflectory changes in heart rate, which allowed during the Oxford test to assess BRS against the backdrop of β -AB under the action of which vagal bradycardia was neutralized. With the help of this method, it is proposed to reveal the property of vegetotropic drugs to impact on vagal influence effects in heart rate, particularly, to forecast β -AB membrane-stabilizing property.

A mathematical (automat) model of equilibrium in ABR has been developed, and it has been proved that the ABR mechanism as a system with negative feedback is described by the automata theory. Based on experimental data, the impact of selected vegetotropic drugs on the ABR depressor function has been demonstrated in an automat model of equilibrium in the ABR system, and the causes of change in BRS values against the backdrop of drugs. Thanks to the application of the above BRS assessment method by hypertensive response, which is one of the modules of the ABR automata model, a prognosis is made concerning the reduction of the BRS value against the backdrop of Fobufol in small doses, and the possible cause of BRS reduction.

The developed automat ABR model can be a base module of the mathematical prognostic model of ABR dysfunctions, and contribute to early diagnostics of blood circulatory system diseases, including hypertension, and become a universal model for regulatory processes with a negative feedback loop, which account for the majority of physiological control systems.

Thus, vegetotropic drugs impact the ABR mechanism; in terms of impact on ABR, it possible to research and discover new properties in vegetotropic drugs; a BRS predictive method in the absence of quantitative estimate of reflectory changes in heart rate has been developed; the ABR system is described by the automata theory; based on the proposed automat ABR model, it is possible to research and forecast the properties of vegetotropic drugs.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "A. Aleynov", with a stylized flourish at the end.