

Модулирующая роль простагландина E₂ в холинергической регуляции сердечной деятельности у нормотензивных животных

А.Ю.Рунихин¹, Г.В.Порядин², В.И.Савчук³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. И.Ю.Демидова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Г.В.Порядин);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, Москва (директор — проф. А.П.Эттингер)

Цель исследования — оценить влияние простагландина E₂ (ПГЕ₂) на холинергическую регуляцию сердца. На 88 здоровых кошках установлено, что ПГЕ₂ обладает кардиодепрессорным эффектом, в реализации которого участвуют блуждающие нервы. Под влиянием ПГЕ₂ возрастает активность немиелинизированных С-афферентных волокон вагуса, что приводит к ваготонии. Ваготонический эффект ПГЕ₂ является одним из механизмов его кардиодепрессорного и антигипертензивного действия. Модулирующее влияние ПГЕ₂ на холинергическую иннервацию может повысить эффективность контроля артериального давления и улучшить морфофункциональное состояние жизненно важных органов.

Ключевые слова: простагландин E₂, блуждающий нерв, С-афферентные волокна, антигипертензивный эффект

Prostaglandin E₂ Modulating Cholinergic Regulation of Cardiovascular System in Normotensive Animals

A.Yu.Runikhin¹, G.V.Poryadin², V.I.Savchuk³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Endocrinology and Diabetology of Doctors Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.Yu.Demidova);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. G.V.Poryadin);

³Pirogov Russian National Research Medical University, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Moscow (Director — Prof. A.P.Oettinger)

The aim of the study was the evaluation of prostaglandin E₂ (PGE₂) influence on cholinergic cardiac innervation. Our experimental investigation established that PGE₂ induced cardiodepressor effect in normotensive cats ($n = 88$) due to *vagus nerves* activation. PGE₂ stimulated vagal C-afferent fibers thus leading to vagotonia. Vagotonic effect of PGE₂ is one of the mechanisms for myocardium contractility and antihypertensive action. PGE₂ modulating cholinergic influence may improve blood pressure control and morphology and function of vital organs.

Key words: prostaglandin E₂, vagus nerve, C-afferent fibers, antihypertensive effect

Для корреспонденции:

Савчук Вера Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефоны: (495) 434-4400

E-mail: runikhinau@mail.ru

Статья поступила 02.09.2013, принята к печати 20.02.2014

В настоящее время установлено, что простагландин E₂ (ПГЕ₂) является эндогенным регулятором сократительной функции сердца [1, 2], мощным артериальным вазодилататором [2, 3], улучшает кровоснабжение миокарда, почек, головного мозга [2, 4]. Физиологические эффекты действия ПГЕ₂ на кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов обусловлены его влиянием на аденилатциклазную систему клеток посредством

стимуляции PGE₂-рецепторов и модуляции активности β₂-адренорецепторов [2, 5, 6]. В экспериментальных исследованиях было показано, что PGE₂ оказывает не только прямое воздействие на клетки-мишени внутренних органов, но и модулирует их вегетативную регуляцию, уменьшая чрезмерную симпатотонию [1, 4, 7–9]. В меньшей степени изучено воздействие PGE₂ на парасимпатическую регуляцию функций внутренних органов.

Наше исследование посвящено изучению влияния простагландина E₂ на холинергическую (вагусную) регуляцию органов кровообращения.

Материалы и методы

Опыты проведены на 88 нормотензивных здоровых кошках (с массой тела 2,5–3 кг), наркотизированных нембуталом (40 мг/кг), в условиях управляемого дыхания с контролем за pH, pO₂ и pCO₂. PGE₂ (50 мкг/кг) вводили болюсно в ушко левого предсердия. Такой способ введения предотвращал быструю инактивацию PGE₂ в легких.

Уровень АД измеряли датчиком, введенным в бедренную артерию. Среднее динамическое АД (АД_{ср}) определяли как сумму величин диастолического и 1/3 пульсового АД. Для оценки влияния PGE₂ на кардиогемодинамику при помощи введенного через сонную артерию зонда-электрода регистрировали конечное систолическое давление в левом желудочке (КСД_{лж}), скорость его нарастания в ЛЖ (dp/dt-с) как показатель уровня сократительной активности ЛЖ и скорость снижения давления в ЛЖ (dp/dt-р), которая характеризовала расслабление миокарда в диастоле. Все показатели регистрировались в автоматическом режиме на мингографе.

Выполнено 4 серии исследований. В 1-й серии изучали влияние PGE₂ на показатели системной и внутрисердечной гемодинамики у 28 кошек с сохранной (интактной) вегетативной иннервацией. Во 2-й серии у 10 кошек исследовали влияние PGE₂ на системную и внутрисердечную гемодинамику после двусторонней ваготомии. В 3-й серии у 20 кошек изучали модулирующее влияние PGE₂ на гемодинамические параметры в условиях электрической стимуляции вагуса. В 4-й серии у 30 кошек изучали роль миелинизированных (А) и немиелинизированных (С) волокон вагуса в реализации кардиотропного эффекта PGE₂, для чего проводили селективную или тотальную термоблокаду кардиальных афферентных волокон вагуса. С этой целью после пересечения левого блуждающего нерва расщепляли правый блуждающий нерв на тонкие филаменты и из них выделяли афферентные кардиальные волокна, синхронно регистрируя биоэлектрические импульсы, соответствующие различным фазам сердечного цикла. Для достижения селективной термоблокады миелинизированных А-афферентных нервных проводников афферентные волокна охлаждали до +8 °С с помощью специального термодиода. При охлаждении афферентных волокон до +2 °С вызывали тотальную блокаду А- и С-афферентных волокон вагуса.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ «Statistica v. 6.0», применяли *t*-критерий Стьюдента.

На проведение экспериментов получено разрешение Этического комитета РНИМУ им. Н.И.Пирогова (протокол № 85 от 15.12.2008).

Результаты исследования и их обсуждение

Все животные, включенные в исследование, были нормотензивными — систолическое и диастолическое АД колебалось в пределах 117–124 и 70–77 мм рт.ст. соответственно.

В 1-й серии опытов у кошек с интактной бульбарной иннервацией до применения PGE₂ гемодинамические показатели были следующими: АД — 118 ± 2,3/70 ± 1,5 мм рт.ст. (АД_{ср} = 86 ± 1,8 мм рт.ст.), КСД_{лж} = 127 ± 2,2 мм рт.ст., dp/dt-с = 5506 ± 351 мм рт.ст./с, dp/dt-р = 5145 ± 501 мм рт.ст./с. После введения в ушко левого предсердия PGE₂ в дозе 50 мкг/кг через 5–15 с развивался гипотензивный эффект, который достигал максимума через 60–70 с, когда снижение АД_{ср} составляло 40 ± 3,1 мм рт.ст. (46,5%; *p* < 0,01). Под влиянием PGE₂ также снизились КСД_{лж} на 56 ± 3,9 мм рт.ст. (44,1%; *p* < 0,01), сократительная способность ЛЖ (dp/dt-с) на 3056 ± 325 мм рт.ст./с (55,5%; *p* < 0,01) и скорость расслабления миокарда ЛЖ (dp/dt-р) на 2933 ± 756 мм рт.ст./с (57%; *p* < 0,05) (рис. 1).

Ранее механизм гипотензивного действия PGE₂ связывали только с расширением резистивных сосудов [2]. Полученные нами данные свидетельствуют, что отчасти гипотензивный эффект PGE₂ может быть связан со снижением сократительной способности миокарда. Индуцированное PGE₂ снижение скорости расслабления миокарда может усиливать кардиодепрессорный эффект за счет уменьшения диастолического наполнения ЛЖ.

Во 2-й серии опытов у кошек, подвергнутых двусторонней ваготомии, до введения PGE₂ гемодинамические показатели были следующими: АД — 122 ± 3,8/74 ± 2,4 мм рт.ст. (АД_{ср} = 90 ± 3,6 мм рт.ст.), КСД_{лж} = 133 ± 4,0 мм рт.ст.,

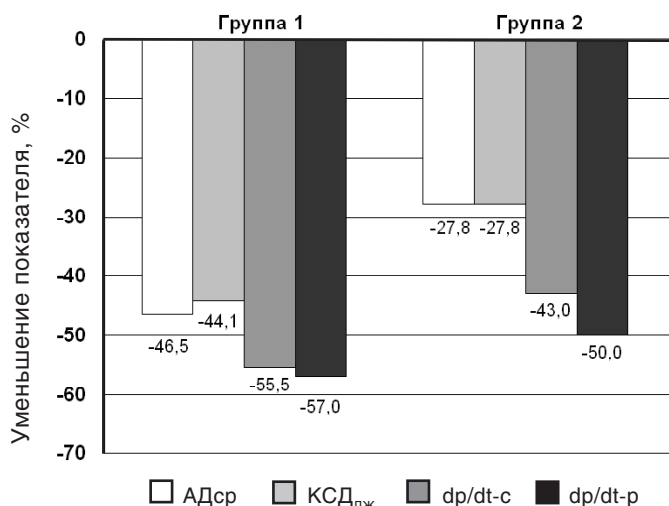


Рис. 1. Влияние PGE₂ (50 мкг/кг внутрисердечно) на гемодинамику у кошек с интактной иннервацией (группа 1) и после двусторонней ваготомии (группа 2).

Здесь и на рис. 2 и 3: АД_{ср} — среднее динамическое АД; КСД_{лж} — конечное систолическое давление в левом желудочке сердца; dp/dt-с — скорость нарастания давления в левом желудочке; dp/dt-р — скорость расслабления миокарда левого желудочка.

$dp/dt-c = 5874 \pm 410$ мм рт.ст./с, $dp/dt-p = 5303 \pm 441$ мм рт.ст./с. В ответ на введение ПГЕ₂ общая направленность изменения всех показателей у них была такой же, как у животных с интактными блуждающими нервами, а именно: АД_{ср} снизилось на $25 \pm 2,9$ мм рт.ст. (27,8%; $p < 0,01$), КСД_{лж} — на $37 \pm 2,0$ мм рт.ст. (27,8%; $p < 0,001$), $dp/dt-c$ — на 2526 ± 346 мм рт.ст./с (43,0%; $p < 0,001$), $dp/dt-p$ — на 2651 ± 273 мм рт.ст./с (50%; $p < 0,001$) (см. рис. 1). Вместе с тем обращает внимание, что после парасимпатической денервации (по сравнению с кошками с сохранной иннервацией) ПГЕ₂ снижал АД_{ср} в 1,7 раза меньше ($p < 0,01$), КСД_{лж} — в 1,6 раза меньше ($p < 0,01$), сократимость миокарда ЛЖ — в 1,3 раза меньше ($p < 0,05$).

Сопоставление данных, полученных в 1-й и 2-й сериях опытов, свидетельствует, что частичная парасимпатическая денервация ослабляет гипотензивный и кардиогемодинамические эффекты ПГЕ₂. Это позволило сформулировать принципиальное положение о том, что гипотензивный эффект ПГЕ₂ является результатом не только прямого вазодилатирующего действия, но также связан с его модулирующим воздействием на парасимпатическую регуляцию системы кровообращения.

В 3-й серии опытов исследовали гемодинамический эффект ПГЕ₂ на фоне экспериментального усиления холинергических влияний путем электрической стимуляции правого блуждающего нерва. Для электрической стимуляции выделенных афферентных волокон вагуса использовали платиновые биполярные электроды с межполюсным расстоянием 2 мм, нанося раздражение величиной 5 В с длительностью каждого импульса 1 мс и общей продолжительностью стимуляции 5 с.

Проведено сравнение интенсивности рефлекторных реакций на стимуляцию вагуса в контрольной группе животных, которым не вводили ПГЕ₂ (подгруппа 3А; $n = 10$), с интенсивностью реакций у животных, которым стимуляцию вагуса проводили после введения 50 мкг/кг ПГЕ₂ в ушко левого предсердия (подгруппа 3Б; $n = 10$). Исходные значения гемодинамических показателей у кошек в подгруппе 3А были следующими: АД — $120 \pm 3,5/73 \pm 2,2$ мм рт.ст.

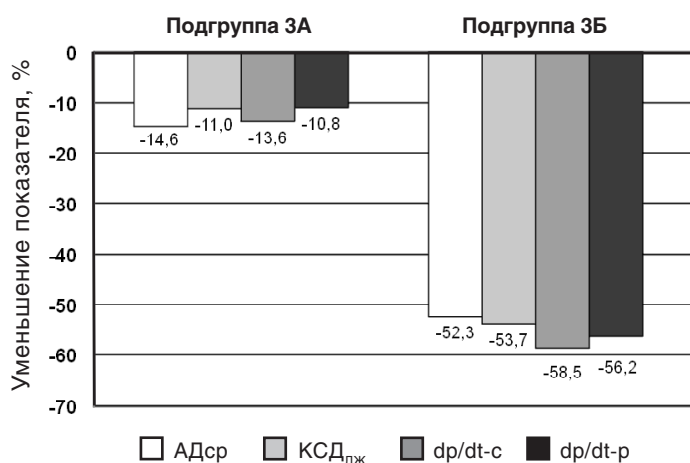


Рис. 2. Гемодинамические эффекты электрической стимуляции блуждающего нерва у кошек и их изменение под влиянием ПГЕ₂ (50 мкг/кг внутрисердечно). Подгруппа 3А — стимуляция *n.vagus* после введения ПГЕ₂; подгруппа 3Б — стимуляция *n.vagus* после введения ПГЕ₂.

(АД_{ср} = $89 \pm 2,8$ мм рт.ст.), КСД_{лж} = $127 \pm 3,8$ мм рт.ст., $dp/dt-c = 5573 \pm 546$ мм рт.ст./с, $dp/dt-p = 5337 \pm 451$ мм рт.ст./с. В подгруппе 3Б эти показатели составляли: АД — $117 \pm 3,6/71 \pm 1,9$ мм рт.ст. (АД_{ср} = $86 \pm 2,5$ мм рт.ст.), КСД_{лж} = $123 \pm 3,1$ мм рт.ст., $dp/dt-c = 5607 \pm 599$ мм рт.ст./с, $dp/dt-p = 5086 \pm 531$ мм рт.ст./с. У кошек подгруппы 3А, которым не вводили ПГЕ₂, электростимуляция вагуса вызвала снижение АД_{ср} на $13 \pm 2,1$ мм рт.ст. (14,6%; $p < 0,05$), КСД_{лж} — на $14 \pm 3,0$ мм рт.ст. (11%; $p < 0,05$), $dp/dt-c$ — на 758 ± 384 мм рт.ст./с (13,6%; $p > 0,05$), $dp/dt-p$ — на 576 ± 377 мм рт.ст. (10,8%; $p > 0,05$) (рис. 2). У кошек подгруппы 3Б, которым вагус раздражали после предварительного введения ПГЕ₂, АД_{ср} снизилось на $45 \pm 2,2$ мм рт.ст. (52,3%; $p < 0,01$), КСД_{лж} — на $66 \pm 3,1$ мм рт.ст. (53,7%; $p < 0,01$), $dp/dt-c$ — на 3280 ± 313 мм рт.ст./с (58,5%; $p < 0,01$), $dp/dt-p$ — на 2858 ± 277 мм рт.ст./с (56,2%; $p < 0,01$) (см. рис. 2).

Таким образом, под влиянием ПГЕ₂ способность вагуса снижать АД_{ср} возросла в 3,6 раза ($p < 0,01$), снижать КСД_{лж} — в 4,9 раза ($p < 0,01$), снижать $dp/dt-c$ — в 4,3 раза ($p < 0,01$), снижать $dp/dt-p$ — в 5,2 раза ($p < 0,01$). Выявленная нами способность ПГЕ₂ потенцировать снижение АД, индуцированное ваготонией, согласуется с данными, полученными другими исследователями [1, 7]. В наших опытах показано, что ПГЕ₂ модулирует (усиливает) влияние вагуса не только на уровень АД, но и на показатели внутрисердечной гемодинамики.

Модулирующее влияние ПГЕ₂ на парасимпатическую регуляцию сердечной деятельности предположительно является результатом изменения рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы. Теоретически такое влияние может быть следствием стимулирующего действия ПГЕ₂ на хеморецепторы и хемочувствительные окончания сердца и сосудов, которые связаны с бульбарными С-афферентными кардиоваскулярными волокнами. Для проверки этой гипотезы проведена 4-я серия опытов. У 10 кошек исследовали эффекты ПГЕ₂ после левосторонней ваготомии, но без термоблокады правого вагуса (подгруппа 4А). У других 10 кошек исследовали влияние ПГЕ₂ на гемодинамику в условиях левосторонней ваготомии в сочетании с селективной термоблокадой миелинизированных А-волокон правого вагуса (подгруппа 4Б). Еще у 10 кошек гемодинамические эффекты ПГЕ₂ оценивали в условиях левосторонней ваготомии в сочетании с тотальной термоблокадой А-волокон и немиелинизированных С-волокон правого вагуса (подгруппа 4В). Такой методический прием позволил провести дифференцированную оценку роли различных бульбарных афферентных структур в реализации нейрогенного влияния ПГЕ₂ на сердечно-сосудистую систему.

У кошек подгруппы 4А исходные показатели были следующими: АД — $121 \pm 3,0/75 \pm 2,6$ мм рт.ст. (АД_{ср} = $90 \pm 2,5$ мм рт.ст.), КСД_{лж} = $129 \pm 3,4$ мм рт.ст., $dp/dt-c = 5719 \pm 507$ мм рт.ст./с, $dp/dt-p = 5057 \pm 351$ мм рт.ст./с. У них ПГЕ₂ снизил АД_{ср} на $32 \pm 2,1$ мм рт.ст. (35,6%; $p < 0,01$), КСД_{лж} — на $37 \pm 4,5$ мм рт.ст. (28,7%; $p < 0,01$), $dp/dt-c$ — на 1836 ± 246 мм рт.ст./с (32,1%; $p < 0,01$), $dp/dt-p$ — на 2028 ± 235 мм рт.ст./с (40,1%; $p < 0,001$) (рис. 3).

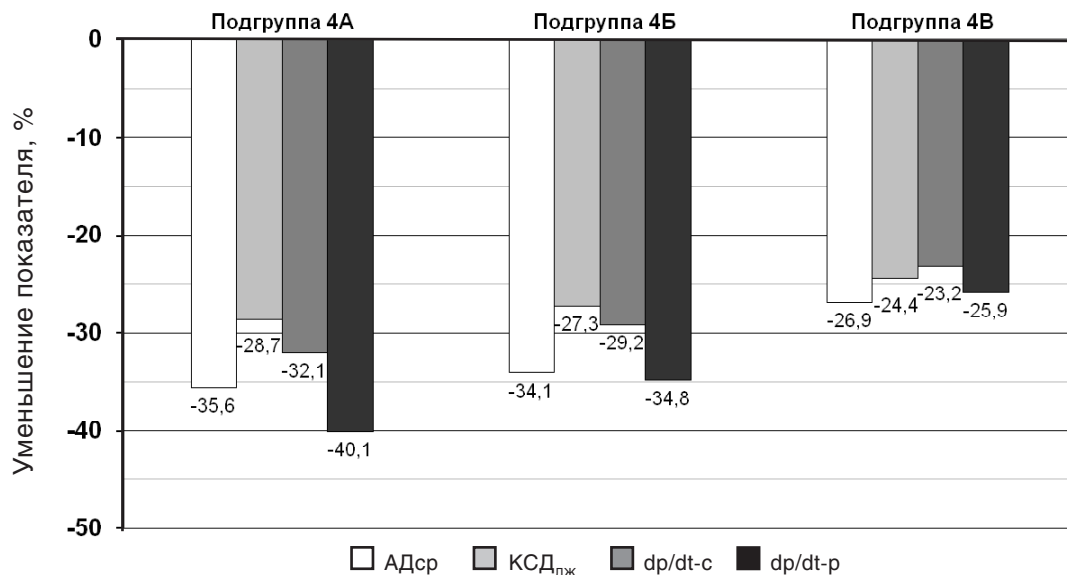


Рис. 3. Участие А-афферентных и С-афферентных волокон блуждающего нерва в реализации эффекта действия ПГЕ₂ (50 мкг/кг внутрисердечно) на гемодинамику. Подгруппа 4А — эффект ПГЕ₂ на фоне левосторонней ваготомии без проведения термоблокады правого *n.vagus*; подгруппа 4Б — эффект ПГЕ₂ на фоне левосторонней ваготомии и правосторонней термоблокады А-волокон *n.vagus*; подгруппа 4В — эффект ПГЕ₂ на фоне левосторонней ваготомии и правосторонней термоблокады А-волокон и С-волокон *n.vagus*.

Селективная термоблокада А-афферентных волокон, осуществленная у кошек подгруппы 4Б, не повлияла на эффекты действия ПГЕ₂. До введения ПГЕ₂ у них АД составило 122 ± 3,4/76 ± 2,2 мм рт.ст. (АДср = 91 ± 3,2 мм рт.ст.), КСД_{лж} — 132 ± 3,9 мм рт.ст., dp/dt-c — 5778 ± 564 мм рт.ст./с, dp/dt-p — 5177 ± 413 мм рт.ст./с. На фоне селективной блокады А-волокон вагуса ПГЕ₂ снизил АДср на 31 ± 3,1 мм рт.ст. (34,1%; *p* < 0,01), КСД_{лж} — на 36 ± 4,2 мм рт.ст. (27,3%; *p* < 0,01), сократительную способность миокарда — на 1687 ± 420 мм рт.ст./с (29,2%; *p* < 0,01), скорость расслабления миокарда — на 1802 ± 290 мм рт.ст./с (34,8%; *p* < 0,01) (см. рис. 3). Достоверное различие эффектов ПГЕ₂ у животных без термоблокады (подгруппа 4А) и у животных с селективной термоблокадой А-афферентных волокон (подгруппа 4Б) отсутствовало. Это позволяет считать, что миелинизированные кардиоваскулярные волокна вагуса не имеют существенного значения в реализации эффекта действия ПГЕ₂ на сердечную деятельность.

У кошек с тотальной термоблокадой А- и С-афферентных волокон вагуса (подгруппа 4В) до применения ПГЕ₂ гемодинамические параметры были следующими: АД — 124 ± 2,1/77 ± 2,0 мм рт.ст. (АДср = 93 ± 3,1 мм рт.ст.), КСД_{лж} = 135 ± 3,8 мм рт.ст., dp/dt-c = 5900 ± 533 мм рт.ст./с, dp/dt-p = 5214 ± 407 мм рт.ст./с. Введение этим животным ПГЕ₂ вызвало снижение АДср на 25 ± 2,9 мм рт.ст. (26,9%; *p* < 0,01), КСД_{лж} — на 33 ± 4,1 мм рт.ст. (24,4%; *p* < 0,01), dp/dt-c — на 1369 ± 153 мм рт.ст./с (23,2%; *p* < 0,01), dp/dt-p — на 1350 ± 356 мм рт.ст./с (25,9%; *p* < 0,05) (см. рис. 3). У животных с тотальной термоблокадой блуждающего нерва (подгруппа 4В) степень снижения АДср, подавление сократительной способности миокарда и угнетение расслабления миокарда под влиянием ПГЕ₂ были достоверно менее выраженными, чем у животных без термоблокады вагуса (подгруппа 4А). Учитывая отсутствие влияния блокады миелинизированных волокон вагуса на

эффекты ПГЕ₂, можно считать, что в реализации эффектов действия ПГЕ₂ на уровень АД и кардиогемодинамику участвуют чувствительные немиелинизированные волокна блуждающего нерва. Следует полагать, что тотальная термоблокада вагуса ослабила гемодинамические эффекты ПГЕ₂ именно за счет нарушения проведения по немиелинизированным С-волоконкам. Выраженность гипотензивного эффекта ПГЕ₂ после сочетанной блокады А- и С-волокон была близка к выраженности этого эффекта у кошек, подвергнутых хирургической перерезке обоих блуждающих нервов.

Совокупность полученных данных позволяет считать, что простагландин E₂ реализует свое воздействие на кардиоваскулярную систему как за счет прямой вазодилатации, так и за счет модулирующего влияния на вегетативную иннервацию сердца. Изложенные выше факты свидетельствуют в пользу того, что ПГЕ₂ опосредует свое ваготоническое влияние на гемодинамику через С-афферентные волокна вагуса, связанные с хеморецепторами и хемочувствительными окончаниями, в отличие от А-афферентных волокон, иннервирующих механорецепторы. Можно предполагать, что вводимый внутрисердечно ПГЕ₂ стимулирует хемочувствительные элементы, что приводит к усилению потока импульсов по немиелинизированным С-афферентным бульбарным волокнам в ЦНС и возбуждению ядер блуждающих нервов. Таким образом, в формировании конечного, результирующего, влияния ПГЕ₂ на систему кровообращения имеют значение изменения функционального состояния центральных и периферических нервных механизмов. Следовательно, гипотензивный и кардиодепрессорный эффекты ПГЕ₂ частично опосредуются нейрогенными механизмами.

Полученные нами данные об усилении С-афферентной холинергической активности под влиянием ПГЕ₂ согласуются с результатами других исследований. Было по-

казано, что ПГЕ₂ стимулирует С-афферентные волокна некоторых сосудов [1, 7, 8], легких [10], модулирует нейрогенные реакции желудочно-кишечного тракта [11], почек [8, 12], мочевого пузыря [13]. Влияние ПГЕ₂ на афферентную холинергическую иннервацию сердца ранее не исследовали.

Выявленное нами модулирующее влияние ПГЕ₂ на парасимпатическую регуляцию сердечно-сосудистой системы имеет важное значение. Постоянно образующийся в организме ПГЕ₂, регулируя вегетативную иннервацию органов кровообращения, может способствовать повышению эффективности контроля АД и улучшать морфофункциональное состояние жизненно важных органов [2, 4, 9].

Выводы

1. Простагландин E₂ при внутрисердечном введении нормотензивным кошкам оказывает кардиодепрессорное и гипотензивное действие — достоверно снижает скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, конечное систолическое давление в левом желудочке и системное АД.

2. Парасимпатическая нервная система участвует в реализации кардиодепрессорного и гипотензивного эффектов простагландина E₂.

3. Простагландин E₂ усиливает развивающиеся при электрической стимуляции блуждающего нерва холинергические влияния на миокард и уровень АД у нормотензивных кошек.

4. Модулирующее влияние простагландина E₂ на вегетативную иннервацию сердца осуществляется путем активации немиелинизированных С-афферентных кардиоваскулярных волокон блуждающего нерва.

Литература

1. Wang Y.P., Mizoguchi K., Tsuruhara Y. et al. Effects of prostaglandins on baroreflex during reperfusion of the ischemic myocardium // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000. V.27 (5–6). P.406–411.
2. Yuhki K., Kojima F., Kashiwagi H. et al. Roles of prostanoids in the pathogenesis of cardiovascular diseases: Novel insights from knockout mouse studies // *Pharmacol Ther*. 2011. V.129 (2). P.195–205.
3. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of medical physiology*. 12th ed. Philadelphia: International Edition, 2011. 1041 p.

4. Рунихин А.Ю., Савчук В.И. Экспериментальное изменение баланса депрессорных и прессорных простагландинов и его роль в развитии злокачественной артериальной гипертензии // *Вестн. РГМУ*. 2009. №2. С.57–61.
5. St-Jacques B., Ma W. Prostaglandin E2/E4 signaling facilitates EP4 receptor externalization in primary sensory neurons in vitro and in vivo // *Pain*. 2013. V.154 (2). P.313–323.
6. Goncharova E.A., Goncharov D.A., Zhac H. et al. β 2-adrenergic receptor agonists modulate human smooth muscle cell via vasodilator-stimulated phosphoprotein // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012. V.46 (1). P.48–54.
7. Yang T., Du Y. Distinct roles of central and peripheral prostaglandin E2 and EP subtypes in blood pressure regulation // *Am J Hypertens*. 2012. V.25 (10). P.1042–1049.
8. Zhang Z.H., Wei S.G., Francis J., Felder R.B. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003. V.284 (4). P.R916–R927.
9. Sellers R.S., Radi Z.A., Khan N.K. Pathophysiology of cyclooxygenases in cardiovascular homeostasis // *Vet Pathol*. 2010. V.47 (4). P.601–613.
10. Maher S.A., Birrell M.A., Belvisi M.G. Prostaglandin E2 mediates cough via EP3 receptor: implications for future disease therapy // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. V.180 (10). P.923–928.
11. Hoang D., Macarthur H., Gardner A. et al. Prostanoid-induced modulation of neuropeptide Y and noradrenaline release from the rat mesenteric bed // *Auton Autacoid Pharmacol*. 2003. V.23 (2). P.141–147.
12. Kopp U.C., Cicha M.Z., Nakamura K. et al. Activation of EP4 receptors contributes to prostaglandin E₂-mediated stimulation of renal sensory nerves // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004. V.287 (6). P.F1269–F1282.
13. Aizawa N., Igawa Y., Nishizawa O., Wyndaele J.J. Effects of CL316,243, a beta 3-adrenoceptor agonist, and intravesical prostaglandin E2 on the primary bladder afferent activity of the rat // *Neurourol Urodyn*. 2010. V.29 (5). P.771–776.

Информация об авторах:

Рунихин Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 483-9444
 E-mail: runikhinau@mail.ru

Порядин Геннадий Васильевич, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 434-4574
 E-mail: gen@rsmu.ru