

Роль эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе артериальной гипертензии

Ю. А. Пенкина¹, Н. Л. Демина¹, Р. Ю. Кашин², В. И. Циркин²,
Е. И. Тарловская², А. А. Костяев³, Н. В. Проказова⁴

¹ кафедра анатомии и физиологии человека Вятского государственного гуманитарного университета;

² кафедра нормальной физиологии и кафедра госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии;

³ лаборатория консервации крови и тканей Кировского НИИ гематологии и переливания крови;

⁴ лаборатория липидов Института экспериментальной кардиологии РКНПК.

Резюме

Цель — изучить роль эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе артериальной гипертензии путем оценки их содержания в сыворотке крови и исследования влияния модуляторов и их аналогов на адренореактивность миокарда и сосудистых гладких мышц.

Методы. С помощью «Миоцитографа» оценивали адrenomодулирующую активность сыворотки крови человека, а также гистидина, триптофана, тирозина, предуктала, милдроната и лизофосфатидилхолина биометодом в опытах с миокардом лягушки и крысы и гладкими мышцами матки крысы и почечной артерии коровы.

Результаты. Сыворотка крови человека проявляет α - и β -адреносенсибилизирующую и α - и β -адреноблокирующую активности, что доказывает наличие эндогенных сенсибилизаторов α - и β -адренорецепторов и блокаторов α - и β -адренорецепторов. Показано, что лизофосфатидилхолин (10^{-6} - 10^{-5} М) снижает α -адренореактивность сосудистых мышц и β -адренореактивность миокарда, а гистидин, триптофан, тирозин, милдронат, предуктал и сыворотка крови (1:10⁴, 1:10³, 1:500 и 1:100) восстанавливают ее. После 40 лет у людей снижается содержание в крови эндогенных сенсибилизаторов α - и β -адренорецепторов. Это особенно выражено при III стадии артериальной гипертензии, для которой также характерно повышенное содержание эндогенных блокаторов α - и β -адренорецепторов.

Заключение. Артериальная гипертензия рассматривается как следствие снижения эффективности активации α -адренорецепторов миокарда и β -адренорецепторов сосудов, обусловленное повышением уровня лизофосфатидилхолина. Применение гистидина, триптофана и тирозина (как компонентов эндогенных сенсибилизаторов α - и β -адренорецепторов), а также предуктала и милдроната рассматривается как перспективное направление в профилактике и лечении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сыворотка крови, эндогенные модуляторы, миокард, миоэпителий, почечная артерия.

Введение

Предполагается, что дефицит β -адренергических воздействий на миокард приводит к формированию артериальной гипертензии (АГ), так как он вызывает избыточную продукцию

катехоламинов, а это ведет к гипертрофии миокарда [1, 2]. Считается, что одной из причин сердечной недостаточности также является снижение эффективности β -адренергических воздействий на миокард [1, 2, 3]. Поэтому вопрос о механизмах, лежащих в основе изменения эффективности адренергических воздействий на сердце и сосуды, является актуальным. Нам представляется, что определенную роль в этих механизмах могут играть эндогенные модуляторы адренорецепторов (АР), в том числе эндогенные сенсибилизаторы α -АР и β -АР (ЭСААР и ЭСБАР) и эндогенные блокаторы α -АР и β -АР (ЭБААР и ЭББАР). Наличие ЭСБАР и ЭББАР в сыворотке крови человека было выявлено в опытах с гладкими мышцами матки, сосудов и трахеи по изменению их ре-

В. И. Циркин — д. м. н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии Кировской государственной медицинской академии;

Е. И. Тарловская — проф. каф. госпитальной терапии;

А. А. Костяев — к. м. н., зав. лабораторией консервации крови и тканей;

Н. В. Проказова — к. х. н., доцент, ст. научный сотрудник;

Ю. А. Пенкина — очный аспирант каф. анатомии, физиологии человека и валеологии;

Н. Л. Демина — старший преподаватель каф. медико-биологических дисциплин;

Р. Ю. Кашин — очный аспирант каф. нормальной физиологии.

акции на адреналин, т.е. по ее усилению (ЭСБАР) или ослаблению (ЭББАР) [4, 5, 6, 7], а ЭСААР был выявлен в сыворотке пуповинной крови новорожденных в опытах с гладкими мышцами сосудов пуповины [8]. При изучении природы эндогенных модуляторов адренореактивности в опытах с гладкими мышцами показано, что ЭСБАР-активность проявляют гистидин, триптофан, тирозин, являющиеся, вероятно, компонентами ЭСБАР, а также предуктал и милдронат [7, 9]. Мы предположили [10, 11], что функцию ЭББАР может выполнять лизофосфатидилхолин (ЛФХ), который, согласно данным [12, 13], является естественным компонентом клеток, образующимся под влиянием фосфолипазы A_2 и лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, в том числе из липопротеидов низкой плотности.

Целью данной работы явилось изучение роли эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе АГ. Для этого оценивали содержание в сыворотке крови женщин и мужчин (в том числе при наличии у них АГ II и III стадий) эндогенных модуляторов адренореактивности (ЭСБАР, ЭББАР, ЭСААР, ЭБААР) по проявлению аденомодулирующей активности ряда разведений ($1:10^4$, $1:10^3$, 1:500, 1:100 и 1:50) сыворотки крови в опытах с изолированным миокардом лягушки и крысы и гладкими мышцами матки крысы и почечной артерии коровы. Дополнительно в работе была поставлена задача более детально изучить адренореактивность двух тест-объектов (миокард и гладкие мышцы почечной артерии) и ее изменение под влиянием гистидина, триптофана, тирозина, милдроната, предуктала, ЛФХ и сыворотки крови.

Методика

Исследовали сыворотку венозной крови 140 здоровых людей (доноров крови), а также 120 пациентов с АГ II и III стадий (ст.), находящихся на стационарном лечении. Сыворотку получали при центрифугировании (1000 об/мин, 15 мин) и разводили раствором Рингера или Кребса в 10^4 , 10^3 , 500, 100, 50 и 10 раз. Сократительную активность изолированного сердца лягушки ($n=141$), миокарда правого желудочка крысы ($n=131$), продольных полосок рога матки крысы (77 животных) и циркулярных полосок почечной артерии коровы (147 животных) регистрировали по методике Циркина В. И. и соавт. [5, 8] в условиях их перфузии раствором Рингера при 18–22°C (сердце лягушки) или раствором Кребса при 37°C (ткани теплокровных) на «Миоцитографе» с помощью механотрона 6MX1C (МЭЛЗ, Россия) или датчика силы FSL05N2C (фирма Honeywell, США). Сокращения миокарда лягушки вызывали 30-

секундной серией электростимулов (1 Гц, 5 мс, 15В от электростимулятора ЭСЛ-1), наносимую в конце каждого 10-минутного этапа эксперимента, а сокращения миокарда крысы — непрерывной стимуляцией (1 Гц, 5 мс, 25–30 В) на протяжении всех 5-минутных этапов эксперимента. В опытах с гладкими мышцами длительность каждого этапа экспериментов, проводимых по различным схемам, составляла 10 минут. Забой крыс осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР от 12.08.77).

Результаты исследования подвергнуты обработке с помощью статистической программы Primer of Biostatistics (version 4.03). Различия оценивали по критериям Стьюдента (t) или Уилкоксона (U), считая их достоверными при $p < 0,05$ [14]; в тексте результаты представлены в виде средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$), а наличие достоверных различий — символами соответственно t или U .

Результаты исследования

Миокард лягушки и крысы

При исследовании влияния шести ($1:10^4$, $1:10^3$, 1:500, 1:100, 1:50 и 1:10) разведений сыворотки крови 25 здоровых женщин (18–48 лет; в среднем — $31,2 \pm 1,9$ года) в опытах с миокардом лягушки ($n=10$) и крысы ($n=15$) установлено, что разведения 1:100 и $1:10^3$ не влияют на положительный инотропный эффект адреналина, разведение 1:500 повышает его, т.е. проявляет ЭСБАР-активность, а разведения 1:50 (миокард лягушки) и 1:10 (миокард лягушки и крысы) снижают его, т.е. проявляют ЭББАР-активность (рис. 1). Так, при исследовании разведения 1:500 в опытах с миокардом лягушки амплитуда сокращений при 2-м тестировании адреналином (т.е. на фоне сыворотки) составила соответственно $118,9 \pm 8,5\%$ от амплитуды, наблюдаемой при 1-м тестировании адреналином (далее — от исходной амплитуды), а при 3-м тестировании (т.е. после удаления сыворотки) — $99,2 \pm 5,6\%$; для миокарда крысы эти значения составили соответственно $110,5 \pm 3,4\%$ и $110,6 \pm 4,1\%$. В опытах с разведением 1:10 эти значения составили соответственно $71,1 \pm 8,1\%$ и $92,3 \pm 9,9\%$ (миокард лягушки) и $85,2 \pm 5,5\%$ и $63,6 \pm 12,7\%$ (миокард крысы). Разведение $1:10^4$ также снижало инотропный эффект адреналина (миокард лягушки), что мы объясняем развитием десенситизации под влиянием свободных агонистов β -АР, освобождаемых из связанного состояния в процессе разведения.

Подобно сыворотке крови гистидин (10^{-9} г/мл) и триптофан (10^{-9} г/мл) проявляли ЭСБАР-

Таблица Достоверное ($p < 0,05$, по критерию Стьюдента) наличие эндогенных сенсibilизаторов β -АР (ЭСБАР), блокатора β -АР (ЭББАР), сенсibilизатора α -АР (ЭСААР) и блокатора α -АР (ЭБААР) в сыворотке крови мужчин и женщин (в том числе при наличии АГ), выявляемое в опытах с миометрием крысы, миокардом лягушки и гладких мышцами почечной артерии коровы

Группы	n	Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины (тест-объект – миометрий крысы)						
Без АГ	13	–	–	–	ЭББАР	–
АГ II ст.	14	Д	–	–	–	–
АГ III ст.	12	–	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР
Мужчины (тест-объект – миометрий крысы)						
Без АГ	13	–	–	–	–	–
АГ II ст.	12	Д	–	–	–	–
АГ III ст.	13	Д	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР	ЭББАР
Женщины (тест-объект – миокард лягушки)						
Без АГ	10	Д	Д	–	ЭСБАР	–
АГ II ст.	9	–	Д	–	ЭСБАР	ЭСБАР
АГ III ст.	6	Д	Д	–	–	–
Мужчины (тест-объект – миокард лягушки)						
Без АГ	11	–	–	–	–	–
АГ II ст.	9	–	–	–	–	–
АГ III ст.	5	Д	–	–	–	–
Женщины (тест-объект – гладкие мышцы почечной артерии коровы)						
Без АГ	19	–	–	–	–	ЭСААР
АГ II ст.	11	–	ЭСААР	–	–	ЭСААР
АГ III ст.	12	–	–	–	–	–
Мужчины (тест-объект – гладкие мышцы почечной артерии коровы)						
Без АГ	20	–	–	–	–	ЭСААР
АГ II ст.	6	–	–	–	–	ЭСААР
АГ III ст.	11	–	ЭБААР	–	ЭБААР	ЭБААР

активность на «интактном» миокарде лягушки, но (также как тирозин и милдронат) не влияли на β -адренореактивность «интактного» миокарда крысы. ЛФХ снижал положительный инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки (10^{-6} и 10^{-5} М) и крысы (10^{-5} и 10^{-4} М, рис. 1 А), т.е. проявлял β -адреноблокирующую активность. На миокарде крысы установлено, что сниженная под влиянием ЛФХ (10^{-5} М) β -адренореактивность восстанавливается (в присутствии ЛФХ) сывороткой крови в разведениях 1:10³ (рис. 1 А), 1:500 и 1:100, а также гистидином, триптофаном, тирозином (все — 10^{-6} – 10^{-4} г/мл) и милдронатом (10^{-6} г/мл). Так, в опытах с 1000-, 500- и 100-кратными разведениями сыворотки крови ($n=9$), а также с гистидином (10^{-5} г/мл, $n=11$) и милдронатом (10^{-6} г/мл, $n=10$) ЛФХ уменьшал амплитуду сокращений соответственно до $75,2 \pm 5,9\%^y$, $71,1 \pm 4,1\%^y$, $64,8 \pm 5,6\%^y$, $86,2 \pm 3,1\%^y$ и $76,2 \pm 4,1\%^y$ от исходного

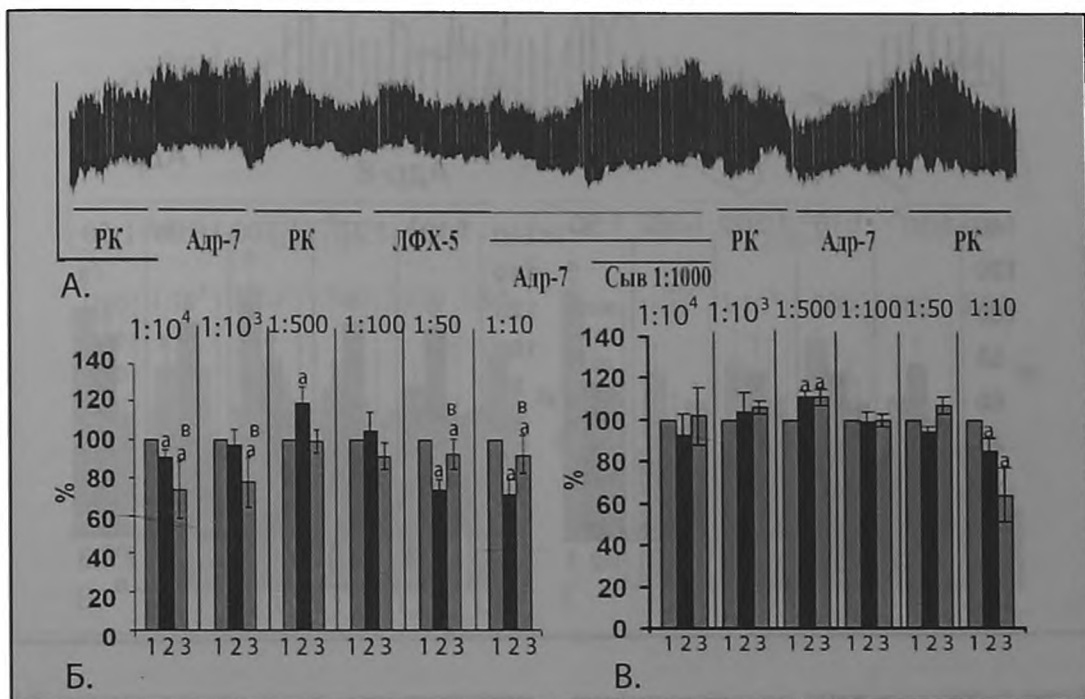
уровня, а указанные разведения сыворотки и вещества достоверно ($p < 0,05^y$) восстанавливали ее соответственно до $94,1 \pm 7,8\%$, $96,9 \pm 8,4\%$, $81,6 \pm 5,6\%$, $107,1 \pm 5,7\%$ и $98,1 \pm 7,0\%$. На миокарде лягушки мы исследовали лишь эффект гистидина (10^{-6} – 10^{-4} г/мл, $n=10$) и также выявили его способность восстанавливать β -адренореактивность, сниженную ЛФХ.

В целом, результаты опытов с миокардом лягушки и крысы позволяют заключить, что:

1) эндогенные модуляторы β -адренореактивности (ЭСБАР и ЭББАР) могут влиять на деятельность сердца животных и, вероятно, человека;

2) ЛФХ снижает β -адренореактивность миокарда лягушки и крысы, а гистидин (миокард лягушки и крысы), триптофан, тирозин и милдронат (миокард крысы) восстанавливают ее; это подтверждает гипотезу о гистидине, триптофане и тирозине как компонентах ЭСБАР;

Рисунок 1. Механограмма изолированного миокарда крысы (панель А), демонстрирующая положительный инотропный эффект адреналина и способность ЛФХ снижать, а сыворотки крови восстанавливать его. Горизонтальные линии под механограммой отражают момент воздействия раствора Кребса (РК), адреналина (10^{-7} г/мл; Адр-7), ЛФХ (10^{-5} М; ЛФХ-5) и сыворотки крови в разведении $1:10^3$ (Сыв 1:1000). Калибровка — 10 мН, 5 мин. Панели Б и В — средняя амплитуда вызванных сокращений (в % к 1-му тестированию адреналином) изолированного миокарда лягушки (панель Б) и крысы (панель В) при трех тестированиях адреналином в концентрациях 10^{-6} г/мл (лягушка) и 10^{-7} г/мл (крыса) — до (1), на фоне (2) и после удаления (3) сыворотки крови здоровых женщин (разведения $1:10^4, \dots, 1:10$). Различия с 1-м (*) и 2-м (**) тестированием адреналином достоверны по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$.



3) эффект ЭСБАР наиболее выражен при сниженной β -адренореактивности, т.е. при нарушении трансмембранной передачи сигнала от рецептора вглубь кардиомиоцита;

4) миокард лягушки и крысы можно использовать в качестве тест-объекта для идентификации ЭСБАР и ЭББАР.

Опыты с «интактным» миокардом лягушки показали, что у женщин с АГ II ст. ЭСБАР-активность сыворотки крови была не ниже, чем у женщин без АГ, а у женщин с АГ III ст. ЭСБАР-активность была снижена. Действительно (таблица), при отсутствии АГ эту активность достоверно ($p < 0,05^c$) проявляло разведение $1:100$, при АГ II ст. — разведения $1:100$ и $1:50$, а при АГ III ст. ни одно из 5 разведений не проявляло ЭСБАР-активность. Сыворотка крови мужчин всех трех групп ЭСБАР-активность не проявляла (таблица). Эти данные позволяют заключить, что:

1) у мужчин сыворотка крови обладает бо-

лее низкой ЭСБАР-активностью, чем у женщин;

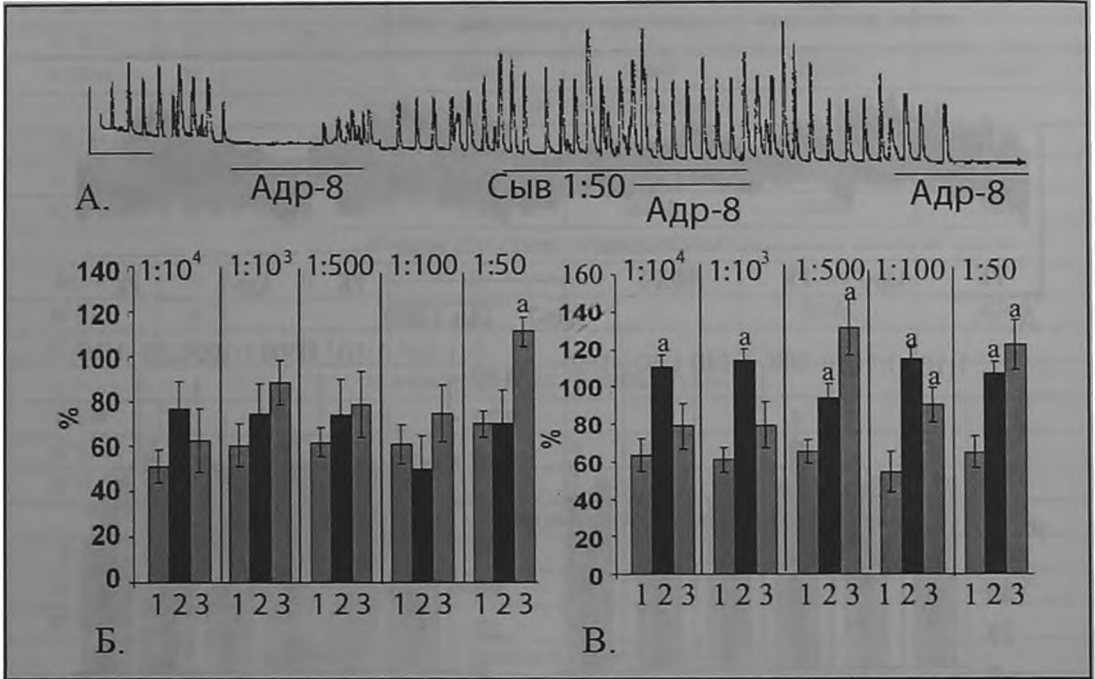
2) у здоровых женщин с возрастом снижается β -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови; это может быть одной из причин развития АГ;

3) с повышением тяжести течения АГ у женщин снижается ЭСБАР-активность сыворотки крови, а у мужчин она остается по-прежнему, очень низкой.

Миометрий крысы

Ранее было показано, что продольные полоски рога матки небеременных крыс обладают высокой β_2 -адренореактивностью [4, 7]. Именно на этом тест-объекте было впервые выявлено наличие в крови ЭСБАР и ЭББАР, изучен механизм их действия, выявлена природа этих факторов, а также установлена зависимость их содержания от возраста, пола и наличия соматической патологии [4, 7]. В част-

Рисунок 2. Механограмма продольных полосок рога матки небеременных крыс (панель А), демонстрирующая β -адреноблокирующую активность 50-кратного разведения сыворотки крови мужчин с АГ III ст. Горизонтальные линии отражают момент воздействия сыворотки крови (1:50; Сыв 1:50) и адреналина (10^{-8} г/мл). Калибровка — 10 мН, 10 мин. Панели Б и В — суммарная сократительную активность продольных полосок рога матки крысы (в % к фону) при воздействии адреналина (10^{-9} или 10^{-8} г/мл) до (1), на фоне (2) и после удаления (3) сыворотки крови (разведения 10^4 , ..., 1:50) здоровых мужчин (панель Б) и мужчин с АГ III ст. (панель В). Различие с 1-м тестированием адреналином (а) достоверно по критерию Стьюдента, $p < 0,05$.



ности, с помощью этого тест-объекта было установлено более высокое содержание ЭС-БАР в сыворотке крови у молодых женщин в сравнении со сверстниками-мужчинами [7], а также снижение содержания ЭСБАР при остром инфаркте миокарда [6].

В данной работе при оценке β -адреномодулирующей активности сыворотки крови мужчин и женщин (без АГ, с АГ II ст. и III ст.) установлено (таблица), что сыворотка крови всех групп, как правило, не проявляет ЭС-БАР-активность, т.е. не усиливает ингибирующее влияние адреналина на спонтанную сократительную активность (ССА) миомерия крыс. В то же время ЭББАР-активность, т.е. снижение ингибирующего влияния адреналина на ССА достоверно ($p < 0,05^c$) проявляли 50-, 100-, 500- и 10^3 -кратные разведения сыворотки крови женщин и мужчин с АГ III ст. (рис. 2, таблица). Такое повышение ЭББАР-активности при АГ III ст., скорее всего, не связано с увеличением дозы принимаемых пациентами β -адреноблокаторов (метопролола, конкора, эги-

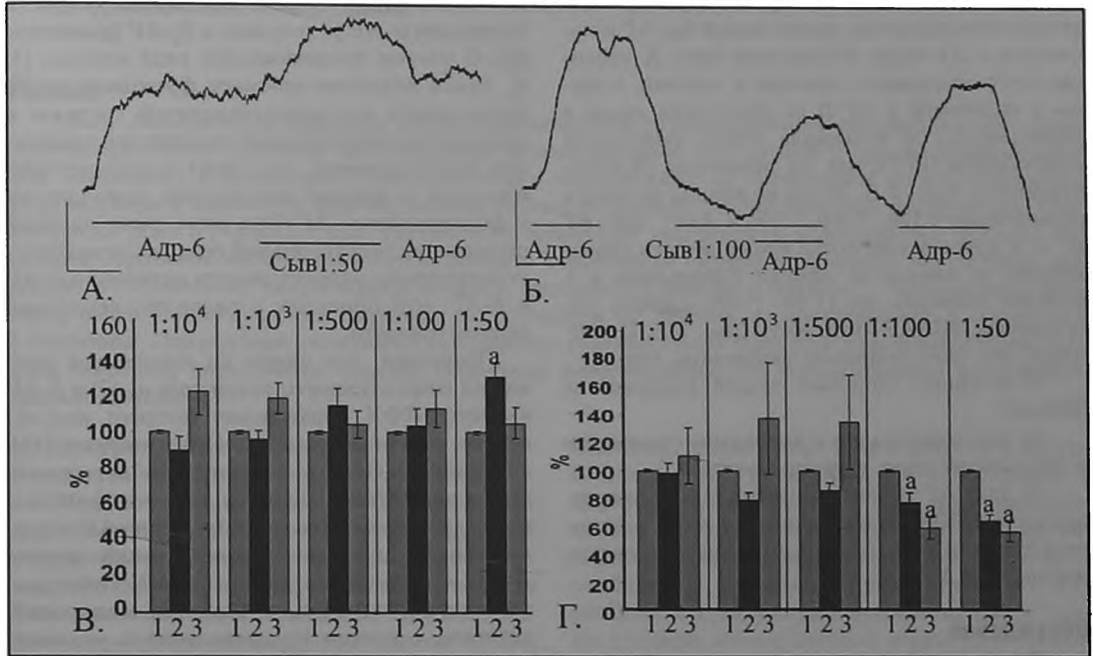
лока). Действительно, это увеличение не столь существенно — у мужчин при АГ II ст. суточная условная доза блокаторов составляла $68,3 \pm 14,0$ мг ($n=11$), а при АГ III ст. — $102,7 \pm 8,5$ мг ($n=13$), а у женщин — соответственно $93,6 \pm 7,7$ мг ($n=10$) и $105,6 \pm 8,7$ мг ($n=11$). Кроме того, нами показано, что селективный блокатор β_1 -АР метопролол (10^{-9} - 10^{-4} г/мл) не влиял на β -адренореактивность миомерия крысы. В целом, результаты опытов с миомерием позволяют заключить, что:

- 1) у «здоровых» 40-55 летних людей снижена ЭСБАР-активность, и это является предпосылкой для формирования АГ;
- 2) при АГ III ст. существенно возрастает содержание в крови ЭББАР.

Гладкие мышцы почечной артерии коровы

Изучение физиологических свойств этих мышц как тест-объекта показало, что адреналин ($0,5-1,0 \times 10^{-6}$ г/мл) дозозависимо повышает их базальный тонус. Это обусловлено преимущественно активацией α -АР и частично — β -

Рисунок 3. Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы, демонстрирующие α -адреносенсибилизирующую активность 50-кратного разведения сыворотки крови женщин с АГ II ст. (панель А) и α -адреноблокирующую активность 100-кратного разведения сыворотки крови мужчин с АГ III ст. (панель Б). Горизонтальные линии отражают момент воздействия разведений сыворотки (Сыв 1:50, Сыв 1:100) и адреналина (10^{-6} г/мл: Адр-6). Калибровка — 10 мН, 10 мин. Панели В и Г — величина тонуса циркулярных полосок почечной артерии коровы (в % к 1-му тестированию адреналином), вызванного адреналином до (1), на фоне (2) и после удаления (3) сыворотки крови (разведения 10^4 , ..., 1:50) здоровых мужчин (панель В) и мужчин с АГ III ст. (панель Г). Различие с 1-м тестированием адреналином (*) достоверно по критерию Стьюдента, $p < 0,05$.



АР (вероятнее всего, β^1 -АР), так как неселективный блокатор α -АР ницерголин в концентрациях 10^{-10} – 10^{-8} г/мл снижал тонус, вызванный адреналином (до 17,6–22,7% от его исходного уровня), а β -блокаторы метопролол и обзидан в этих концентрациях не влияли на него, хотя в более высоких концентрациях (10^{-7} – 10^{-5} г/мл) дозозависимо снижали тонус (соответственно до 88,5–21,7% и до 73,9–47,7%); атенолол (10^{-6} г/мл) снижал его до 61,6% от исходного уровня. Тонус, вызванный адреналином (10^{-6} г/мл), достоверно ($p < 0,05^C$) возрастал под влиянием трех аминокислот (10^{-5} г/мл), в том числе гистидина (до $126,7 \pm 8,5\%^C$ от исходного уровня, $n=26$), триптофана (до $116,0 \pm 8,7\%^C$; $n=18$) и тирозина (до $126,6 \pm 8,5\%^C$, $n=26$) и снижался при воздействии ЛФХ (5×10^{-5} М) до $16,7 \pm 7,0\%^C$ — $38,5 \pm 5,5\%^C$ от исходного уровня. Сниженный под влиянием ЛФХ адреналин-вызванный тонус восстанавливался при действии гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала (все 10^{-5} г/мл). Так, в опытах с гистидином ($n=47$) исходно адрена-

лин повышал тонус полосок до $19,6 \pm 1,8$ мН^C, ЛФХ снижал его до $38,5 \pm 5,5\%^C$ от исходного уровня, а гистидин восстанавливал до $88,9 \pm 12,8\%$; для предуктала ($n=79$) эти значения составили соответственно $17,8 \pm 0,5$ мН^C, $32,1 \pm 2,6\%^C$ и $78,0 \pm 4,1\%^C$. Сыворотка крови здоровых женщин (19–48 лет, в среднем $29,1 \pm 2,3$ года, $n=20$) в разведениях 1:50 и 1:100 достоверно ($p < 0,05^C$) повышала тонус, вызванный адреналином (10^{-6} г/мл), соответственно до $135,4 \pm 4,3\%^C$ ($n=18$) и $132,3 \pm 5,1\%^C$ ($n=25$) от исходного уровня, т.е. проявляла α -адреносенсибилизирующую активность. В разведении 1:500 она не влияла на этот тонус, а в разведении 1:1000 — снижала его (до $80,4 \pm 6,2\%^C$), т.е. проявляла α -адреноблокирующую активность. В целом, это указывает на наличие в крови ЭСААР и ЭБААР. Показано, что сыворотка крови здоровых женщин в разведениях 1:10⁴, 1:10³, 1:500, 1:100 и 1:50 (подобно гистидину, триптофану, тирозину и предукталу) восстанавливает адреналин-вызванный тонус, сниженный ЛФХ (5×10^{-5} М). Так, в опытах с раз-

ведением 1:50 ($n=21$) исходно адреналин повышал тонус полосок до $26,7 \pm 2,8$ мН^С, ЛФХ снижал его до $26,6 \pm 8,1\%$ от исходного уровня, а сыворотка восстанавливала его до $126,2 \pm 10,4\%$; для разведения 1:10⁴ ($n=19$) эти значения составили соответственно $30,8 \pm 3,5$ мН^С, $36,8 \pm 11,1\%$ и $91,4 \pm 6,5\%$. Эти данные указывают на способность ЭСААР восстанавливать эффективность передачи сигнала от α -АР вглубь миоцитов, нарушенную ЛФХ.

При исследовании α -адреномодулирующей активности сыворотки крови людей без АГ и пациентов с АГ было установлено (рис. 3, таблица), что у «здоровых» женщин и мужчин, а также у пациентов с АГ II ст. сыворотка крови в разведении 1:50 повышала тонус, вызванный адреналином (10^{-6} г/мл), т.е. проявляла ЭСААР-активность (рис. 3 А, В), но не влияла на него в разведениях 1:100, 1:500, 1:10³ и 1:10⁴. При АГ III ст. у женщин сыворотка крови (во всех разведениях) не влияла на эффект адреналина, а у мужчин снижала его (1:50, 1:100, 1:1000), т.е. проявляла ЭБААР-активность (рис. 3 Б, Г, таблица). Это дает основание заключить, что:

- 1) в крови здоровых людей содержится ЭСААР;
- 2) его содержание с возрастом снижается и это способствует формированию АГ;
- 3) при АГ III ст. у женщин и мужчин содержание ЭСААР уменьшается еще в большей степени и (у мужчин) возрастает содержание ЭБААР.

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают полученные ранее данные [4, 5, 6, 7, 8] о том, что сыворотка крови человека обладает α - и β -адреномодулирующей активностью, т.е. способна повышать эффективность активации α -АР и β -АР (соответственно, за счет наличия ЭСААР и ЭСБАР) или снижать ее (с участием ЭБААР и ЭББАР). Наши данные позволяют впервые утверждать, что гистидин, триптофан и тирозин могут быть не только компонентами ЭСБАР, но и компонентами ЭСААР. Кроме того, результаты работы позволяют впервые сформулировать положение о том, что ЛФХ может быть компонентом и ЭБААР, и ЭББАР. С учетом представлений о механизмах трансмембранной передачи сигнала от рецепторов, ассоциированных с G-белком, внутрь клетки [15], полагаем, что рецептор-блокирующая активность ЛФХ обусловлена тем, что под его влиянием нарушается конформационное состояние α -субъединиц G-белка и тем самым ингибируется передача сигнала от рецептора на аденилатциклазу или другой фермент-посредник. Гистидин, триптофан и тирозин (как естественные компоненты клетки), а также милд-

ронат и предуктал (как лекарственные средства) восстанавливают конформацию α -субъединицы и тем самым повышают эффективность трансмембранной передачи сигнала от рецепторов вглубь клетки, особенно, если она была нарушена ЛФХ.

Наши данные позволяют утверждать, что у человека после 40 лет снижается ЭСБАР- и ЭСААР-активность крови, что вместе с постепенным ростом ее ЭББАР- и ЭБААР-активности способствует снижению эффективности активации α -АР (в сосудах) и β_1 -АР (в миокарде). С учетом представлений ряда авторов [1, 2], такая ситуация снижает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы и вызывает компенсаторное повышение продукции катехоламинов, что ведет к гипертрофии миокарда и другим изменениям, приводящим к формированию АГ. При этом, даже на фоне применения гипотензивной терапии, продолжается снижение эффективности активации α -АР и β -АР, что приводит к развитию сердечной недостаточности.

Полагаем, что одним из виновников снижения эффективности активации α -АР и β -АР является ЛФХ, образование которого, как известно, усиливают стресс [16], гипоксия [12], активация ПОЛ [12] и другие неблагоприятные воздействия. Поэтому все эти факторы могут способствовать формированию АГ, а воздействия, препятствующие накоплению ЛФХ, — тормозить развитие АГ. Гистидин, триптофан, тирозин, предуктал, милдронат, которые, с учетом представлений о механизмах внутриклеточной репарации [15], можно рассматривать в качестве внутриклеточных шаперонов, будут способствовать восстановлению адренореактивности и тем самым препятствовать формированию АГ и повышению ее тяжести.

В целом, можно заключить, что одной из причин развития АГ является снижение эффективности активации β -АР миокарда и α -АР сосудов, обусловленное повышением уровня ЛФХ. Такое представление указывает на возможность создания новых подходов в профилактике и лечении АГ.

Литература

1. Красникова Т. Л., Габрусенко С. А. β -адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности. Успехи физиол. наук 2000; 31 (2): 35-50.
2. Rockman H., Koch W., Lefkowitz R. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 2002; 415 (6868): 206-12.
3. Brodde O., Bruck H., Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. J. Pharmacol. Sci. 2006; 100 (5): 323-37.
4. Циркин В. И., Дворянский С. А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров; 1997.

Полный список литературы см. на сайте umj.ru