

α - и β -адрено-, м-холиномодулирующая и миоцит-стимулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии

Н.Л. Демина¹, В.И. Циркин², Е.И. Тарловская², Р.Ю. Кашин²

¹Вятский государственный гуманитарный университет, ²Кировская государственная медицинская академия. Киров, Россия

Alpha- and beta-adreno-, M-cholinomodulating and myocyte-stimulating serum activity in arterial hypertension

N.L. Demina¹, V.I. Tsirkin², E.I. Tarlovskaya², R.Yu. Kashin²

¹Vyatka State Humanitarian University, ²Kirov State Medical Academy. Kirov, Russia

Цель. Изучить роль эндогенных модуляторов α - и β -адренорецепторов (АР) и М-холинорецепторов (ХР), в т.ч. сенситизаторов (ЭС α -АР, ЭС β -АР) и блокаторов (ЭБ α -АР, ЭБ β -АР, ЭБ МХР), а также эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭА СМ) в патогенезе артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Оценивали α - и β -адрено- и М-холиномодулирующую и миоцит-стимулирующую активность пяти разведений (1:50, 1:100, 1:500, 1:103 и 1:104) сыворотки крови (СК) 206 женщин и мужчин без АГ (n=42 и n=44), а также с АГ II степени (ст.) (n=34 и n=27) и III ст. (n=30 и n=29) на изолированном сердце лягушки (n=50), продольных полосках рога матки крысы (n=840) и циркулярных полосках почечной артерии коровы (n=549) по изменению их сократительных ответов на адреналин (10-8-10-6 г/мл) и ацетилхолин (10-6 г/мл), регистрируемых на «Миоцитографе».

Результаты. СК 40-55-летних женщин и мужчин без АГ обладает α - и β -адреносенситизирующей, М-холиноблокирующей и миоцит-стимулирующей активностью, т.е. в ней содержатся ЭС α -АР, ЭС β -АР, ЭБ МХР и ЭА СМ. При АГ II ст. α - и β -адреномодулирующая и М-холиномодулирующая активность не меняется, но повышается миоцит-стимулирующая активность, т.е. возрастает содержание ЭА СМ. При АГ III ст. снижается М-холиноблокирующая, α - и β -адреносенситизирующая и миоцит-стимулирующая активность и возрастает α - и β -адреноблокирующая активность, т.е. снижается содержание ЭБ МХР, ЭС α -АР, ЭС β -АР и ЭА СМ и повышается содержание ЭБ α -АР и ЭБ β -АР.

Заключение. Изменение в содержании эндогенных модуляторов уменьшает эффективность α - и β -адренергических воздействий на миокард и гладкие мышцы сосудов, что вместе с ростом содержания в крови ЭА СМ способствует формированию АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндогенные модуляторы хемореактивности.

Aim. To assess the role of endogenous modulators of alpha- and beta-adrenoreceptors (AR) and M-cholinoreceptors (M-ChR), including their sensitizers (ESAAR, ESBAR) and blockers (EBAAR, EBBAR, EBMChR), as well as the role of endogenous myocyte contractility activator (EAMC) in arterial hypertension (AH) pathogenesis.

Material and methods. Alpha- and beta-adreno, M-cholinomodulating and myocyte-stimulating activity was assessed for five serum titrations (1:50, 1:100, 1:500, 1:103 and 1:104) in 206 AH-free women and men (n=42 and 44, respectively), Stage II AH patients (n=34 and 27), and Stage III AH participants (n=30 and 29, respectively). Serum activity was assessed using isolated frog heart (n=50), longitudinal strips of rat uterine horn (n=840) and circular strips of cow renal artery (n=549), measuring their contractive response to adrenalin (10-8-10-6 g/ml) and acetylcholine (10-6 g/ml), registered with "Myocytograph".

Results. In AH-free, 40-55-year-old women and men, the serum demonstrated alpha- and beta-adrenosensitizing, M-cholinoblocking and myocyte-stimulating activity, as it contained ESAAR, ESBAR, EBMChR, and EAMC. In Stage II AH, alpha- and beta-adreno- or M-cholinomodulating activity did not change, but myocyte-stimulating activity increased, as the concentration of EAMC elevated. In Stage III AH, M-cholinoblocking, alpha- and beta-adrenosensitizing and myocyte-stimulating activity reduced, alpha- and beta-adrenoblocking activity increased, in parallel with the reduction in EBMChR, ESAAR, ESBAR, ESMC lev-

els and the increase in EBAAR and EBBAR concentrations.

Conclusion. The changes in endogenous modulator levels decreased effectiveness of alpha- and beta-adrenergic influences on myocardium and vascular smooth myocytes. This, combined with increased EAMC concentration, could facilitate AH development.

В последние годы развивается направление по изучению в организме человека системы эндогенных модуляторов хемореактивности, в т.ч. эндогенных сенсibilизаторов α - и β -адренорецепторов (АР) – ЭС α -АР и ЭС β -АР, эндогенных блокаторов α -АР и β -АР – ЭБ α -АР и ЭБ β -АР, а также эндогенного сенсibilизатора и блокатора М-холинорецепторов (М-ХР) – ЭС МХР, ЭБ МХР. Оно основано на данных о способности ряда разведений (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:103, 1:104) сыворотки крови (СК) человека изменять сократительные ответы гладких мышц матки крысы, коронарной артерии свиньи, трахеи коровы, желудка крысы, а также миокарда лягушки и крысы на адреналин или ацетилхолин [5,7-14]. Вопрос о роли эндогенных модуляторов в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) до настоящего времени не рассматривался, хотя его постановка правомочна, особенно в свете концепции о дефиците β -адренергических воздействий на миокард как ведущей причине развития АГ [3,15,19], т.к. в этом случае компенсаторно возрастает продукция катехоламинов, что ведет к гипертрофии миокарда и другим изменениям, лежащим в основе АГ. При исследовании хемомодулирующей активности СК было обнаружено, что сыворотка способна повышать сократительную активность (СА) гладких мышц матки крысы [8-11,13] и желудка крысы [14], что объясняется наличием в крови эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭА СМ). Его участие в патогенезе АГ также не изучалось. Целесообразность проведения исследований в этом направлении очевидна, т.к. механизм действия ЭА СМ связывают с повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в миоцитах. Это, по мнению ряда авторов [4,6,15,17], характерно для АГ.

Цель работы – изучить α - и β -адрено-, М-холиномодулирующую и миоцит-стимулирующую активность сыворотки крови у пациентов с АГ II и III степеней (ст.).

Материал и методы

Исследована кровь 86 нормотензивных доноров и 120 пациентов с АГ из кардиологического отделения Кировской областной клинической больницы. Обследуемые были в возрасте 40-55 лет. Средний возраст нормотензивных женщин (n=42) и мужчин (n=44) составил $45,6 \pm 0,8$ и $46,1 \pm 0,3$ соответственно; с АГ II ст. $50,1 \pm 0,7$ (n=34) и $47,5 \pm 0,7$ (n=27), соответственно; с АГ III ст. – $53,5 \pm 1,0$ (n=30) и $50,2 \pm 0,5$ (n=29), соответственно. Средняя длительность заболевания АГ у женщин с АГ II и III ст. составила $7,2 \pm 0,3$ и $10,1 \pm 0,8$ лет, соответственно, у мужчин – $5,8 \pm 0,4$ и $8,5 \pm 0,9$ соответственно. По данным суточного

мониторирования артериального давления (СМАД) в дневные часы максимальные значения систолического АД (САД) у женщин с АГ II и III ст. составили $145 \pm 3,3$ и $142 \pm 8,3$ мм рт.ст., соответственно, а диастолического АД (ДАД) – $97 \pm 3,9$ и $94 \pm 5,8$ мм рт.ст., соответственно; у мужчин эти значения – $155 \pm 2,0$ и $155 \pm 10,2$ мм рт.ст., $100 \pm 3,3$ и $100 \pm 4,7$ мм рт.ст., соответственно. Лекарственная терапия (чаще комбинированная) включала: прием β -адреноблокаторов (β -АБ) – метопролола-тарtrate, бисопролол, эгилек; блокаторов кальциевой проницаемости (АК) – коринфар-ретард, амлодипин; диуретиков (Д) – индапамид, гипотиазид; ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл, каптоприл.

Забор крови (по 5 мл) из локтевой вены в условиях стационара или на станции переливания крови проводили в 8-9 ч утра; ее центрифугировали при 1000 об/мин 15 мин. Сыворотку разводили раствором Рингера или Кребса в 50, 100, 500, 1000 и 10000 раз и исследовали в течение 2-6 ч от момента забора крови.

М-холино-, α - и β -адреномодулирующую и миоцит-стимулирующую активность сыворотки крови определяли по методике Циркина В.И. и др. [9,12] в опытах с 50 изолированными сердцами лягушек (*R. ridibunda*), 840 продольными полосками рога матки небеременной крысы (82 самки) и 520 циркулярными полосками почечной артерии 40 коров. Тест-объекты помещали в камеры (1 мл) «Миоцитографа» и перфузировали со скоростью 0,7 мл/мин раствором Рингера (18-22°C; опыты на сердце) или раствором Кребса (pH – 7.4; 38°C; полоски рога матки и артерии). Спонтанную СА полосок рога матки и артерии и вызванные (30-секундной серией электростимулов; 1Гц, 5мс, 15В от электростимулятора ЭСЛ-1) сокращения сердца регистрировали с помощью механотрона 6МХ1С. Как правило, при оценке хемомодулирующей активности СК использовали схему из 8 этапов: солевой раствор Рингера (РР) или Кребса (РК) → адреналин (Адр) или ацетилхолин (АХ) → РР или РК → СК в соответствующем разведении → СК + Адр (или АХ) → РР или РК → Адр (или АХ) → РР или РК. При оценке α -адреномодулирующей активности СК дополнительно использовали схему опытов из 5 этапов: РК → Адр → Адр + СК → Адр → РК. Во всех опытах оценивали и миоцит-стимулирующую активность СК по изменению СА тест-объекта под ее влиянием.

Результаты исследования статистически обработаны с вычислением средней арифметической (М) и ее ошибки (m). Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$ [1].

Результаты и обсуждение

Общая характеристика СА тест-объектов. Исходно продольные полоски рога матки генерировали спонтанные фазные сокращения (рисунок 1); Адр (10-9-10-8 г/мл) снижал их частоту, амплитуду и, в целом, суммарную СА, т.е. сумму амплитуд за 10

Артериальная гипертензия

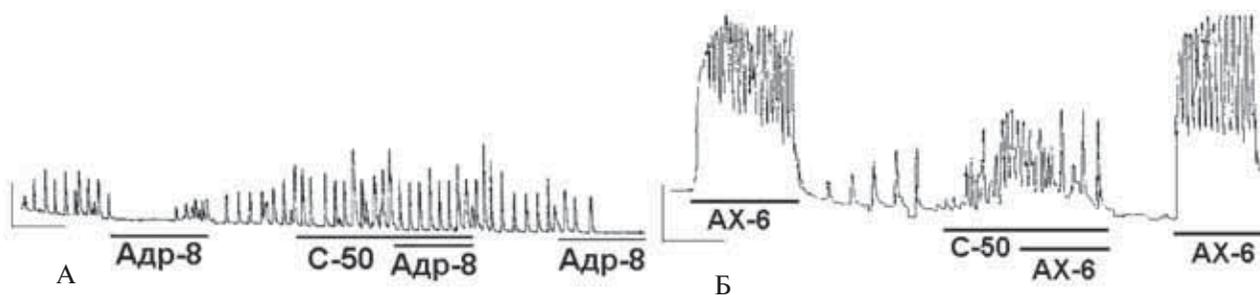


Рис. 1 Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие β -адреноблокирующую активность 50-кратного разведения СК женщин с АГ III ст. на фоне воздействия Адр в концентрации 10^{-8} г/мл (панель А) и М-холиноблокирующую активность 50-кратного разведения СК женщин с АГ II ст. на фоне воздействия АХ в концентрации 10^{-6} г/мл (панель Б). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия разведения СК (С-50), Адр (Адр-8) и АХ (АХ-6). Калибровка – 10 мН, 10 мин.

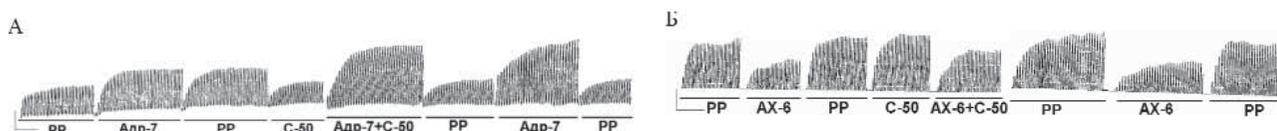


Рис. 2 Механограммы изолированного сердца лягушки, демонстрирующие β -адреносенсибилизирующую активность 50-кратного разведения СК женщин с АГ II ст. на фоне воздействия Адр в концентрации 10^{-7} г/мл (панель А) и М-холиноблокирующую активность 50-кратного разведения СК женщин без АГ на фоне воздействия АХ в концентрации 10^{-6} г/мл (панель Б). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия РР, разведения сыворотки (С-50), адреналина (Адр-7) и ацетилхолина (АХ-6). Калибровка – 10 мН, 15 с.

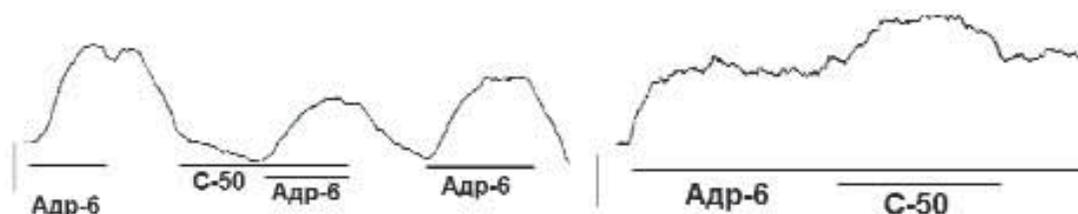


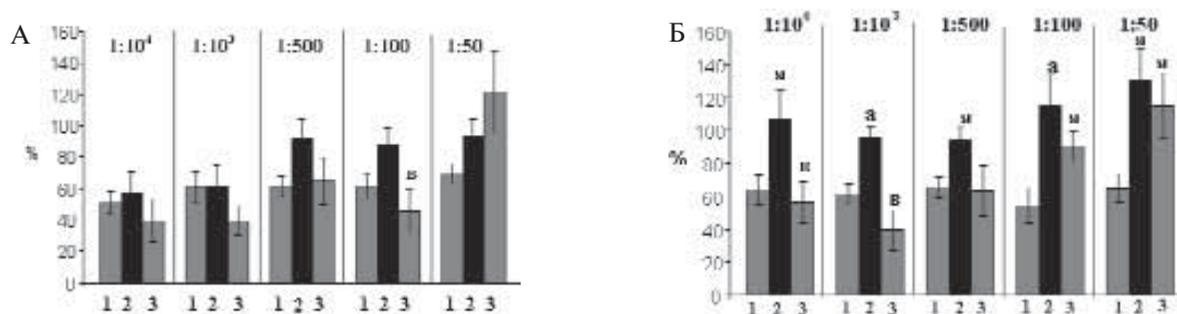
Рис. 3 Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы, демонстрирующие при воздействии Адр в концентрации 10^{-6} г/мл: панель А – α -адреноблокирующую активность СК (1:50) мужчин с АГ III стадии и панель Б – α -адреносенсибилизирующую активность СК (1:50) женщин без АГ. Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия Адр (Адр-6) и СК (С-50...). Калибровка – 10 мН, 10 мин.

мин, а АХ (10^{-6} г/мл) повышал ее. Сердце (рисунок 2) в ответ на 30-секундную серию электростимулов генерировало сокращения, амплитуда которых постепенно возрастала. Адр (10^{-7} г/мл) повышал амплитуду вызванных сокращений (рисунок 2,А), а АХ (10^{-6} г/мл) снижал ее (рисунок 2,Б). Циркулярные полоски почечной артерии (рисунок 3) имели низкий базальный тонус; Адр в концентрации 10^{-6} г/мл повышал его, что обусловлено преимущественно активацией α -АР, т.к. неселективный блокатор α -АР ницерголин (10^{-10} г/мл) существенно снижал тонотропный эффект, а β -АБ метопролол и обзидан в концентрациях 10^{-10} г/мл не влияли на него и лишь в концентрациях 10^{-7} – 10^{-5} г/мл снижали эффект Адр. Все это подтверждает адекватность выбора тест-объектов для оценки β -адрено- и М-холиномодулирующей (полоски рога матки крысы, сердце лягушки) и α -адреномодулирующей (полоски почечной артерии коровы) активности СК.

β -адреномодулирующая активность СК. Ранее на полосках рога матки крысы показано [7,8], что β -адреносенсибилизирующую активность (т.е. повышение ингибирующего эффекта Адр) СК у моло-

дых женщин достоверно проявляет в разведении 1:100. У 40-55-летних женщин без АГ ее не проявляет ни одно из 5 разведений (таблица 1). В опытах с сердцем лягушки ранее установлено, что СК 18-48-летних женщин проявляет β -адреносенсибилизирующую активность в разведении 1:500 [5]. По данным этого исследования (таблица 1), СК 40-55-летних женщин (без АГ) в аналогичных опытах проявляет ее в разведении 1:100. Все это означает, что β -адреносенсибилизирующая активность СК у 40-55-летних нормотензивных женщин снижена. Это может уменьшать эффективность β -адренергического влияния на сердце, что, в соответствии с концепцией [3,15,19], должно способствовать развитию АГ. Этот вывод согласуется с данными литературы [2,20] о повышении частоты АГ у женщин после 40 лет. Ранее в опытах с миометрием крысы показано [7,8], что СК (1:10-1:104) молодых мужчин не проявляет β -адреносенсибилизирующую активность. По результатам исследования (таблица 1) у 40-55-летних мужчин без АГ в опытах с миометрием крысы (рисунок 4,А) и с сердцем лягушки СК также не проявляет β -адреносенсибилизирующую актив-

Н.Л. Демина, ... α - и β -адрено-, м-холиномодулирующая активность сыворотки крови при АГ...



Примечание: а и в - различия с 1-м (а) и 2-м (в) тестированиями Адр достоверны, по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Рис. 4 Суммарная СА продольных полосок рога матки крысы (в % к ее исходному уровню) при воздействии Адр (10^{-9} или 10^{-8} г/мл) до (1), на фоне воздействия исследуемого разведения (10^4 , ..., 1:50) СК (2) и после ее удаления (3). Панель А – СК мужчин без АГ; панель Б – СК мужчин с АГ III ст.

ность. Это означает, что у мужчин репродуктивного возраста содержание β -адреносенсибилизирующей активности в СК ниже, чем у женщин этого же возраста. В рамках концепции о роли дефицита β -адренергических влияний на сердце в патогенезе АГ [3,15,19], эти результаты объясняют известный факт о более высокой частоте АГ у мужчин репродуктивного возраста по сравнению с женщинами того же возраста [4]. При исследовании β -адреномодулирующей активности СК пациентов с АГ в опытах с миометрием крысы установлено, что при АГ II ст. СК женщин и мужчин не проявляла β -адреносенсибилизирующую активность, а при АГ III ст. у женщин (рисунок 1,А, таблица 1) и у мужчин (рисунок 4,Б, таблица 1) она проявляла β -адреноблокирующую активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. В опытах с 50-кратным разведением СК женщин с АГ III ст. суммарная СА при 1, 2 и 3 тестированиях Адр составила $64,6 \pm 5,8\%$, $105,6 \pm 16,4\%$ и $64,7 \pm 16,4\%$, соответственно, от фонового уровня. Появление у СК способности проявлять β -адреноблокирующую активность у пациентов с АГ III ст. не

связано с увеличением дозы принимаемых ими β -АБ. В опытах на сердце лягушки показано (таблица 1), что у мужчин с АГ II и III ст., как и мужчин без АГ, СК не влияла на эффекты Адр. У женщин с АГ II ст. СК проявляла β -адреносенсибилизирующую активность в разведениях 1:50 (рисунок 2,А) и 1:100, а у женщин с АГ III ст. она не проявляла ее. В целом, результаты опытов с миометрием крысы и сердцем лягушки позволяют заключить, что у женщин и мужчин при АГ II ст. β -адреномодулирующая активность остается такой же низкой, как у нормотензивных сверстников, а при АГ III ст. существенно возрастает β -адреноблокирующая активность СК, что особенно проявилось в опытах с миометрием крысы. Все это означает, что на первых этапах формирования АГ содержание β -адреносенсибилизирующей активности и β -адреноблокирующей активности не меняется, но с определенного момента (АГ III ст.) в СК возрастает содержание β -адреноблокирующей активности. Это должно еще в большей степени снижать эффективность активации β -АР кардиомиоцитов, что, согласно представ-

Таблица 1

Наличие ЭС β -АР и ЭБ β -АР в СК

Группы	n	Разведения СК				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины (тест-объект - миометрий крысы)						
Без АГ	13	-	-	-	ЭС β -АР	-
АГ II ст.	14	десн	-	-	-	-
АГ III ст.	12	-	ЭБ β -АР	ЭБ β -АР	ЭБ β -АР	ЭБ β -АР
Мужчины (тест-объект - миометрий крысы)						
Без АГ	13	-	-	-	-	-
АГ II ст.	12	десн	-	-	-	-
АГ III ст.	13	десн	ЭБ β -АР	ЭБ β -АР	ЭБ β -АР	ЭБ β -АР
Женщины (тест-объект - миокард лягушки)						
Без АГ	10	десн	десн	-	ЭС β -АР	-
АГ II ст.	9	-	десн	-	ЭС β -АР	ЭС β -АР
АГ III ст.	6	десн	десн	-	-	-
Мужчины (тест-объект - миокард лягушки)						
Без АГ	11	-	-	-	-	-
АГ II ст.	9	-	-	-	-	-
АГ III ст.	5	десн	-	-	-	-

Примечание: достоверность наличия фактора указана в соответствии с критерием Стьюдента ($p < 0,05$); десн – десенситизация.

Таблица 2

Группы	n	Наличие ЭС α -АР и ЭБ α -АР в СК				
		Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины (тест-объект – гладкие мышцы почечной артерии коровы)						
Без АГ	19	-	-	-	-	ЭС α -АР
АГ II ст.	11	-	ЭС α -АР	-	-	ЭС α -АР
АГ III ст.	12	-	-	-	-	-
Мужчины (тест-объект – гладкие мышцы почечной артерии коровы)						
Без АГ	20	-	-	-	-	ЭС α -АР
АГ II ст.	6	-	-	-	-	ЭС α -АР
АГ III ст.	11	-	ЭБ α -АР	-	ЭБ α -АР	ЭБ α -АР

Примечание: достоверность наличия фактора указана в соответствии с критерием Стьюдента ($p < 0,05$).

Таблица 3

Группы	n	Наличие ЭБ МХР в СК				
		Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины (тест-объект - миоэпителий крысы)						
Без АГ	13	-	-	ЭБ МХР	ЭБ МХР	ЭБ МХР
АГ II ст.	14	-	-	ЭБ МХР	-	ЭБ МХР
АГ III ст.	12	-	-	-	ЭБ МХР	-
Мужчины (тест-объект - миоэпителий крысы)						
Без АГ	13	-	-	ЭБ МХР	ЭБ МХР	-
АГ II ст.	12	-	-	ЭБ МХР	ЭБ МХР	-
АГ III ст.	13	-	-	-	ЭБ МХР	-
Женщины (тест-объект - изолированное сердце лягушки)						
Без АГ	19	-	-	-	-	ЭБ МХР
АГ II ст.	11	-	-	-	-	ЭБ МХР
АГ III ст.	12	-	-	-	-	-
Мужчины (тест-объект – изолированное сердце лягушки)						
Без АГ	20	-	-	-	-	ЭБ МХР
АГ II ст.	6	-	-	-	-	ЭБ МХР
АГ III ст.	11	-	-	-	-	-

Примечание: достоверность наличия фактора указана в соответствии с критерием Стьюдента ($p < 0,05$).

лениям ряда авторов [3,15,18,19], будет способствовать развитию СН при АГ.

α -адреномодулирующая активность СК. В опытах на циркулярных полосках артерии коровы показано (рисунок 3,Б, таблица 2), что СК нормотензивных 40-55-летних женщин, как и мужчин, проявляет α -адреносенсибилизирующую активность в разведении 1:50 – оно повышало тонотропный эффект Адр до $123,7 \pm 10,0\%$ от его первоначальной величины. В специально проведенных опытах показано, что СК молодых женщин – доноров ($n=10$) проявляет α -адреносенсибилизирующую активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. Это означает, что после 40 лет у женщин и, вероятно, у мужчин снижается содержание α -адреносенсибилизирующей активности, что должно уменьшить эффективность активации α -АР. Это, как и снижение содержания β -адреносенсибилизирующей активности, может способствовать формированию АГ. Установлено (таблица 2), что при АГ II ст. СК женщин и мужчин проявляет α -адреносенсибилизирующую активность в разведении 1:50. Следовательно, содержание ЭС α -АР в СК у них остается таким же

низким, как у их сверстников без АГ. При АГ III ст. СК у женщин и мужчин не усиливала тонотропный эффект Адр. Более того, у мужчин СК снижала его (рисунок 3,А), т.е. проявляла α -адреноблокирующую активность (в разведениях 1:50, 1:100 и 1:103) – на их фоне Адр повышал тонус лишь до $64,6 \pm 12,5\%$, $77,0 \pm 7,1\%$ и $78,8 \pm 8,4\%$ от его первоначальной величины. Таким образом, при АГ III ст. происходит дальнейшее снижение содержания ЭС α -АР с одновременным повышением содержания ЭБ α -АР. В целом, можно утверждать, что формированию АГ, ее прогрессивному развитию и появлению СН способствуют не только снижение эффективности активации β -АР, но и уменьшение эффективности активации α -АР, с участием которых катехоламины поддерживают необходимый уровень вазоконстрикции и, как полагают [18], деятельность сердца.

М-холиномодулирующая активность СК. Ранее в опытах с миоэпителием крыс показано [7,12,13], что СК молодых женщин и мужчин проявляет М-холиноблокирующую активность в разведении 1:100 и 1:500. В аналогичных опытах установлено (рисунок 1,Б, таблица 3), что у 40-55-летних жен-

Н.Л. Демина, ... α - и β -адрено-, м-холиномодулирующая активность сыворотки крови при АГ...

Таблица 4

Группы	n	Наличие ЭА СМ в СК				
		Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины (тест-объект – миоэлектрический крысы; исследование β -адреномодулирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	-	ЭА СМ
АГ II ст.	14	↓	-	-	ЭА СМ	-
АГ III ст.	12	↓	-	-	-	-
Мужчины (тест-объект – миоэлектрический крысы; исследование β -адреномодулирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	ЭА СМ	ЭА СМ
АГ II ст.	12	↓	-	ЭА СМ	ЭА СМ	ЭА СМ
АГ III ст.	13	↓	↓	ЭА СМ	-	-
Женщины (тест-объект – миоэлектрический крысы; исследование М-холиномодулирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	-	-
АГ II ст.	14	↓	ЭА СМ	ЭА СМ	ЭА СМ	ЭА СМ
АГ III ст.	12	↓	-	-	-	ЭА СМ
Мужчины (тест-объект – миоэлектрический крысы; исследование М-холиномодулирующей активности)						
Без АГ	13	-	-	-	-	ЭА СМ
АГ II ст.	12	-	↓	-	ЭА СМ	ЭА СМ
АГ III ст.	13	↓	-	-	-	ЭА СМ

Примечание: достоверность наличия фактора указана в соответствии с критерием Стьюдента ($p < 0,05$); - ифгибирующий эффект.

щин без АГ СК проявляет ее в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, при АГ II ст. – в разведениях 1:50 и 1:500, при АГ III ст. – в разведении 1:100. У мужчин без АГ и при АГ II ст. М-холиноблокирующую активность СК проявляли разведения 1:100 и 1:500, а при АГ III ст. – разведение 1:100. Это позволяет заключить, что М-холиноблокирующая активность СК 40-55-летних нормотензивных женщин и мужчин сохраняется такой же, как у лиц молодого возраста, при АГ II ст. она не меняется, а при АГ III ст. снижается. В опытах на сердце лягушки показано (рисунок 2,Б; таблица 3), что СК женщин и мужчин без АГ и при АГ II ст. проявляет М-холиноблокирующую активность лишь в разведении 1:50, а при АГ III ст. она не проявляет ее. Вместе с данными, полученными в опытах с миоэлектрическим крысы, это позволяет заключить, что содержание ЭБ МХР у женщин и мужчин после 40 лет сохраняется таким же, как и у молодых женщин и мужчин. Это означает, что содержание ЭБ МХР не имеет прямого отношения к формированию АГ. В то же время, при длительном течении АГ, в частности, при АГ III ст. содержание ЭБ МХР снижается, что, с одной стороны, должно повышать эффективность М-холинергических воздействий на сердце и тем самым улучшать репарационные процессы в миокарде, а с другой, должно снижать эффективность β -адренергических воздействий на миокард и тем самым способствовать развитию СН.

Миоцит-стимулирующая активность СК. Ранее в опытах с миоэлектрическим крыс, в которых исследовалась β -адрено- или М-холиномодулирующая активность СК, показано [8], что у 18-22-летних девушек она проявляет миоцит-стимулирующую активность в разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500, а у молодых мужчин – в разведении 1:10 и 1:50. Согласно полученным данным (рисунок 1 панели А и Б; таблица 4)

в аналогичных опытах, СК у женщин без АГ проявляла миоцит-стимулирующую активность в разведениях 1:50, при АГ II ст. – в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000, а при АГ III ст. – в разведении 1:50. У мужчин без АГ она проявляла ее в разведениях 1:50 и 1:100, при АГ II ст. – в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, а при АГ III ст. – в разведении 1:50 и 1:500. В опытах с сердцем лягушки и циркулярными полосками почечной артерии СК женщин и мужчин всех трех групп не проявляла миоцит-стимулирующую активность. Такие результаты позволяют высказать три положения.

– После 40 лет у женщин содержание ЭА СМ в СК снижается, а у мужчин остается таким же низким, как у молодых мужчин. Это означает, что АГ формируется не только на фоне низкого содержания ЭС α -АР и ЭС β -АР, но и в условиях низкого содержания ЭА СМ, который способен повышать Са-проницаемость (дилтиазем в концентрации 10-7 г/мл снижает миоцит-стимулирующую активность СК).

– У женщин и мужчин при АГ II ст. содержание ЭА СМ в СК возрастает, что можно расценивать как механизм компенсации, направленный, наряду с повышением продукции катехоламинов, на поддержание адекватного кровообращения в условиях дефицита α - и β -адренергических воздействий. Эти результаты согласуются с данными литературы [15] о появлении при АГ в крови фактора, увеличивающего вход ионов Ca^{2+} в миоциты сосудов, кардиомиоциты, в тромбоциты и нейтрофилы.

– У женщин и в меньшей степени мужчин при АГ III ст. содержание ЭА СМ снижается до значений, характерных для людей без АГ, что, вероятно, демонстрирует процесс декомпенсации и указывает на рост риска развития недостаточности кровообращения.

Артериальная гипертензия

Заключение

Результаты исследования хемомодулирующей и миоцит-стимулирующей активности СК подтверждают гипотезу о дефиците β -адренергических воздействий как одной из причин развития АГ [3, 15, 19] и указывают на то, что в основе такого дефицита лежит и низкий уровень ЭС β -АР, и/или высокий уровень ЭБ β -АР. Формированию АГ также способствует дефицит α -адренергических воздействий (вследствие низкого уровня ЭС α -АР и/или высокого уровня ЭБ α -АР), и низкое содержание в крови ЭА СМ (как активатора Са-проницаемости миоцитов сосудов). При длительном течении АГ происходит дальнейшее снижение содержания ЭС α -АР и ЭС β -АР, рост содержания ЭБ α -АР и ЭБ β -АР и снижение содержания ЭБ МХР. Все эти данные указывают на перспективность дальнейшего изучения участия указанных факторов в развитии АГ и СН, а также роли в этих процессах лизофосфатидилхолина как возможного компонента ЭБ α -АР, ЭБ β -АР и ЭБ МХР; гистидина, триптофана и тирозина (как вероятных компонентов ЭС α -АР, ЭС β -АР); а также фибринопептидов А и В и продуктов деградации фибрина (как компонентов ЭА СМ).

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва 1999; 459 с.
2. Кириченко Е.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Кардиология 2003; 43(4): 88-95.
3. Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. β -адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности. Успехи физиол наук 2000; 31(2): 35-50.
4. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. С-Пб 2002; 239 с.
5. Пенкина Ю.А., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови беременных женщин на инотропный эффект адреналина в опытах с изолированным миокардом лягушки и крысы. Вопросы трансфизиологии и клинической медицины. Мат науч-практ конф. Киров 2007; 144-6.
6. Постнов Ю. В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии. Кардиология 2005; 10: 4-11.
7. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности. Киров «Изд-во ВСЭИ» 2006; 183 с.
8. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров 1997; 270 с.
9. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека. ДАН 1997; 352 (1): 124-6.
10. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н. и др. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур. ДАН 2002; 383 (5): 698-701.
11. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др. Физиологические свойства миоцитов артерий и вены пуповины

Выводы

Для 40-55-летних женщин и мужчин характерно относительно низкая α - и β -адреносенсибилизирующая и миоцит-стимулирующая активность СК. Это указывает на низкое содержание в ней ЭС α -АР и ЭС β -АР, а также ЭА СМ, что снижает возможности регуляции сократительной активности кардиомиоцитов и миоцитов сосудов и является одной из причин формирования АГ.

В процессе развития АГ наблюдается дальнейшее снижение содержания в крови ЭС α -АР и ЭС β -АР и появление в ней ЭБ α -АР и ЭБ β -АР, а также снижение содержания ЭБ МХР, что еще в большей степени уменьшает возможность активации кардиомиоцитов и миоцитов сосудов с участием адренергического механизма и повышает риск развития СН.

Содержание ЭА СМ в СК при АГ II ст. возрастает, что рассматривается как механизм компенсации. При АГ III ст. оно уменьшается, что еще в большей степени уменьшает возможность регуляции сократимости кардиомиоцитов и миоцитов сосудов.

12. человек и влияние на них сыворотки пуповинной крови. ДАН 2003; 388 (3): 426-9.
12. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н. и др. Влияние сыворотки крови беременных женщин на сократимость и хемореактивность миометрия крысы и миокард лягушки. Вятский мед вестн 2003; 4: 85-91.
13. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н. и др. β -Адрено- и М-холинотропная активность сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме. Вятский мед вестн 2006; 1: 53-65.
14. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Куншин А.А. Влияние сыворотки крови человека на М-холинореактивность гладких мышц желудка крысы. ДАН 2007; 414 (3): 419-22.
15. Чазов Е.И., Меньшиков М.Ю. Ткачук В.А. Нарушения рецепции гормонов и внутриклеточной сигнализации при гипертензии. Успехи физиол наук 2000; 31(1): 3-17.
16. Brodde O, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. J Pharmacol Sci 2006; 100(5): 323-37.
17. Ignarro L, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. An overview Circ Res 2002; 90(1): 21-8.
18. Riemann B, Schefers M, Law M, et al. Radioligands for imaging myocardial alpha- and beta-adrenoceptors. Nuklearmedizin 2003; 42(1): 4-9.
19. Rockman H, Koch W, Lefkowitz R. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 2002; 415(6868): 206-12.
20. Staessen J, Ginocchio G, Tbjis L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. Hum Hypertens 1997; 11: 507-14.

Поступила 09/08-2007