



УДК 616.1-03

## Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии

М.И. МАЛКОВА, О.В. БУЛАШОВА, Е.В. ХАЗОВА

Казанский государственный медицинский университет

**Малкова Мария Игоревна**

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней  
420138, г. Казань, ул. Юлиуса Фучика, д. 8в, кв. 24  
тел. (843) 261-56-16, e-mail: marimalk@yandex.ru

*Исследования патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют о ведущей роли дисбаланса регуляции нейрогуморальной системы в пользу повышенной активности симпато-адренальной и ангиотензин-адренальной функций организма. Установлено, что имеется односторонность изменений адренореактивных свойств различных тканей организма (мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов) и эритроцитов. В условиях длительной или сильной стимуляции катехоламинами снижается количество рецепторов на мембране и меняется их функциональное состояние — проявление общебиологического явления десенситизации клеточных мембран. Причинно-следственные взаимоотношения между активностью катехоламинов и показателем  $\beta$ -АРМ изучались в серии работ, результаты которых позволили установить усиление корреляции уровня десенситизации с возрастанием в крови экскретируемого адреналина.*

**Ключевые слова:** адренореактивность, сердечно-сосудистые заболевания, мембрана клетки.

## Specification of adrenoactivity of an organism with adrenoception of cell membrane in cardiovascular pathology

M.I. MALKOVA, O.V. BULASHOVA, E.V. KHAZOVA

Kazan State Medical University

*Scientific studies of cardiovascular diseases' pathogenesis confirmed the leading role of the neurohumoral system regulation imbalance in favour of sympathoadrenal and angiotensinadrenal system hyperactivity. It has been found that there is an unilaterality of changes in adrenoactive features of different body tissues (membrane and cellular structure under influence of catecholamines) and red blood cells. During continuous and intense stimulation with catecholamines decreases the quantity of membrane receptors as well as their functional state changes which presents a manifestation of the general biological phenomenon — cell membrane desensitization. Cause-and-effect relations between catecholamines' activity and  $\beta$ -APM index have been covered in a number of studies, results of which allowed ascertaining the increase of correlation gain between desensitization level and ascending level of excreted adrenaline in blood.*

**Key words:** adrenoactivity, cardiovascular diseases, cell membrane.



Многочисленные исследования кардиоваскулярных заболеваний с позиции сердечно-сосудистого континуума свидетельствуют о ведущей роли дисбаланса нейрогуморальной системы в пользу повышенной активности симпато-адреналовой и ангиотензин-адреналовой ее составляющих [1]. Методы оценки этих жизненно важных регуляторов весьма разнообразны, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Ввиду того, что в настоящее время нет единого подхода к определению активности симпато-адреналовой системы (САС), используются как прямые, так и косвенные методы. К прямым относят количественное определение самих медиаторов и гормонов САС, их предшественников и метаболитов: флюорометрические, гистохимические, радиометрические, хромато-масс — спектрометрические, радиоферментные, метод фито-гемагглютинации в сочетании с пропранололовым тестом. В 2005 г. Л.В. Логунова и соавт. предложили использовать содержание катехоламинов в эритроцитах полуколичественным цитохимическим методом с подсчетом клеток и вычислением среднего цитохимического коэффициента [2]. Однако определение концентрации катехоламинов в плазме крови без суточного профиля лишь относительно характеризуют активность симпато-адреналовой системы, к тому же являются сложными в выполнении.

К косвенным методам оценки активности САС относят исследование активности ферментов синтеза и дезактивации катехоламинов (моноаминоксидазы, тирозингидроксилазы, дофамин- $\beta$ -гидроксилазы), регистрацию артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), изменений ЭКГ, уровня гликемии, определение электролитного состава крови и концентрации кортизола в слюне, оценку деструктурирующего влияния катехоламинов на мембранные структуры клеток [3, 4]. Л.И. Дубова (1990) для определения концентрации глюкозы использовала глюкозооксидантный тест [5]. Содержание кортизола в слюне определяют и с помощью радиоиммунологического метода [6].

Установлено, что любые изменения жизненной функции клетки в организме зависят от состояния эритроцитов и отражаются на их качественной и функциональной характеристиках, что свидетельствует о возможном существовании глубокой двухсторонней связи между морфологическими изменениями эритроцитов и состоянием организма [7]. Определено, что имеется однонаправленность изменений адренореактивных свойств различных тканей организма (мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов) и эритроцитов [8]. Данные обстоятельства послужили основанием считать бета-адренореактивность мембраны эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) системным показателем адренореактивности организма.

Адренорецепция клеточных мембран — сравнительно новое направление, использующее тонкие молекулярные инструменты для исследования глубинных механизмов эндокринной и кардиальной патологии на ранней фазе патогенеза [9]. Исследования последних 30 лет позволили выделить и описать  $\alpha_{1,2}$  и  $\beta_{1,2}$  адренорецепторы, из которых  $\alpha_2$  и  $\beta_2$  присутствуют на мембранах клеток крови, в том числе на мембране эритроцита [10]. Адренорецепторы представляют специфический, но не стабильный компонент клеточной мембраны. По данным зарубежных и отечественных авторов большинство исследований в этом направлении подтверждают основную гипотезу: в условиях длительной или сильной стимуляции катехоламинами снижается количество рецепторов на мембране и меняется их функциональное состояние — проявление общебиологического явления десенситизации клеточной мембраны [11, 12]. Данное обстоятельство отражает единый принцип работы нейроэндокринной системы — принцип «обратной связи»: чем выше уровень катехоламинов

в крови, тем меньше рецепторов на мембранах клеток [13]. По данным ряда авторов, адреномиметики и адреноблокаторы, связываясь с бета-адренорецепторами эритроцитов человека, изменяют агрегационную способность эритроцитов и степень гипосмотического гемолиза [14]. Среди факторов, влияющих на чувствительность бета-адренорецепторов эритроцита выделяют напряжение кислорода, антигенные свойства эритроцита, степень активности симпато-адреналовой системы [15].

При гиперadrenergическом состоянии и снижении плотности распределения бета-адренорецепторов связывание их с бета-блокаторами (ББ) уменьшается, снижая осморезистентность эритроцита [16]. Под осмотической резистентностью эритроцита понимается их устойчивость по отношению к гипотоническим растворам натрия хлорида.

Известен способ исследования влияния адренергических веществ по изменению скорости оседания эритроцитов на фоне блокады их бета-адренорецепторов [17]. Необходимо отдельно выделить разработанный и внедренный в практику Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской (2003) экспресс-метод определения адренореактивности организма [18]. Сущность его заключается в количественной оценке степени ингибирования гипосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии бета-блокатора. При увеличении активности симпато-адреналовой системы, циркуляции в крови ее медиаторов и, следовательно, десенситизации адренорецепторов клеточных мембран эритроцитов, значения  $\beta$ -АРМ возрастают, адренореактивность организма снижается, при снижении — значения  $\beta$ -АРМ уменьшаются, а адренореактивность увеличивается. Показатель  $\beta$ -АРМ при соблюдении человеком привычного режима труда и отдыха индивидуально стабилен в течение многих месяцев [19]. Это положение было использовано как основа к анализу материалов, полученных при изучении адренореактивности у больных с различной патологией.

Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская и Т.В. Петрова (1996), исследуя адренореактивность организма у больных гипертонической болезнью (ГБ), получили двукратное, по сравнению с нормой, повышение значения  $\beta$ -АРМ [20]. Авторы сделали вывод, что величины  $\beta$ -АРМ, превышающие установленные физиологические нормативные границы 20 усл. ед., могут быть использованы в качестве объективного количественного критерия гиперadrenergического варианта ГБ. В проведенном С.С. Буновой (2009) исследовании у больных с артериальной гипертензией (АГ) установлена связь  $\beta$ -адренореактивности с полом и возрастом пациентов, с длительностью АГ, ангиопатией сетчатки [21]. Автор в своей работе определила, что дисбаланс нейрогуморального профиля у больных АГ с высоким уровнем тревожности, проявляющийся гиперadrenergичностью организма и повышением уровня инсулина, способствует гипертриглицеридемии, что повышает риск развития атеросклероза.

Состояние адренорецепторного аппарата клеток периферической крови, определяемое по адренорецепции мембраны клетки эритроцита, имеет прогностическое значение в развитии гипертрофии левого желудочка [22].

В.А. Красюковой (2010) для больных АГ и сахарным диабетом был разработан способ прогнозирования состояния функции эндотелия в зависимости от показателей адренореактивности рецепторов клеточной мембраны при лечении антигипертензивными препаратами [23]. Автором определено, что фармакологическая коррекция АГ бета-блокаторами и ингибиторами АПФ (иАПФ) в сравнении с монотерапией иАПФ через 2 месяца лечения способствовало достоверному повышению эндотелий-зависимой вазодилатации, снижению симпатикотонии и увеличению чувствительности бета-адренорецепторов.

Г.И. Нечаева, Ю.В. Москвина (2011), изучив показатели  $\beta$ -АРМ у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани, выявили выраженную гиперсимпатикотонию, сочетающуюся с достоверно более высоким значением величины бета-адренорецепции мембран эритроцитов при сравнении с показателями  $\beta$ -АРМ здоровых добровольцев и сделали вывод, что высокая активность симпатической нервной системы может являться проаритмогенным фактором, способствующим развитию жизнеугрожающих аритмий [24].

У больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, по данным С.А. Линник, Е.Н. Наурбиевой и Е.П. Пономаревой (2007), было выявлено снижение адренореактивности организма, а также установлено достоверное повышение этого показателя на фоне комбинированного использования ББ и стандартной противоязвенной терапии [25].

В.П. Ипатов, А.Л. Господаренко, О.Ю. Врублевский и др. (1999) определяли адренореактивность у 40 пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [26]. Анализ полученных результатов позволил сделать вывод, что у пациентов с инфарктом миокарда при низкой  $\beta$ -адренореактивности высока вероятность развития осложнений или рецидива заболевания вследствие повышения чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. При нестабильной стенокардии низкие показатели  $\beta$ -АРМ, напротив, являлись благоприятным прогностическим критерием, косвенно указывая на роль других механизмов, исключая значение высокой активности САС в развитии такого варианта стенокардии.

В порядке клинико-экспериментальных работ показатель  $\beta$ -АРМ использовался как критерий нестабильности миокарда и внезапной сердечной смерти у больных ИБС в условиях постоянной адренергической стимуляции [27]. К. Shan, R.J. Vick, B.J. Poindexter и др. (2000) предположили, что уменьшение плотности адренорецепторов, то есть защитная десенситизация, поддерживает резерв сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией [28].

А.А. Коробова (2009) установила, что применение ББ (небиволола) у больных с ранними нарушениями мозгового кровообращения при АГ с высоким уровнем  $\beta$ -адренореактивности сопровождалось достоверным

улучшением как системной и церебральной гемодинамики, так и изменениями неврологического и нейропсихического статусов [29].

Ю.М. Бухонкина (2010) изучала состояние симпатико-адреналовой системы по величине  $\beta$ -АРМ у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на всех этапах гестации [30]. Было установлено, что терапия биспрололом приводила к нормализации сердечного ритма у пациенток с величинами  $\beta$ -АРМ до 40 усл. ед. Рациональная фармакотерапия комбинацией биспролола с нифедипином беременных с гипертонической болезнью II стадии способствовало наряду с нормализацией АД повышению резистентности эритроцитов, уменьшению чрезмерной гиперсимпатикотонии, улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации и снижению уровня фактора Виллебранда.

Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская (2003) показали в условиях хирургического вмешательства прогностическую значимость показателя адренореактивности в развитии аритмий у больных с мочекаменной болезнью. Всем больным перед сеансом литотрипсии определяли  $\beta$ -АРМ, по величине ЧСС и АД оценивали реакцию сердечно-сосудистой системы. Принимая во внимание исходную вариабельность величины адренореактивности у обследованных больных, был использован более детальный анализ значения  $\beta$ -АРМ — метод квантильного распределения. С этой целью пациенты были разделены на 3 группы: с нормальным уровнем адренореактивности (6-20 ед.), сниженным (21-40 ед.) и низким уровнем  $\beta$ -АРМ (более 41 ед.). У больных со сниженной адренореактивностью риск развития нарушений сердечного ритма был выше в сравнении с таковым у лиц с ее высокими показателями. Авторы сделали практический вывод, что  $\beta$ -АРМ у пациентов в предоперационном периоде может служить объективным диагностическим критерием риска возникновения аритмий [18].

Таким образом, у больного сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях перманентной активизации симпатико-адреналовой системы негативные явления, проявляясь как на органном, так и на клеточном уровнях, изменяют свойства клеточных мембран, что может выявляться с помощью метода оценки адренореактивности организма по влиянию  $\beta$ -адреноблокатора на осморезистентность эритроцитов и использоваться в качестве одного из критериев прогноза развития кардиоваскулярных событий у пациентов с кардиальной патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
- Логанова Л.В. Оценка активности симпатoadреналовой системы у больных с некоторыми эндокринопатиями и при токсических воздействиях в эксперименте / Л.В. Логанова, Ф.С. Дзукоева, И.В. Можяева, С.Г. Дзукоева // Научные труды I съезда физиологов СНГ. — Сочи, 2005. — Т. 2. — С. 109.
- Терентьев В.П. Особенности функционирования симпатoadреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии / В.П. Терентьев, Е.В. Белова, Б.Я. Зонис // Рос. кардиол. журнал. — 2001. — № 4. — С. 39-42.
- Агаджанян Н.А. Стресс. Адаптация. Репродуктивная система / Н.А. Агаджанян, Д.И. Рыжаков, Т.Е. Потемина, И.В. Радыш. — Новгород: Изд-во Нижегородской ГМА, 2009. — 296 с.
- Дубова Л.И. Определение содержания глюкозы в слюне глюкозооксидазным методом как показателя психоэмоционального напряжения в стоматологии / Л.И. Дубова // Лабораторное дело. — 1990. — № 4. — С. 70-71.
- Малов Ю.С. Взаимосвязь уровней кортизола и тестостерона в крови и слюне / Ю.С. Малов, В.А. Карлов, А.К. Кучмин // Клиническая лабораторная диагностика. — 1993. — № 2. — С. 10-14.
- Hines P.S. Novel epinephrine and cyclic cAMP-mediated action on BCAM/Lu dependent sickle (SS) RBC adhesion / P.S. Hines, Q. Zen, S.N. Burney [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 101 (8). — P. 3281-3287.
- Bristow M.R.  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure / M.R. Bristow // Circulation. — 2000. — Vol. 10. — P. 558-569.
- Devanathan S. Plasmon-Waveguide Resonance Studies of Ligand Binding to the Human  $\beta$ -Adrenergic Receptor / S. Devanathan, Z. Yao, Z. Salamon [et al.] // Biochemistry. — 2004. — Vol. 43, № 11. — P. 3280-3288.

- Tuvia S. Beta-adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes / S. Tuvia, A. Moses, N. Gulayev [et al.] // J. Physiol. — 1999. — Vol. 516, № 3. — P. 781-792.
- Гусева Е.П. Влияние катехоламинов на степень агрегации и сорбционную способность эритроцитов при сердечной патологии / Е.П. Гусева, И.А. Тихомирова, А.В. Муравьев, Ю.Н. Волков // Материалы международной конференции «Гемореология в микро- и макроциркуляции». — Ярославль, Россия, 2005. — С. 204.
- Horga J.F. A beta-2-adrenergic receptor activates adenylate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration / J.F. Horga, J. Gisbert, J.C. De Agustin [et al.] // Blood. Cell. Mol. Dis. — 2000. — Vol. 3. — P. 223-228.
- Bree F. Beta adrenoceptors of human red blood cells, determination of their subtypes / F. Bree, I. Gault, P. d'Athis, J.P. Tillement // Biochem. Pharmacol. — 1984. — Vol. 33, № 24. — P. 4045-4050.
- Hines P.S. Novel epinephrine and cyclic cAMP-mediated action on BCAM/Lu dependent sickle (SS) RBC adhesion / P.S. Hines, Q. Zen, S.N. Burney [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 101, № 8. — P. 3281-3287.
- Тихомирова И.А. Роль экстрацеллюлярных, мембранных и внутриклеточных факторов в процессе агрегации эритроцитов: автореф. дис. ... докт. биол. наук / И.А. Тихомирова. — Ярославль, 2006. — 48 с.
- Курята А.В. Уровень активности  $\beta$ -адренорецепторов, состояние функции эндотелия и мембран эритроцитов у больных старших возрастных групп с сердечной недостаточностью и их изменением под влиянием лечения / А.В. Курята, Е.В. Соя // Укр. кардиол.ж. — 2004. — С. 60-65.
- Колобова Е.В. Способ оценки адренореактивности эритроцитов венозной крови беременных женщин по изменению скорости оседания эритроцитов на фоне блокады их  $\beta$ -адренорецепторов (определение  $\beta$ -адренозависимой СОЭ) /



Е.В. Колобова, С.А. Дворянский, В.И. Циркин // Материалы научной конференции: Актуальные вопросы трансфузионной и клинической медицины. — Киров, 1997. — С. 209-211.

18. Стрюк Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская. — М., 2003. — 160 с.

19. Тихомирова И.А. Роль экстрацеллюлярных, мембранных и внутриклеточных факторов в процессе агрегации эритроцитов: автореф. дис. ... докт. биол. наук / И.А. Тихомирова. — Ярославль, 2006. — 48 с.

20. Стрюк Р.И. Способ лечения гипертонической болезни II стадии / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская, Т.В. Петрова // Патент РФ №2065744. — 1996. — БИ. — № 24.

21. Бунова С.С. Гипертоническая болезнь: нарушение психонейрогуморальных взаимоотношений и способы их коррекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / С.С. Бунова. — Омск, 2009. — 46 с.

22. Morimoto A. Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent hypertrophy in rats / A. Morimoto, T. Nishikimi, F. Yoshinara [et al.] // Hypertension. — 1999. — Vol. 33, № 5. — P. 1146-1155.

23. Красноякова В.А. Клинико-патогенетические особенности сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа и фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Красноякова. — Воронеж, 2010. — 22 с.

24. Нечаева Г.И. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, на фоне приема

магния оротат / Г.И. Нечаева, Ю.В. Москвина // Кардиология. — 2011. — № 3. — С. 54-57.

25. Линник С.А. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на вариабельность ритма сердца и адренореактивность у больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.А. Линник, Е.Н. Наурбиева, Е.П. Пономарева // Кардиология. — 2007. — № 4. — С. 41-44.

26. Ипатов П. Адренореактивность как прогностический критерий течения острого коронарного синдрома / П. Ипатов, А. Господаренко, О. Врублевский [и др.] // Материалы научно-практ. конференции. — М., 1999. — С. 17-18.

27. Пинчук В.М. Варианты морфологических изменений сердец крыс, подвергнутых физическим нагрузкам разного характера / В.М. Пинчук, Б.А. Фролов // Архив анатомии. — 1980. — № 2. — С. 12-15.

28. Shan K. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function / K. Shan, R.J. Bick, B.J. Poindexter [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 102, № 102 (21). — P. 599-6029.

29. Коробова А.А. Динамика когнитивных и эмоциональных нарушений при лечении начальной дисциркуляторной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии бетаблокаторами в зависимости от адренореактивности / А.А. Коробова // Неврология. — 2009. — Т. 13, № 1 (46). — С. 107-112.

30. Бухонкина Ю.М. Оптимизация диагностики и лечения беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на всех этапах гестации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.М. Бухонкина. — М., 2010. — 30 с.

УДК 616.12-008.331.1:616-006.04

## Проблема коморбидности артериальной гипертензии и онкопатологии

В.Н. ОСЛОПОВ, М.А. МАКАРОВ, Д.В. БОРИСОВ

Казанский государственный медицинский университет

**Макаров Максим Анатольевич**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49

тел. 8-917-292-22-41, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru

*Артериальная гипертензия (АГ) и онкопатология являются двумя наиболее распространенными причинами смертности в мире. Повышенное артериальное давление ассоциировано с увеличением риска развития рака, а также с повышенным риском смерти от онкологических заболеваний, как среди мужчин, так и женщин. В то же время в противоопухолевой терапии используются препараты, способные вызвать артериальную гипертензию. По мнению некоторых исследователей, существует патогенетическая связь АГ и различных форм онкопатологии, обусловленная нарушениями функции клеточных протоонкогенов. Необходимы дальнейшие как молекулярно-генетические, так и популяционные исследования взаимосвязи АГ и онкопатологии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, онкопатология, коморбидность, протоонкогены.

## The problem of comorbidity of arterial hypertension and oncopathology

V.N. OSLOPOV, M.A. MAKAROV, D.V. BORISOV

Kazan State Medical University

*Arterial hypertension (AH) and oncopathology are the two most widespread causes of mortality in the world. High blood pressure is associated with an increase in risk of cancer development and with the increased risk of death by oncological diseases among men and women. At the same time in antineoplastic therapy are used the medications capable to cause arterial hypertension. According to some researchers, there is a pathogenetic connection between arterial hypertension and various oncological diseases, caused by dysfunction of cellular protooncogenes. Further molecular genetic and population studies of interrelation between arterial hypertension and oncological diseases are necessary.*

**Key words:** arterial hypertension, oncopathology, comorbidity, protooncogenes.