

УДК 612.10 + 612.14 + 612.17 + 612.89

В. И. Циркин, А. Д. Ноздрачев, С. В. Хлыбова, Н. Л. Демина

СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭНДОГЕННЫХ МОДУЛЯТОРОВ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ И ЭНДОГЕННОГО АКТИВАТОРА СОКРАТИМОСТИ МИОЦИТОВ КАК ОТРАЖЕНИЕ ИХ УЧАСТИЯ В РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Введение. Представление о наличии в крови эндогенных модуляторов α - и β -адрено- и М-холинореактивности, в том числе эндогенного сенсibilизатора α -АР и β -АР (ЭСААР, ЭСБАР), эндогенного блокатора α -АР и β -АР (ЭБААР и ЭББАР), эндогенного сенсibilизатора и эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭСМХР и ЭБМХР), основано на данных о способности ряда разведений (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10³) сыворотки крови человека изменять ответы гладких мышц (матки и желудка крысы, коронарной артерии свиньи, трахеи коровы) и миокарда (лягушки, крысы) на адреналин и ацетилхолин [10, 12, 13, 16–18]. В этих же исследованиях обнаружена способность 10-, 50- и 100-кратных разведений сыворотки крови проявлять миоцитстимулирующую активность, что объясняется наличием в крови эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). Считается [12, 15], что компонентами ЭАСМ являются фибринопептиды А и Б и продукты деградации фибрина, повышающие Са-проницаемость миоцитов. Вопрос об участии эндогенных модуляторов хемореактивности (ЭСААР, ЭСБАР, ЭБААР, ЭББАР, ЭСМХР, ЭБМХР), а также ЭАСМ в регуляции артериального давления (АД) ранее не изучался.

В данной работе приведены результаты, касающиеся изменения содержания в сыворотке крови человека этих факторов (преимущественно, ЭСБАР, ЭББАР и ЭАСМ), в том числе: 1) при старении, когда, как известно [4, 7, 9], нередко возникает артериальная гипертензия (АГ); 2) при длительном течении АГ, осложняющимся, как правило, сердечной недостаточностью; 3) при физиологическом течении беременности, во время которой, несмотря на функционирование маточно-плацентарного кровообращения, являющегося, по сути, третьим кругом кровообращения, системное АД не возрастает. Эти результаты позволили сформулировать рабочую гипотезу об участии эндогенных модуляторов адренореактивности и ЭАСМ в регуляции АД в условиях нормы и патологии. Она содержит следующие 5 положений.

1) В организме здорового человека эндогенные модуляторы α - и β -адренореактивности способствуют поддержанию АД на уровне, необходимом для оптимального функционирования системы кровообращения, препятствуя чрезмерному его снижению (ЭСААР и ЭСБАР) и предотвращая его избыточное повышение (ЭБААР и ЭББАР).

2) При старении содержание в сыворотке крови ЭСБАР и ЭСААР снижается, а содержание ЭББАР и ЭБААР возрастает. Следствием этого является снижение эффективности α - и β -адренергических воздействий на миоциты сосудов и сердца. Первоначально это приводит к снижению АД, но за счет компенсаторного длительного повышения

продукции катехоламинов (КА) и активации симпатической системы АД постепенно нормализуется.

3) У части людей, обладающих высокой способностью повышать продукцию КА и активировать симпатическую систему и/или имеющих низкую активность моноаминоксидазы и/или катехол-о-метилтрансферазы (прогипертензивные женщины и мужчины), избыточное содержание КА вызывает ряд побочных эффектов, вызывающих АГ. Среди них — усиление процесса свертывания крови (и как следствие — образование фибрино-пептидов А и В и продуктов деградации фибрина, т. е. активаторов сократимости миоцитов), повышение продукции ренина и ангиотензина II, а также гипертрофия миокарда. Таким образом, развитие АГ является следствием возрастного снижения эффективности α - и β -адренергических воздействий на миоциты сосудов и сердца. При длительном течении АГ эта эффективность еще в большей степени снижается, и поэтому, несмотря на повышенное содержание КА, формируется сердечная недостаточность. Это положение основано на наших данных, согласно которым, у пациентов с АГ II стадии (ст.) (как и у нормотензивных сверстников) снижено содержание ЭСБАР и ЭСААР, но значительно увеличено содержание ЭАСМ (вероятно, как следствие повышения процесса свертывания), а у пациентов с АГ III ст. имеет место более выраженное снижение содержания в крови ЭСБАР и ЭСААР, а также существенный рост содержания ЭББАР и ЭБААР и снижение содержания ЭАСМ (у женщин).

4) При неосложненном течении беременности в сыворотке крови повышается содержание ЭСБАР. Это увеличивает эффективность β -адренергических воздействий на миоциты матки, сосудов и сердца, на клетки крови и другие структуры и тем самым способствует вынашиванию плода. В этих условиях отсутствует необходимость в активации симпатической системы и повышении продукции КА. Поэтому при беременности не происходит избыточное накопление КА и, как правило, не наблюдаются его побочные эффекты, включая активацию свертывания крови. Поэтому у беременных женщин не возрастает содержание ЭАСМ (оно даже снижается) и не повышается АД.

5) Содержание эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР) в сыворотке крови не зависит от пола, возраста и наличия у женщин беременности. Это означает, что ЭБМХР не имеет прямого отношения к регуляции АД и формированию АГ. Однако выявленное нами снижение его содержания при АГ III ст. означает, что ЭБМХР может способствовать развитию сердечной недостаточности за счет повышения влияния вагуса на сердце, в результате которого дополнительно снижается эффективность β -адренергических воздействий на миокард.

Методика исследования. Исследовали венозную кровь 50 женщин и 10 мужчин в возрасте 18–22 лет, 31 женщины с физиологически протекающей беременностью (на сроке 4–11; 27–33 и 38–40 недель), 18 рожениц (1 период неосложненных родов), а также 86 нормотензивных 45–55-летних женщин и мужчин (доноров крови) и 120 женщин и мужчин этого же возраста с АГ II и III ст. У женщин и мужчин при АГ II ст. дневное систолическое АД ($M \pm m$; мм рт. ст.) составило $145 \pm 3,3$ и $155 \pm 2,0$, дневное ДАД — $97 \pm 3,9$ и $100 \pm 3,3$; при АГ III ст. САД — $142 \pm 8,3$ и $155 \pm 10,2$, а ДАД — $94 \pm 5,8$ и $100 \pm 4,7$. Длительность заболевания у женщин и мужчин при II ст. — $7,2 \pm 0,3$ и $5,8 \pm 0,4$ лет, а при III ст. — $10,1 \pm 0,8$ и $8,5 \pm 0,9$ лет. При сравнении пациентов с АГ II и III ст. установлено, что среди последних было больше лиц со II ст. хронической сердечной недостаточности (у женщин — 86,3% против 49,8%, у мужчин — 68,9% против 17,2%) и ниже (у женщин) толерантность к физическим нагрузкам ($25,0 \pm 25,0$ против $91,0 \pm 5,4$ Вт). Пациенты принимали (чаще в комбинации) блокаторы β -АР (метопролол, конкор, эгилок), блокаторы кальциевой проницаемости (коринфар-ретард, калчек), диуретики (индап, гипотиазид) и ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл).

Забор венозной крови (по 5 мл) проводили в 8–9 ч утра. Ее центрифугировали при 1000 об./мин 15 мин. Сыворотку крови разводили раствором Рингера или Кребса в 50, 100, 500, 10^3 и 10^4 раз.

Хемомодулирующую и миоцитстимулирующую активность сыворотки оценивали по методике [13, 17] на продольных полосках рога матки небеременной крысы (1440 полосок от 142 самок). При исследовании сыворотки крови 40–55-летних женщин и мужчин, в том числе с АГ II и III стадий, опыты проводили также на изолированном сердце лягушки (*R. ridibunda*, $n = 50$) и на циркулярных полосках почечной артерии коровы (520 полосок от 40 животных). Тест-объекты помещали в камеры (объемом 1 мл) «Миоцитографа» и перфузировали со скоростью 0,7 мл/мин раствором Рингера при 18–22 °С (опыты на сердце) или раствором Кребса при 38 °С (опыты на полосках матки и артерии). Вызванные 30-секундной серией стимулов (1 Гц, 5 мс, 15 В от электростимулятора ЭСЛ-1) сокращения сердца, а также спонтанную сократительную активность (СА) полосок матки и артерии регистрировали с помощью механотрона 6МХ1С (МЭЛЗ, Россия). Как правило, схема опытов предусматривала 8 этапов: раствор Рингера или Кребса (РР или РК) → адреналин (Адр) или ацетилхолин (АХ) → РР или РК → сыворотка крови (СК) в соответствующем разведении → СК+Адр (или АХ) → РР или РК → Адр (или АХ) → РР или РК. При оценке α -адреномодулирующей активности сыворотки крови 40–55-летних женщин и мужчин дополнительно применяли 5-этапную схему: РК → Адр → Адр + СК → Адр → РК. Раствор Рингера содержал (мМ): NaCl — 114,4; KCl — 1,6; CaCl₂ — 1,80; NaHCO₃ — 2,4 (pH — 7,4), а раствор Кребса: NaCl — 136, KCl — 4,7, CaCl₂ — 2,52, MgCl₂ — 1,2, KH₂PO₄ — 0,6, NaHCO₃ — 4,7, C₆H₁₂O₆ — 11 (pH — 7,4). Применяли адреналина гидрохлорид, ацетилхолина хлорид (Россия), метопролол, обзидан (Германия), нидерголин (Польша). При статистической обработке различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$ [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования представлены на рис. 1–4 и в табл. 1–6, при этом табл. 5 и 6 носят обобщающий характер: в них указаны те разведения сыворотки крови, при которых достоверно ($p < 0,05$, по критерию Стьюдента) наблюдается наличие в ней модулятора или ЭАСМ. Отметим также, что эксперименты подтвердили адекватность выбора тест-объектов. На миометрии адреналин (10^{-9} – 10^{-8} г/мл) ингибировал спонтанную СА (рис. 1), а ацетилхолин (10^{-6} г/мл) повышал ее. На сердце адреналин (10^{-7} г/мл) увеличивал амплитуду вызванных сокращений (рис. 2), а ацетилхолин (10^{-6} г/мл) снижал ее. На полосках артерии адреналин (10^{-6} г/мл) повышал их базальный тонус (рис. 3), что связано с активацией α -АР, так как блокатор α -АР нидерголин (10^{-10} – 10^{-8} г/мл) в отличие от блокаторов β -АР (метопролола и обзидана) почти полностью снимал эффект адреналина (эффекты ацетилхолина в этих опытах не изучали).

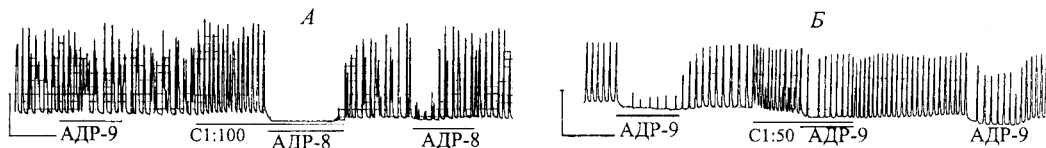


Рис. 1. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие β -адреносенсибилизирующую активность 100-кратного разведения сыворотки крови (С1:100) беременной женщины (А), а также β -адреноблокирующую и миоцитстимулирующую активность 50-кратного разведения сыворотки крови (С1:50) небеременных женщин (Б)

Горизонтальные линии под механограммами обозначают момент воздействия сыворотки и адреналина (10^{-9} или 10^{-8} г/мл; АДР-9, АДР-8). Калибровка — 10 мН, 10 мин.

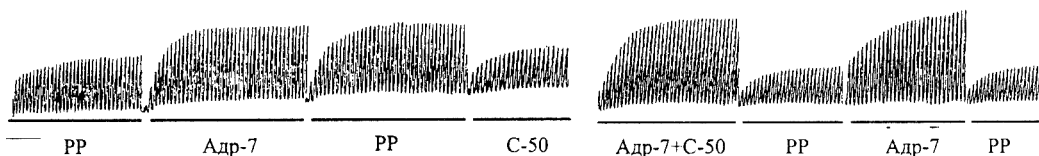


Рис. 2. Механограмма изолированного сердца лягушки, демонстрирующая β -адреносенсибилизирующую активность сыворотки крови (1:50) женщин с АГ II ст.

Горизонтальные линии под механограммой отражают момент воздействия раствора Рингера (РР), сыворотки (С-50), адреналина (10^{-7} г/мл; Адр-7). Калибровка — 10 мН, 15 с.

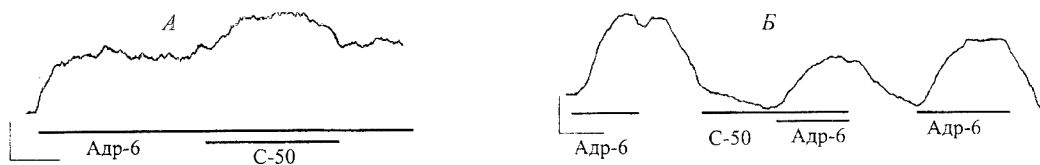


Рис. 3. Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы, демонстрирующие α -адрено-сенсibiliзирующую активность сыворотки крови (1:50) мужчин без АГ (А) и α -адреноблокирующую активность сыворотки крови (1:50) мужчин с АГ III ст. (Б)

Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия адреналина (Адр-6) и сыворотки крови (С-50). Калибровка — 10 мН, 10 мин.

При исследовании β -адреномодулирующей активности сыворотки крови в опытах с миометрием крысы показано, что, судя по достоверному изменению суммарной СА тест-объекта, у молодых женщин сыворотка крови достоверно проявляет β -адреносенсibiliзирующую активность, т. е. повышение ингибирующего эффекта адреналина (рис. 1, А) в разведениях 1:50 и 1:100 (табл. 1 и 5). У беременных женщин в I и II триместре (табл. 1, 5) эта активность

Таблица 1

Суммарная сократительная активность (в % к фоновому уровню) продольных полосок рога матки небеременных крыс при тестировании (Т) адреналином до (1), на фоне (2) и после (3) воздействия сыворотки крови 18–22-летних небеременных женщин, беременных в I (4–11 нед.), II (27–33 нед.) и III (38–40 нед.) триместрах, рожениц (I период), а также 40–55-летних женщин, в том числе с артериальной гипертензией II и III стадий

Т	Группы женщин и число наблюдений							
	18–22 лет (n=50)	I (n=10)	II (n=10)	III (n=11)	В родах (n=18)	40–55 лет (n=12)	АГ II ст. (n=12)	АГ III ст. (n=11)
<i>Разведение 1:50</i>								
1	93,5±19,8	80,1±10,7	70,7±13,5	49,4±8,9	87,2±11,5	53,9±7,9	61,9±10,8	64,6±5,8
2	212±35,9	11,0±6,02	39,7±12,3	36,3±13,3	98,6±42	79,4±11,7	87,2±11,8	105,6±16
3	103±12,1	95,8±13,7	82,7±11,2	77,4±11,5	134±30	71,5±9,6	130,6±23,9	64,7±16
P	2–1,3	2–1,3	2–3	2–3	–	3–1	3–1	2–1
<i>Разведение 1:100</i>								
1	90,6±8,0	104,0±4,8	73,4±14,4	83,6±14,7	81,2±10,5	65,0±8,8	86,8±15,2	62,9±9,8
2	71,3±14,5	37,4±9,8	29,7±9,4	70,3±26,7	80,8±20,1	102,6±5,1	98,5±4,0	112,5±18,0
3	110±14,1	98,8±6,9	62,8±14,5	83,4±7,0	94,8±11,6	61,6±13,7	85,6±9,5	92,8±8,2
P	2–1,3	2–1,3	2–1	–	–	2–1,3	–	2,3–1
<i>Разведение 1:500</i>								
1	89,2±10,7	99,1±10,9	103±9,5	96,8±19,3	82,7±11,5	73,1±7,0	94,3±10,3	65,0±7,3
2	71,6±14,5	38,8±11,2	28,8±8,7	43,7±20,7	54,7±13,2	86,8±8,5	83,2±10,4	95,4±6,3
3	135±18,1	88,8±5,29	100±7,9	79,4±18,6	65,4±10,2	63,8±10,4	98,8±3,1	63,0±12,3
P	3–2	2–1,3	2–1,3	–	–	–	–	2–1,3
<i>Разведение 1:1000</i>								
1	71,1±10,4	93,0±8,7	59,8±10,9	88,4±8,3	96,0±12,8	61,2±9,4	60,9±6,9	62,0±12,5
2	78,1±16,3	35,0±12,9	14,8±5,1	49,7±12,9	60,0±9,9	62,8±13,1	80,5±11,4	112,0±14,3
3	98,6±14,3	114±12,1	71,9±12,0	92,2±12,3	84,2±9,8	69,0±7,7	67,6±10,0	126,9±19,5
P	–	2–1,3	2–1,3	2–1,3	2–1	–	–	2,3–1
<i>Разведение 1:10 000</i>								
1	78,5±9,3	65,0±11,1	75,1±12,0	90,3±4,5	82,4±15,6	59,3±8,7	81,2±4,1	85,0±9,3
2	74,1±10,6	94,3±11,5	52,9±12,8	65,1±12,2	57,8±12,1	68,4±13,2	108,5±12,1	57,8±11,0
3	89,6±9,0	94,8±7,2	82,9±10,9	70,3±12,5	81,7±8,9	58,5±8,7	38,0±14,0	46,3±13,6
P	–	–	–	–	–	–	2–1,3; 1–3	3–1

Примечание. Черта под числом — различие этого значения с фоном достоверно, $p > 0,05$; P — достоверные различия с соответствующим тестированием ($p > 0,05$).

Таблица 2

Суммарная сократительная активность (в % к фоновому уровню) продольных полосок рога матки небеременных крыс при тестировании (Т) адреналином до (1), на фоне (2) и после (3) воздействия сыворотки венозной крови 18–22-летних мужчин и мужчин в возрасте 40–55 лет, в том числе с артериальной гипертензией II и III стадий

Т	Группы мужчин и число наблюдений			
	18–22-летние (n=10)	40–55-летние (n=12)	с АГ II (n=12)	с АГ III ст. (n=12)
<i>Разведение сыворотки крови 1:50</i>				
1	46,6±16,7*	121,1±26,1	84,0±12,1	65,0±8,8*
2	68,3±20,5	94,0±10,5	118,0±16,5	130,4±19,2
3	67,3±8,5	121,1±26,1	134,3±25,4	115,0±19,8
P	—	—	—	2,3–1
<i>Разведение сыворотки крови 1:100</i>				
1	67,1±13,6*	61,0±8,4*	66,2±7,1*	54,4±10,8*
2	53,4±19,9*	88,0±10,4	87,8±11,3	114,5±19,2
3	53,3±16,4*	45,6±14,4*	84,6±11,1	90,1±9,4
P	—	3–2	—	2,3–1
<i>Разведение сыворотки крови 1:500</i>				
1	67,8±14,1*	61,7±6,6*	60,5±7,9*	65,4±6,2*
2	64,1±12,8*	91,6±12,8	87,7±12,2	94,2±7,4
3	79,3±20,9	64,5±14,5*	63,4±13,7*	63,2±15,3*
P	—	—	—	2–1
<i>Разведение сыворотки крови 1:1000</i>				
1	34,0±22,0*	60,5±9,5*	66,3±10,5*	60,9±6,6*
2	52,0±17,5*	61,0±13,1*	79,3±12,2	96,1±5,9
3	55,0±13,2*	39,4±9,7*	45,5±15,2*	39,6±12,2*
P	—	—	—	2–1,3
<i>Разведение сыворотки крови 1:10000</i>				
1	74,5±13,2	51,0±7,3*	76,6±8,4*	63,6±8,9*
2	77,5±16,3	57,8±12,3*	98,1±3,9	106,7±18,1
3	83,6±16,7	39,4±14,0*	55,9±14,2*	56,3±12,3*
P	—	—	2–1,3	2–1,3

Примечание. Черта и * — различие с фоном достоверно, $p > 0,05$; P — достоверные различия с соответствующим тестированием ($p > 0,05$)

существенно возрастает — ее проявляют разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. В конце беременности (III триместр) и в родах она снижается (ее проявляет лишь разведение 1:1000), что мы объясняем повышением содержания в крови ЭСБАР. У нормотензивных 40–55-летних женщин сыворотка крови не проявляет ЭСБАР-активность, а в разведении 1:100 она снижает эффект адреналина, т. е. проявляет ЭСБАР-активность (см. рис. 1, Б, табл. 1 и 6). У молодых (см. табл. 2 и 5) и у 40–55-летних нормотензивных мужчин (см. табл. 2 и 6) ни одно из 5 разведений сыворотки не проявляло ЭСБАР-активность. В опытах на сердце лягушки ранее было установлено [10], что сыворотка крови у молодых женщин проявляет ЭСБАР-активность в разведении 1:500. По нашим данным (см. рис. 2. и 4, табл. 6), у нормотензивных 40–55-летних женщин сыворотка проявляет ЭСБАР-активность в разведении 1:100, а у мужчин эта активность отсутствует (см. табл. 6). В целом все эти данные позволяют утверждать, что 1) содержание ЭСБАР в крови у молодых мужчин ниже, чем у молодых женщин; это согласуется с данными литературы [7] о более высокой в этом возрасте частоте АГ у мужчин в сравнении с женщинами; 2) в 40–55 лет (в сравнении с 18–22 годами) у нормотензивных женщин содержание ЭСБАР ниже, а у нормотензивных мужчин остается низким; это дает основание считать, что АГ формируется на фоне низкого содержания ЭСБАР.

Таблица 3

Величина ($M \pm m$) тонического сокращения циркулярных полосок почечной артерии коровы (в мН и % к 1-му этапу) при трех тестированиях адреналином (10^{-6} г/мл) — до (1), при воздействии сыворотки крови мужчин (2) и после ее удаления (3)

Группы мужчин	n	Тестирования адреналином				
		1 (адреналин)	2 (адреналин + сыворотка крови)		3 (адреналин)	
		мН	мН	%	мН	%
Опыты по схеме: РК → Адр → РК → сыворотка → сыворотка + Адр → РК → Адр → РК						
Сыворотка в разведении 1:50						
Без АГ	5	9,2±1,6*	9,5±1,8	101,5±7,9	9,7±2,3	105,5±11,0
С АГ III ст.	4	13,4±3,5*	9,6±4,7	64,6±12,5 ^a	7,1±2,4	56,7±6,8 ^a
Сыворотка в разведении 1:100						
Без АГ	6	11,6±1,3*	11,3±2,3	96,5±7,5	10,4±1,5	93,1±10,8
С АГ III ст.	3	19,1±3,8*	14,9±3,8	77,0±7,1 ^a	12,6±5,9	59,2±7,5 ^a
Сыворотка в разведении 1:500						
Без АГ	6	6,3±1,6*	6,5±2,0	103,6±7,6	9,7±1,8	154,3±17,9 ^{aa}
С АГ III ст.	4	14,6±2,6*	11,8±1,9	85,7±10,9	18,5±2,1	134,7±15,6 ^a
Сыворотка в разведении 1:1000						
Без АГ	7	18,9±3,7*	14,9±2,9	87,4±6,0	19,7±4,3	111,6±13,0
С АГ III ст.	4	10,8±3,6*	9,4±5,7	78,8±8,4 ^a	14,9±4,9	137,4±16,0 ^a
Сыворотка в разведении 1:10000						
Без АГ	7	8,5±1,5*	7,1±1,5	90,4±6,2	8,9±1,5	105,1±12,7
С АГ III ст.	3	8,2±3,1	8,5±3,1	98,6±10,8	10,9±6,5	110,4±14,1
Опыты по схеме: РК → Адр → Адр + сыворотка → Адр → РК						
Сыворотка в разведении 1:50						
Без АГ	12	8,7±1,0	11,1±1,5	130,8± 7,4 ^a	9,5±1,3	109,2±6,2 ^a
С АГ II ст.	5	4,5±1,0	6,3±1,5	138,9±15,5 ^a	5,0±1,0	112,2±10,7
С АГ III ст.	13	6,7±2,0	7,8±1,0	115,0±15,7	8,0±2,4	119,4±16,8
Сыворотка в разведении 1:100						
Без АГ	15	8,4±1,2	8,7±1,3	104,0±9,1	9,7±1,6	116,3±16,0
С АГ II ст.	5	7,8±1,4	9,1±1,9	118,2±18,3	9,0±1,9	112,1±8,7
С АГ III ст.	4	6,4±1,2	5,6±2,0	94,8±11,1	7,1±1,7	112,0±11,3
Сыворотка в разведении 1:500						
Без АГ	16	6,8±1,0	7,8±1,0	115,0±9,7	8,0±1,1	124,6±10,3 ^a
С АГ II ст.	6	7,4±2,6	7,4±2,1	100,8±12,0	8,6±2,3	132,0±14,3 ^{aa}
С АГ III ст.	4	9,2±2,3	8,8±3,9	89,7±15,2	10,8±3,6	110,8±15,0
Сыворотка в разведении 1:1000						
Без АГ	14	7,7±0,9	7,5±1,1	95,8±5,4	8,3±1,0	113,5±11,3
С АГ II ст.	5	9,2±1,5	9,5±1,6	104,9±12,9	9,2±1,6	100,5±10,0
С АГ III ст.	3	8,3±3,2	9,3±4,2	112,4±13,9	11,3±5,8	136,5±16,9
Сыворотка в разведении 1:10000						
Без АГ	15	7,4±0,8	6,7±0,9	89,8±7,6	8,2±1,0	112,9±7,9 ^a
С АГ II ст.	5	7,7±1,7	6,7±1,7	85,7±15,7	5,6±1,4	74,5±14,9
С АГ III ст.	3	4,9±1,0	4,6±0,7	95,6±11,8	5,6±0,9	116,7±13,6

Примечание. * и ^a — различия с 1-м (*) и 2-м (^a) этапами эксперимента достоверны ($p < 0,05$).

Опыты, с сывороткой венозной крови мужчин с АГ II ст. по схеме из 8 этапов не проводились.

При исследовании β -адреномодулирующей активности сыворотки крови пациентов с АГ в опытах с миометрием крысы установлено (см. табл. 1, 2 и 6), что у женщин и мужчин при АГ II и АГ III ст. сыворотка крови не проявляет ЭСБАР-активность. Более того, при АГ III ст. она проявляла ЭББАР-активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, и 1:1000, и это не связано с увеличением принимаемой пациентами дозы β -адреноблокаторов.

Таблица 4

Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки небеременных крыс (в % к фоновому уровню) при действии сыворотки крови мужчин (М) и женщин (Ж)

Группы	n	Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
При исследовании β-адреномодулирующей активности сыворотки крови						
М — 18–22 лет	10	84,6±11,1	121,8±17,7	120,6±10,4	172,8±43,9	171,3±29,6*
Ж — 18–22 лет	50	105±9,7	108±9,9	146,0±19,9*	161±24,3*	221±24,0*
Ж — берем, I	10	65,0±11,1*	80,2±9,28	88,3±6,91	132±16,9	100±19,4
Ж — берем, II	10	75,6±9,8*	86,5±12,4	98,6±9,9	118±13,6	109±15,7
Ж — берем, III	11	87,4±10,4	120±10,5	126±19,5	168±36,3	157±34,1
Роженицы	18	90,4±8,9	104±8,4	110±5,2	156±31,2	225±32,1*
При исследовании β-адреномодулирующей активности сыворотки крови						
Ж — без АГ	13	99,8±1,3	86,1±9,9	119,6±16,6	104,2±15,1	178,0±22,8*
Ж — АГ II ст.	14	57,0±15,7*	105,5±17,0	71,4±16,8	158,7±29,5*	169,7±41,5
Ж — АГ III ст.	12	61,9±15,4*	131,9±26,5	85,8±12,4	101,6±21,1	104,5±42,7
М — без АГ	13	77,4±12,1	82,9±11,4	142,3±27,1	196,3±45,0*	162,0±25,1*
М — АГ II ст.	12	66,2±13,7*	125,3±23,1	147,5±21,3*	218,0±37,8*	286,1±34,0*
М — АГ III ст.	13	52,4±15,1*	53,2±15,0*	170,0±35,0*	102,4±13,8	122,6±15,9
При исследовании М-холиномодулирующей активности сыворотки крови						
Ж — без АГ	13	116,7±22,4	128,1±14,8	125,5±17,0	130,0±28,4	123,1±17,4
Ж — АГ II ст.	14	52,1±15,1*	201,0±28,6*	374,6±19,3*	370,3±29,9*	776,0±135,2*
Ж — АГ III ст.	12	47,3±22,3*	133,3±27,8	95,1±8,2	110,1±12,6	218,0±47,2*
М — без АГ	13	105,3±12,1	87,8±10,4	161,1±23,3	96,4±6,2	215,0±38,9*
М — АГ II ст.	12	83,5±11,7	54,9±14,0*	149,7±28,9	475,0±88,5*	480,0±101,9*
М — АГ III ст.	13	48,1±13,8*	97,8±4,5	88,8±9,1	151,1±29,3	202,6±35,6*

* Различие с фоном достоверно ($p < 0,05$, по критерию Стьюдента)

Таблица 5

Достоверное ($p < 0,05$, по критерию Стьюдента) наличие эндогенных модуляторов β-адренореактивности и ЭАСМ в сыворотке крови 18–22-летних молодых мужчин и женщин, а также беременных (I, II и III триместры) и рожениц, выявленное в опытах с миометрием крыс

Группы	n	Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Эндогенные модуляторы β-адренореактивности						
Мужчины	10	—	—	—	—	—
Женщины	50	—	—	—	ЭСБАР	ЭББАР
I	10	—	ЭСБАР	ЭСБАР	ЭСБАР	ЭСБАР
II	10	—	ЭСБАР	ЭСБАР	ЭСБАР	ЭСБАР
III	11	—	ЭСБАР	—	—	—
Роженицы	18	—	ЭСБАР	—	—	—
Эндогенный активатор сократимости миоцитов (ЭАСМ)						
Мужчины	10	—	—	—	—	ЭАСМ
Женщины	50	—	—	ЭАСМ	ЭАСМ	ЭАСМ
I	10	—	—	—	—	—
II	10	—	—	—	—	—
III	11	—	—	—	—	—
Роженицы	18	—	—	—	—	ЭАСМ

Примечание. «—» — эффект отсутствует.

Таблица 6

Достоверное ($p < 0,05$, по критерию Стьюдента) наличие эндогенных модуляторов гемореактивности и ЭАСМ в сыворотке крови 40–55-летних людей без АГ и при АГ II и III ст. выявленное в опытах с миометрий крысы (^М), сердцем лягушки (^С) и почечной артерией коровы

Группы	n	Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины; тест-объект — миометрий крысы (М) и сердце лягушки (С)						
Без АГ	23	—	—	—	ЭББАР ^{М,С}	—
АГ II ст.	13	—	—	—	ЭСБАР ^С	ЭСБАР ^С
АГ III ст.	18	—	ЭББАР ^М	ЭББАР ^М	ЭББАР ^М	ЭББАР ^М
Мужчины: тест-объект — миометрий крысы (М) и сердце лягушки (С)						
Без АГ	24	—	—	—	—	—
АГ II ст.	21	—	—	—	—	—
АГ III ст.	19	—	ЭББАР ^М	ЭББАР ^М	ЭББАР ^М	ЭББАР ^М
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
Женщины: тест-объект — миометрий крысы (М) и сердце лягушки (С)						
Без АГ	32	—	—	ЭБМХР ^М	ЭБМХР ^М	ЭБМХР ^{М,С}
АГ II ст.	25	—	—	ЭБМХР ^М	—	ЭБМХР ^{М,С}
АГ III ст.	24	—	—	—	ЭБМХР ^М	—
Мужчины : тест-объект — миометрий крысы (М) и сердце лягушки (С)						
Без АГ	33	—	ЭСМХР ^С	ЭБМХР ^М	ЭБМХР ^М	ЭБМХР ^С
АГ II ст.	18	—	—	ЭБМХР ^М	ЭБМХР ^М	ЭБМХР ^С
АГ III ст.	24	—	—	—	ЭБМХР ^М	—
Женщины — миометрий; исследование β-адрено- (*) и М-холинотомодулирующей (**) активности						
Без АГ	26	—	—	—	—	ЭАСМ*
АГ II ст.	28	—	ЭАСМ [#]	ЭАСМ [#]	ЭАСМ ^{**}	ЭАСМ [#]
АГ III ст.	24	—	—	—	—	—
Мужчины — миометрий; исследование β-адрено- (*) и М-холинотомодулирующей (**) активности						
Без АГ	26	—	—	—	ЭАСМ*	ЭАСМ ^{**}
АГ II ст.	24	—	—	ЭАСМ*	ЭАСМ ^{**}	ЭАСМ ^{**}
АГ III ст.	26	—	—	ЭАСМ*	—	ЭАСМ [#]

Примечание. Достоверность наличия фактора указана в соответствии с критерием Стьюдента ($p < 0,05$); эффект отсутствует.

В опытах на сердце (см. рис. 4, табл. 6) сыворотка крови женщин при АГ II ст. проявляла ЭСБАР-активность в разведениях 1:50 и 1:100; при АГ III ст. (как и у мужчин с АГ II и III ст.) она не влияла на эффекты адреналина. Следовательно, при АГ II ст. (и, вероятно, АГ I ст.) у женщин и мужчин содержание ЭСБАР остается таким же низким, как у нормотензивных сверстников, а при АГ III ст. оно дополнительно снижается, и в этот же период в крови появляется ЭББАР. Это означает, что при длительном течении АГ эффективность β-адренергических влияний на миоциты сердца и сосудов не восстанавливается, а продолжает снижаться.

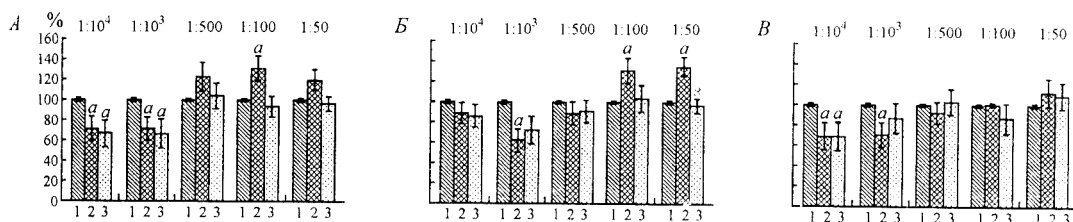


Рис 4. Максимальная амплитуда сокращений сердца лягушки (в % к 1-му тестированию адреналином) при воздействии адреналина (10^{-7} г/мл) — до (1), на фоне исследуемого разведения ($10^4 \dots 1:50$) сыворотки венозной крови (2) и после ее удаления.

А — женщины без АГ; Б — женщины с АГ II ст.; В — женщины с АГ III ст. * и * — различия с 1-м (*) и 2-м (**) тестированием адреналином достоверны ($p < 0,05$).

При исследовании α -адреномодулирующей активности сыворотки крови в опытах на полосках почечной артерии коровы установлено, что у нормотензивных женщин и мужчин сыворотка крови проявляет лишь α -адреносенсибилизирующую активность (в разведении 1:50), т.е. повышает тонотропный эффект адреналина (см. рис. 3, А, табл. 3 и 6). В дополнительных опытах, проведенных совместно с Р. Ю. Кашиным, показано, что у молодых женщин-доноров ($n = 10$) сыворотка крови также проявляет ЭСААР-активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. Это означает, что после 40 лет у женщин (и, вероятно, у мужчин) содержание ЭСААР снижается. При АГ II ст. у женщин и мужчин сыворотка крови проявляла ЭСААР-активность в разведении 1:50. Это говорит о том, что содержание ЭСААР остается таким же низким, как у нормотензивных сверстников (см. табл. 3 и 6). При АГ III ст. у женщин и мужчин сыворотка крови утрачивала ЭСААР-активность, причем у мужчин (см. рис. 3, Б, табл. 3 и 6) она приобретала способность проявлять ЭБААР-активность (на фоне разведений 1:50, 1:100 и 1:10³ адреналин повышал тонус лишь до $64,6 \pm 12,5$, $77,0 \pm 7,1$ и $78,8 \pm 8,4\%$ от его первоначальной величины). Это означает, что при АГ III ст. содержание ЭСААР снижается еще в большей степени, и одновременно (отмечено для мужчин) возрастает содержание ЭБААР. Следовательно, формирование АГ (и ее прогрессивное развитие) происходит не только на фоне сниженной эффективности активации β -АР, как это постулируется в литературе [6, 20, 22, 28] и показано нами, но и на фоне снижения эффективности активации α -АР. Все это свидетельствует об уменьшении способности КА поддерживать необходимый уровень вазоконстрикции, которая, как известно [8], достигается активацией α -АР, а также усиливать деятельность сердца (согласно данным литературы [27], положительный эффект адреналина обусловлен воздействием и на β -АР, и на α -АР кардиомиоцитов).

Ранее в опытах с миометрием крыс было показано [13], что сыворотка крови молодых женщин и мужчин, а также беременных женщин проявляет М-холиноблокирующую активность в разведениях 1:100 и 1:500. По нашим данным (см. табл. 6), полученным в опытах с миометрием крыс, ЭБМХР-активность наблюдается у нормотензивных женщин (1:50, 1:100 и 1:500), у женщин с АГ II ст. (1:50 и 1:500) и с АГ III ст. (1:100), а также у нормотензивных мужчин (1:100 и 1:500) и у мужчин с АГ II ст. (1:100 и 1:500) и с АГ III ст. (1:100). В опытах на сердце ЭБМХР-активность у женщин и мужчин без АГ и при АГ II ст. отмечена для разведения 1:50, а при АГ III ст. она не наблюдалась. Следовательно, содержание ЭБМХР у нормотензивных 40–55-летних людей и у пациентов с АГ II ст. сохраняется таким же, как у лиц молодого возраста. Это означает, что ЭБМХР не имеет прямого отношения к формированию АГ. При АГ III ст. содержание ЭБМХР снижается, что должно повышать влияние вагуса на сердце, а, следовательно, снижать эффективность

адренергических воздействий на сердце и тем самым повышать риск развития сердечной недостаточности.

В опытах с миометрием крысы при исследовании β -адрено- или М-холиномодулирующей активности сыворотка крови проявляет (за счет наличия в ней ЭАСМ) миоцитстимулирующую активность (см. рис. 1, А и Б, табл. 4, 5 и 6), в том числе у молодых девушек (1:50, 1:100 и 1:500) и мужчин (1:50), у 40–55-летних женщин — без АГ (1:50), при АГ II ст. (1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000) и АГ III ст. (1:50), а также у 40–55-летних мужчин — без АГ (1:50, 1:100), при АГ II ст. (1:50, 1:100 и 1:500) и при АГ III ст. (1:50 и 1:500). Однако сыворотка крови беременных женщин (I, II и III триместры) ЭАСМ-активность не проявляет, а у рожениц она характерна лишь для разведения 1:50. В опытах на сердце лягушки и на полосках почечной артерии коровы сыворотка крови 40–55-летних женщин и мужчин (без АГ, с АГ II и III ст.) не проявляла ЭАСМ-активность. Все это означает, что 1) при беременности содержание ЭАСМ в сыворотке крови существенно снижается, но в родах оно частично восстанавливается; 2) после 40 лет содержание ЭАСМ в крови у женщин снижается, а у мужчин сохраняется низким (как и в молодом возрасте); 3) при АГ II ст. у женщин и мужчин содержание ЭАСМ в крови существенно возрастает, что согласуется с данными литературы [20] о появлении при АГ в крови фактора, увеличивающего вход ионов Ca^{2+} в миоциты сосудов, кардиомиоциты, тромбоциты и нейтрофилы; 4) при АГ III ст. содержание ЭАСМ может снижаться (как это отмечено у женщин), что, возможно, является следствием антикоагулянтной терапии.

Хотя в опытах с сердцем лягушки и полосками почечной артерии коровы нам не удалось выявить способность сыворотки крови проявлять миоцитстимулирующую активность, однако мы полагаем, что рост содержания ЭАСМ у пациентов с АГ, действительно, вызывает у них повышение базального тонуса гладких мышц различных сосудов и сократимость миокарда, что, в итоге, увеличивает АД. Наш вывод подтверждают данные литературы, согласно которым, сыворотка крови человека избирательно повышает тонус миоцитов сосудов, в частности, повышает его у миоцитов аорты крысы и не изменяет у миоцитов брыжеечной артерии крысы [21]. Это подтверждают и наши данные [10] о способности сыворотки крови молодых женщин повышать сократимость изолированного миокарда крысы.

Более низкое содержание ЭАСМ у молодых мужчин по сравнению с молодыми женщинами, вероятнее всего, обусловлено тем, что мужчины в меньшей степени реагируют на внешние раздражители активацией симпатической системы и повышением продукции КА и поэтому у них слабее выражено усиление процесса свертывания крови. Снижение содержания ЭАСМ при беременности, вероятно, обусловлено уменьшением способности тромбоцитов и эритроцитов повышать агрегацию под влиянием КА, так как, согласно нашим данным, в этот период возрастает эффективность активации β_2 -АР тромбоцитов [15] и эритроцитов [14] (при активации β_2 -АР агрегация этих клеток снижается). Снижение содержания ЭАСМ при старении мы объясняем уменьшением эффективности активации α -АР и β_1 -АР тромбоцитов и эритроцитов (при воздействии на эти рецепторы агрегация данных клеток возрастает), в том числе вследствие уменьшения содержания в крови ЭСБАР и ЭСААР при старении. Повышение содержания ЭАСМ при АГ II ст., вероятнее всего, обусловлено усилением свертывания крови под влиянием КА, продукция которого усилена при АГ. Этот факт подтверждает наше предположение о том, что рост АД у людей после 40–55 лет является следствием повышенного (под влиянием КА) содержания в крови ЭАСМ, усиливающего вход Ca^{2+} в миоциты сосудов и сердца.

Таким образом, результаты исследования в определенной степени подтверждают 5 основных положений нашей гипотезы. В частности, они указывают на то, что АГ формируется на фоне сниженного содержания ЭСБАР и ЭСААР, т. е. в условиях низкой

эффективности α - и β -адренергических воздействий на миоциты сосудов и сердца. Этот факт подтверждает представления ряда авторов [6, 20, 22, 28] о том, что низкая эффективность β -адренергических воздействий на миокард является одной из причин формирования АГ, так как в этом случае компенсаторно возрастающая продукция КА ведет к гипертрофии миокарда и другим изменениям, лежащим в основе АГ. Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что одной из причин снижения эффективности адренергических воздействий является низкое содержания ЭСБАР. Но мы предлагаем расширить концепцию указанных авторов [6, 20, 22, 28], полагая, что формированию АГ способствует также снижение эффективности активации α -АР.

Относительно причин и механизмов изменения содержания ЭСБАР, ЭСААР, ЭББАР и ЭБААР при старении можно высказать следующее предположение. Согласно нашим данным [19], лизофосфатидилхолин (ЛФХ), являющийся естественным компонентом клеток, снижает β -адренореактивность миокарда лягушки и крысы, а также α -адренореактивность гладких мышц почечной артерии коровы. Мы объясняем это изменением конформационного состояния α -субъединицы G-белка. Следствие этого — уменьшение эффективности передачи сигнала от α -АР и β -АР в глубь клетки. В то же время гистидин, триптофан, тирозин, предуктал и милдронат, наоборот, восстанавливают адренореактивность указанных объектов [19], что, вероятнее всего, обусловлено восстановлением конформации α -субъединицы. Эти данные позволяют рассматривать ЛФХ как компонент ЭББАР и ЭБААР, а гистидин, триптофан и тирозин как компоненты ЭСБАР и ЭСААР [19]. Все это дает основание утверждать, что 1) снижение эффективности α - и β -адренергических воздействий при старении, являющееся одной из причин развития АГ, обусловлено повышением содержания в крови ЭББАР и ЭБААР (в том числе за счет роста содержания ЛФХ) и снижением содержания в ней ЭСБАР и ЭСААР (в частности, вследствие уменьшения содержания гистидина, триптофана и тирозина); 2) для профилактики АГ и для ее лечения перспективно применение веществ, обладающих свойствами сенситизаторов α -АР и β -АР (т. е. гистидина, триптофана, тирозина, предуктала, милдроната), и веществ, ингибирующих образование ЛФХ.

В литературе имеются единичные сведения о снижении содержания гистидина в крови при АГ [3, 11]. Поэтому требуются более веские аргументы, подтверждающие наше предположение. Полагаем, что содержание гистидина, тирозина и триптофана при старении может уменьшаться в связи с повышением синтеза соответственно гистамина, КА и серотонина. Кроме того, учитывая представления о метаболизме триптофана по кинурениновому пути как механизме иммунологической толерантности [25, 29], мы предполагаем, что снижение содержания триптофана при старении может быть результатом его использования для торможения аутоиммунных процессов, характерных для этого периода онтогенеза. Известно, что образование ЛФХ в клетках значительно возрастает при гиперлипидемии и атеросклерозе [23, 24], при активации перекисного окисления липидов [5, 26], при стрессе [1]. Все эти процессы могут лежать в основе повышения содержания ЛФХ при старении.

Вопрос о причинах повышения содержания ЭСБАР при беременности (динамика содержания ЭСААР пока не изучалась) также остается открытым. Полагаем, что оно может быть следствием увеличения уровня триптофана в сыворотке крови, что, согласно нашим данным, наблюдается в I триместре беременности [15], а также является результатом снижения продукции ЛФХ. Физиологическое же значение повышения содержания ЭСБАР при беременности, с нашей точки зрения, огромно. В частности, мы полагаем, что благодаря росту содержания ЭСБАР увеличивается эффективность β -адренергических воздействий. Это способствует торможению сократительной деятельности матки [15, 16],

снижению агрегационной способности тромбоцитов [15] и эритроцитов [14], повышению деятельности сердца как насоса, если судить по данным кардиоинтервалографии [15]. Все это происходит без выраженного повышения содержания в крови КА [16] и, как показано в данной работе, без увеличения содержания ЭАСМ (оно даже снижается). По этой причине у женщин с физиологическим течением беременности АД не повышается.

Представленные результаты исследования в целом свидетельствуют о важной роли эндогенных модуляторов адренореактивности и указывают на перспективу разработки одного из центральных вопросов физиологии вегетативной нервной системы и физиологии висцеральных систем.

Выводы. 1. Содержание ЭСБАР в сыворотке крови, судя по выраженности ее β -адреносенсибилизирующей активности в опытах с миометрием крысы и сердцем лягушки, у 18–22-летних женщин выше, чем у молодых мужчин. В 40–55 лет у нормотензивных женщин оно ниже, чем у молодых женщин, а у мужчин остается низким. При АГ у женщин и мужчин содержание ЭСБАР в сыворотке крови продолжает снижаться (особенно при АГ III ст.). При этом, судя по проявлению β -адреноблокирующей активности, повышается содержание ЭББАР. Беременность характеризуется 10-кратным ростом содержания ЭСБАР. 2. Содержание ЭСААР в сыворотке крови, судя по проявлению ее α -адреносенсибилизирующей активности в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы, у женщин (и, вероятно, у мужчин) при старении снижается. Оно также уменьшается у женщин и мужчин при АГ (особенно при АГ III ст.). При АГ III ст. возрастает содержание ЭБААР (отмечено у мужчин). 3. Содержание ЭБМХР в сыворотке крови, судя по проявлению ее М-холиноблокирующей активности в опытах с миометрием крысы и сердцем лягушки, не зависит от пола, не меняется при старении и при беременности, но снижается при АГ III ст. (у женщин и мужчин). 4. Содержание ЭАСМ в сыворотке крови, судя по проявлению ее миоцитстимулирующей активности в опытах с миометрием крысы, у молодых женщин выше, чем у молодых мужчин. При беременности оно снижается. В 40–55 лет у нормотензивных женщин и мужчин содержание ЭАСМ низкое, но при развитии АГ (особенно при II ст.) оно существенно (в 10 раз и выше) возрастает, хотя на более поздних этапах развития болезни (АГ III ст.) оно может вновь снижаться, что отмечено для женщин. 5. В целом результаты исследования позволяют сформулировать гипотезу о роли эндогенных модуляторов α - и β -адренореактивности в регуляции АД (в том числе при беременности) и о их причастности к развитию АГ при старении. Ее основными положениями являются: 1) эндогенные модуляторы α - и β -адренореактивности способствуют поддержанию АД на уровне, необходимом для оптимального функционирования системы кровообращения, препятствуя чрезмерному его снижению (ЭСААР и ЭСБАР) или его избыточному повышению (ЭБААР и ЭББАР); 2) при низком содержании в крови ЭСААР и ЭСБАР и/или высоком содержании ЭБААР и ЭББАР снижается эффективность α - и β -адренергических воздействий на миоциты сосудов и сердца, что уменьшает способность системы кровообращения удовлетворять метаболические запросы организма; 3) в этих условиях возрастает продукция катехоламинов (КА) и повышается активность адренергических нервов, что в целом восстанавливает функциональные возможности системы кровообращения (это отражается в нормализации АД); 4) у части людей (прогипертензивных), обладающих высокой способностью активировать симпатическую систему и усиливать продукцию КА и/или имеющих низкую активность МАО и катехол-о-метилтрансферазы, КА вызывают побочные эффекты, в том числе повышают свертывание крови (следствием этого является появление в крови ЭАСМ, повышающего вход Са в миоциты), продукцию ренина, вызывают гипертрофию миокарда и другие процессы, которые приводят к формированию АГ и развитию сердечной недостаточности.

Summary

Tsirkin V. I., Nozdrachev A. D., Hlybova S. V., Dyomina N. L. The contents of serum blood endogenous modulators of adrenoreactivity and endogenous activator myocyte contractility as reflection of their participation in regulation of arterial pressure.

In experiences on 1440 longitudinal strips of a nonpregnant rat uterus horn ($n = 142$), on 50 frog hearts and on 520 circular strips of cow ren arteries ($n = 40$) estimated display α - and β -adreno- and M-cholonomodulatory and also myocytestimulatory activity of serum blood at 315 person. It has allowed to reveal the maintenance in serum blood endogenous sensitizers and blokators of α - and β -adrenoreceptors (ESAAR, ESBAR, EBAAR, EBBAR), blokator of M-cholinoreceptors (EBMChR) and also endogenous activator myocyte contractility (EAMC) depending on a sex, age, presence at women of pregnancy and presence of an arterial hypertension (AH). Results of research have allowed to formulate a hypothesis about participation endogenous modulators α - and β -adrenoreactivity in regulation of arterial pressure and about participation of these factors, and also (EAMC) to formation AH and cardial insufficiency.

Литература

1. Атаджанов М. А., Баширова Н. С., Усманходжаева А. И., Садыкова Г. Р., Таджибаева Х. Х. Спектр фосфолипидов в органах-мишенях при стрессе // Патфиз. и эксп. тер. 1995. № 3. С. 46–48.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 3. Западнюк В. И., Курпаш Л. П., Заика М. У., Безверхая И. С. Аминокислоты в медицине. Киев, 1982. С. 140–151. 4. Кириченко Е. В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе // Кардиология. 2003. Т 43. № 4. С 88–95. 5. Кисель М. А., Шадыро О. И., Юркова И. Л. Влияние лизофосфатидилхолина на радиационноиницированное перекисное окисление липидов в липосомах // Радиаци. биол. радиоэкол. 2001. № 1. С. 20–23. 6. Красникова Т. Л., Габрусенко С. А. β -адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности // Усп. физиол. наук. 2000. Т. 31. № 2. С. 35–50. 7. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 2002. 8. Начала физиологии / Под ред. А. Д. Ноздрачева. СПб., 2001. 9. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. М., 2003. 10. Пенкина Ю. А., Циркин В. И. Влияние сыворотки крови небеременных женщин на инотропный эффект адреналина в опытах с изолированным миокардом лягушки и крысы // Вопр. трансфузиол. и клин. медицины: Мат. науч. практ. конф. Киров, 2007. С. 144–146. 11. Рыбачук И. А., Денисюк В. И. Обмен аминокислот и микроэлементов у больных гипертонической болезнью // Врачебное дело. 1976. № 7. С. 73–76. 12. Сизова Е. Н. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности и их участие в регуляции деятельности различных систем организма человека и животных: Автореф. докт. дис. М., 2005. 43 с. 13. Сизова Е. Н., Циркин В. И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности. Киров, 2006. 14. Трошкина Н. А., Циркин В. И., Дворянский С. А., Ивашкина Е. П. Оценка адренореактивности эритроцитов небеременных и беременных женщин с физиологически протекающей и осложненной гестозом беременностью // Перм. мед. журн. 2007. Т. 24. № 1–2. Приложение. С. 140–145. 15. Хлыбова С. В. Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений: Автореф. докт. дис. М., 2007. 47 с. 16. Циркин В. И., Дворянский С. А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 17. Циркин В. И., Дворянский С. А., Ноздрачев А. Д., Братухина С. В., Морозова М. А., Сизова Е. Н., Осокина А. А., Туманова Т. В., Шушканова Е. Г., Видякина Г. Я. Аденомодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // ДАН. 1997. Т 352. № 1. С 124–126. 18. Циркин В. И., Ноздрачев А. Д., Кунишин А. А. Влияние сыворотки крови человека на М-холинореактивность гладких мышц желудка крысы // ДАН. 2007. Т. 414. № 3. С. 419–422. 19. Циркин В. И., Пенкина Ю. А., Кашин А. Ю., Проказова Н. В. Способность гистидина, триптофана и тирозина восстанавливать сниженную лизофосфатидилхолином адренореактивность миокарда и сосудистых гладких мышц // Усп. совр. естествозн. 2007. № 7. С 64–65. 20. Чазов Е. И., Меньшиков М. Ю. Ткачук В. А. Нарушения рецепции гормонов и внутриклеточной сигнализации при гипертензии // Усп. физиол. наук. 2000. Т. 31. № 1. С. 3–17. 21. Bachman J., Schluter H., Storkebaum W., Witzel H., Zidek W. Effect of plasma from essential hypertensives on vascular tone of aortic stripes, isolated perfused mesentery and isolated perfused kidney // Life Sci. 1990. Vol. 47. N 15. P. 1365–1374. 22. Brodde O., Bruck H., Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance // J. Pharmacol Sci. 2006. Vol. 100. N 5. P. 323–337. 23. Kugiyama K., Ota Y., Sugiyama S., Kawano H., Doi H., Soejima H., Miyamoto S., Ogawa H.,

Takazoe K., Yasue H. Prognostic value of plasma levels of secretory type II phospholipase A₂ in patients with unstable angina pectoralis // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86. P. 718–722. **24.** Lavi S., McConnell J., Rihal C., Prasad A., Mathew V., Lerman L., Lerman A. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans // *Circulation.* 2007. Vol. 115. N 21. P. 2715–2721. **25.** Manuelpillai U., Ligam P., Smythe G., Wallace E., Hirst J., Walker D. Identification of kynurenine pathway enzyme mRNAs and metabolites in human placenta: up-regulation by inflammatory stimuli and with clinical infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. N 1. P. 280–288. **26.** Oka H., Kugiyama K., Doi H., Matsumura T., Shibata H., Miles L., Sugiyama S., Yasue H. Lysophosphatidylcholine induces urokinase-type plasminogen activator and its receptor in human macrophages partly through redox-sensitive pathway // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. N 1. P. 244–250. **27.** Riemann B., Scheffers M., Law M., Wichter T., Schober O. Radioligands for imaging myocardial alpha- and beta-adrenoceptors. // *Nuklearmedizin.* 2003. Vol. 42. N 1. P. 4–9. **28.** Rockman H., Koch W., Lefkowitz R. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function // *Nature.* 2002. Vol. 415. N 6868. P 206–212. **29.** Schrocksnadel K., Wirleitner B., Winkler C., Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation // *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 364. N 1–2. P. 82–90.

Статья принята к печати 17 декабря 2007 г.