

в ткани миокарда у больных миокардитом, дилатационной кардиомиопатией и "плюс"-цепей RNA у больных гипертрофической кардиомиопатией, сочетающихся с HCV-инфекцией, позволяет обсуждать возможность репликации HCV в ткани миокарда [9, 11]. При миокардите, связанном с HCV-инфекцией, как и при миокардите, обусловленном другими вирусами, может рассматриваться роль реакций клеточного иммунитета на тканевые антигены вируса и индуцированные им аутоантигены, а также роль иммунных комплексов. HCV-инфекция, как известно, является основным этиологическим фактором смешанной криоглобулинемии и часто сопровождается развитием васкулитов различной локализации (в частности, в нашем наблюдении выявлялись криоглобулинемия, синдром Рейно, морфологические признаки васкулита в пораженной скелетной мышце), что позволяет предполагать роль иммунокомплексных механизмов в развитии повреждения миокарда при этой инфекции.

В нашем наблюдении представляет интерес сочетание поражения мышцы сердца с поражением скелетных мышц. Частоту такого сочетания мы отметили в наших более ранних наблюдениях, касающихся миокардита у больных ХГ (у 13 из 22 пациентов), и объясняли возможностью единых механизмов развития поражения, вероятной тропностью этиологического агента к сходным антигенным структурам миокарда и скелетных мышц [2]. Поражение мышц в виде полимиалгий — частое внепеченочное проявление при ХГС, особенно у больных ХГС с криоглобулинемией [1]. Наблюдения полимиозита [3, 4, 6, 7, 13, 15], а также дерматомиозита [10] у больных ХГС в литературе единичны. На основании обнаружения у больных ХГС HCV RNA в биоптате пораженной мышцы обсуждается непосредственная роль HCV как фактора, запускающего аутоиммунный механизм поражения [13]. Ни в одном из имеющихся в литературе наблюдений сочетающегося с ХГС полимиозита не зарегистрированы признаки поражения миокарда.

При анализе нашего наблюдения представляет интерес обсуждение вопросов лечения. Лечение хронических заболеваний печени вирусной этиологии (с персистенцией вируса в организме), патогенез которых реализуется преимущественно через аутоиммунные механизмы, в настоящее время представляет собой сложную проблему. Лечение ХГС, занимающего особое место по распространенности, а также по своему значению в развитии вирусиндуцированного аутоиммунитета, — лишь часть этой проблемы. α -Интерферон в настоящее время — единственный противовирусный агент, эффективно (в качестве монотерапии) подавляющий HCV-инфекцию и дающий иммуномодулирующие эффекты, однако он может вызывать обострение или индуцировать развитие аутоиммунных синдромов и заболеваний. На фоне лечения ХГС (как и других заболеваний) препаратами α -интерферона зарегистрировано развитие полимиозита, мио-

кардита и дилатационной кардиомиопатии [3, 8, 12]. Наблюдений, касающихся положительного эффекта интерферона в отношении этих внепеченочных поражений, мы в литературе не встретили. В то же время иммунодепрессанты, применяемые для лечения больных аутоиммунным гепатитом, усиливают репликацию вируса и могут способствовать прогрессированию заболевания. У нашей больной иммунодепрессанты дали положительный эффект в отношении как внепеченочных поражений, так и лабораторных признаков активизации HCV-инфекции, что отражает известный факт преобладания у части больных ХГС роли иммунных механизмов поражения печени над прямым цитопатическим эффектом вируса [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В. и др. // Тер. арх. — 1998. — № 11. — С. 9—16.
2. Крель П. Е., Апросина З. Г., Белокришницкая О. А. и др. // Клин. мед. — 1989. — № 1 — С. 78—83.
3. Arai H., Tanaka M., Ohta K. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 45. — P. 582.
4. Ayabe M., Kawamoto M., Ijima H. et al. // Rinsho Shinkeigaku. — 1997. — Vol. 37. — P. 208—211.
5. Czaja A. J., Carpenter H. A. // Hepatology — 1997. — Vol. 26. — P. 459—466.
6. Ferri C., La Civita L., Fazzi P. et al. // Brit. J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 36. — P. 360—365.
7. Horsmans Y., Geubel A. P. // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 1236.
8. Kouno H., Aimitsu S., Ikemoto J. et al. // Nippon Rinsho. — 1994. — Vol. 52. — P. 1914—1918.
9. Matsumori A. // Jpn. Circ. J. — 1997. — Vol. 61. — P. 275—291.
10. Nishikai M., Miyari M., Kosaka S. // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 1584—1585.
11. Okabe M., Fukuda K., Arakawa K., Kikuchi M. // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 22—24.
12. Taregawa H., Hondo T., Amano H. et al. // Jpn. Heart J. — 1996. — Vol. 37. — P. 137—142.
13. Ueno Y., Kondo K., Kidokoro N. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 319—320.
14. Urcell P. C., Habib A., Sharma P. et al. // Hum. Pathol. — 1984. — Vol. 15. — P. 481—484.
15. Weidensaul D., Imam T., Holyst M.-M. et al. // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 437—439.

Поступила 14.04.98

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.12-008.331.1-092:612.181.6 (048.8)

Е. И Чазов, Е. В. Парфенова, Т. Л. Красникова, В. А. Ткачук ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (продолжение)

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Ключевые слова: обзор, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, β -адренорецепторы, β -блокаторы

Key words: review, arterial hypertension, essential hypertension, beta-adrenoreceptors, beta-blockers

Влияние β -блокирующих препаратов на характеристики β_2 -адренорецепторного комплекса лимфоцитов. Лимфоциты широко используют в качестве модельной системы для мониторинга влияния различных β -блокирующих препаратов на β -адренорецепторы (β -АР) in vivo. Рациональность монитори-

рования изменений лимфоцитарных β_2 -АР на фоне применения различных β -блокирующих препаратов для оценки их влияния на β_2 -АР других тканей (сердца, легких, сосудов) основывается на данных как экспериментальных, так и клинических исследований. Введение неселективного β -блокатора пропранолола

крысам вызывает однонаправленные изменения плотности β -АР в лимфоцитах, сердце и легких [17]. У больных, подвергшихся кардиохирургическому лечению и получавших в предоперационном периоде пиндолол или пропранолол, плотность лимфоцитарных β -АР тесно коррелировала с их плотностью в биоптатах правого предсердия [71].

При исследовании влияния β -блокирующих препаратов на лимфоцитарные β -АР у людей с нормальным АД установлено, что характер изменения этих рецепторов определяется селективностью препарата и наличием у него внутренней симпатомиметической активности (ВСМА). Так, пропранолол — неселективный β -блокатор без ВСМА — вызывал увеличение плотности лимфоцитарных β_2 -АР на 25—40% как в острой пробе (при однократном приеме), так и при длительном приеме в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [44, 50, 108]. При длительном введении максимальное увеличение плотности β -АР достигается ко 2-му дню и держится на протяжении всего периода приема пропранолола. После отмены препарата уже через 24 ч он не определяется в крови, однако увеличение плотности лимфоцитарных β_2 -АР сохраняется длительное время: по данным различных авторов, от 1 до 3 нед [44, 50]. Такое длительно сохраняющееся увеличение плотности β -АР в тканях, вероятно, и лежит в основе синдрома отмены пропранолола, проявляющегося в развитии симптомов симпатической гиперреактивности (возбуждение, тремор, тахикардия, учащение приступов стенокардии и даже внезапная смерть больных ИБС) [118]. Аналогичные изменения лимфоцитарных β -АР отмечались и при длительном приеме β_2 -селективного антагониста без ВСМА — ICI 118,551 [44, 92].

Неселективные β -блокаторы — частичные агонисты — вызывали обратные изменения плотности лимфоцитарных β -АР как в острой пробе, так и при хроническом введении здоровым людям. Так, пиндолол и бопиндолол уменьшали плотность рецепторов на 30—50% уже через 24 ч после первой дозы, это уменьшение сохранялось в течение всего периода применения препаратов, а также в течение 2—3 нед после их отмены, несмотря на то что препараты не определялись в крови уже через 36 ч после приема последней дозы [44, 92]. Причем чем выше исходная плотность β -АР, тем выраженнее было ее снижение при приеме пиндолола и бопиндолола. Уменьшение плотности лимфоцитарных β_2 -АР обусловлено ВСМА. Даже β_1 -селективные β -блокаторы, если они обладают ВСМА, снижают количество этих рецепторов. Так, целипролол — β_1 -селективный β -блокатор с ВСМА — уменьшает плотность лимфоцитарных β_2 -АР на 50% [44, 92], а β_1 -селективные препараты без ВСМА (бисопролол, атенолол) или со слабой ВСМА (ацебутолол) не влияют на плотность лимфоцитарных β -АР у людей с нормальным АД ни в острой пробе, ни при длительном введении [36, 44, 92, 136].

Частичная агонистическая активность β -блокаторов характеризуется β_2 -селективностью. Так, уменьшение плотности β_2 -АР при введении β -блокаторов с ВСМА предотвращается одновременным введением пропранолола, но не β_1 -селективного бисопролола [92]. Пиндолол и целипролол *in vitro* уменьшают плотность β_2 -АР на клетках С6-глиомы, но не влияют на β_1 -АР [112].

Важно отметить, что β -блокаторы — частичные агонисты (пиндолол, бопиндолол, целипролол) — в отличие от полных агонистов (изопроterenолола, норадrenalина и прокартерола) не активируют аденилатциклазу даже в концентрациях, насыщающих β_2 -АР [92], в то время как инкубация лимфоцитов с полными агонистами приводит к 2—3-кратному увеличению содержания внутриклеточного цАМФ. Такие же результаты получены *in vitro* на клетках С6-глиомы и в мембранах правого предсердия человека [73, 112].

Полагают, что отсутствие присущего пропранололу синдрома отмены у β -блокаторов, частичных агонистов, обусловлено именно уменьшением количества β -АР в тканях, в частности в сердце [44, 71, 137].

Для того чтобы понять, в какой степени эффекты β -блокаторов соотносятся с их влиянием на измененные β_2 -АР, мы исследовали динамику состояния β_2 -адренорецепторного комплекса лимфоцитов у больных ГБ I—II стадии на фоне длительной монотерапии неселективным β -блокатором пропранололом без ВСМА и неселективным β -блокатором пиндололом с ВСМА [9, 10]. Изменения характеристик лимфоцитарных β -АР сопоставляли с гипотензивным эффектом препаратов, динамикой гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и нейрогуморальных параметров.

Монотерапия пропранололом (обзиданом) в дозе 160—240 мг/сут в течение 2 мес вызывала достоверное увеличение плотности лимфоцитарных β_2 -АР (в среднем на 40%) и разнонаправленные

изменения уровня аденилатциклазы, которые тесно коррелировали с исходными: более высокие исходные значения снижались, более низкие — повышались. Корреляционный анализ показал, что чем в меньшей степени возростала плотность β_2 -АР при лечении пропранололом, тем в большей степени снижалась активность ренина плазмы (АРП) и концентрация альдостерона в плазме и наблюдалась тенденция к большему снижению АД. По-видимому, вызываемое пропранололом увеличение количества β -АР в тканях отрицательно соотносится как с его влиянием на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так и с гипотензивным эффектом препарата у больных артериальной гипертензией (АГ) [9].

При сопоставлении динамики плотности β_2 -АР с динамикой ГЛЖ установлена достоверная корреляция. Регрессия ГЛЖ отмечалась у 3 больных из 23, и только у этих 3 больных плотность лимфоцитарных β -АР, наиболее высокая исходно, не повышалась, а снижалась на фоне лечения пропранололом.

Монотерапия пиндололом (неселективным β -блокатором, частичным агонистом) приводила к уменьшению плотности лимфоцитарных β_2 -АР в среднем на 15% [10], что значительно меньше, чем сообщалось в литературе (40%) [44, 137]. Существенное снижение плотности β -АР (на 40% и более) наблюдалось лишь у 50% больных с исходно наиболее высокими значениями этого показателя. Как и при лечении пропранололом, изменения плотности β_2 -АР и активности циклазы тесно коррелировали с их исходными значениями.

Гипотензивный эффект препарата достоверно коррелировал с динамикой степени активации циклазы I-изопроterenолол и динамикой АРП. Более выраженное снижение АД наблюдалось у тех больных, у которых на фоне лечения уменьшалась степень активации аденилатциклазы I-изопроterenололом и снижалась АРН.

В исследованиях, проведенных другими авторами, пропранолол и пиндолол также вызывали разнонаправленные изменения плотности лимфоцитарных β_2 -АР при длительном лечении больных гипертонической болезнью (ГБ): пропранолол — повышение в среднем на 40%, пиндолол — снижение в среднем на 30—40% [137]. Эти изменения сохранялись в течение недели после отмены терапии и тесно коррелировали с хронотропным ответом на изопроterenолол. Так, после отмены пропранолола больные с наиболее выраженным повышением плотности лимфоцитарных β_2 -АР имели наиболее высокую хронотропную чувствительность к изопроterenололу. Чем больше снижалась плотность β_2 -АР на фоне терапии пиндололом, тем более низкой была хронотропная реакция на изопроterenолол [137]. В сердце человека хронотропный эффект катехоламинов (КА) опосредуется как β_1 - так и β_2 -АР [35, 37]. Поэтому совпадение изменений плотности лимфоцитарных β_2 -АР с хронотропной реакцией на изопроterenолол служит еще одним доказательством соответствия изменений β_2 -АР в лимфоцитах и в сердце при длительном лечении β -блокаторами.

Селективные β_1 -блокирующие препараты не влияют на плотность β_2 -АР у больных ГБ. Это убедительно показано в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях для монотерапии бисопрололом (β_1 -селективным β -блокатором без ВСМА) и β_1 -селективным ацебутололом со слабой ВСМА [36, 82, 136].

Следует отметить, что присущая пропранололу способность увеличивать количество β -АР, не является универсальным свойством всех неселективных β -блокаторов без ВСМА. Так, тератолол (неселективный β -блокатор без ВСМА) вызывает уменьшение плотности лимфоцитарных β -АР на 40—50%, которое сохраняется 48 ч после однократного приема [55]. Степень этого уменьшения тесно коррелирует с уменьшением частоты сердечных сокращений. Причем тератолол уменьшает количество лимфоцитарных β -АР в такой же степени и *in vitro* при инкубации интактных лимфоцитов с терапевтическими концентрациями этого препарата, хотя в экспериментах с конкурентным связыванием тератолол является типичным конкурентным ингибитором β -АР, как и пропранолол. Уменьшение плотности лимфоцитарных β_2 -АР зарегистрировано и при введении метопролола — β_1 -селективного β -блокатора без ВСМА [126]. Механизм уменьшения плотности β -АР при воздействии некоторых антагонистов без ВСМА до конца не исследован. В культуре кардиомиоцитов антагонисты β -АР при длительном воздействии способны уменьшать количество β -АР и вызывать конформационные изменения, способствующие нарушению их взаимодействия с Gs-белком [126].

Таким образом, лимфоцитарные β -АР представляют собой хорошо апробированную модель для мониторинга влияния β -блокаторов на β_2 -АР *in vivo*. Характер изменений β_2 -АР определяется наличием у β -блокатора частичной агонистической ак-

а по нашим данным [7] и данным других авторов [139], между уровнем альдостерона в плазме и выраженностью ГЛЖ существует прямая корреляционная связь. Среди больных ГБ с выраженной ГЛЖ процент лиц с повышенной концентрацией альдостерона в крови значительно выше (64%), чем среди больных ГБ без ГЛЖ (21%) [15].

Возможно, повышенная чувствительность циклазы к оубаину у больных с выраженной ГЛЖ опосредована влиянием повышенной концентрации альдостерона. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Хорошо известно, что гипертрофия миокарда является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [78]. Поскольку характеристика β -АР лимфоцитов коррелирует с выраженностью ГЛЖ независимо от тяжести АГ, мы попытались провести предварительную оценку возможной прогностической значимости состояния β -АР лимфоцитов при ГБ на основании ретроспективного анализа.

Мы проанализировали результаты длительного наблюдения в сопоставлении с исходными характеристиками β_2 -адренорецепторного комплекса лимфоцитов в двух группах пациентов. У 27 больных ГБ II стадии результаты 9-летнего наблюдения были сопоставлены с исходными значениями плотности лимфоцитарных β_2 -АР [15]. В течение всего периода наблюдения больные получали комплексную гипотензивную терапию, включающую β -блокаторы, антагонисты кальция, диуретики. Исходно в группе не было ни одного пациента со стенокардией или положительными нагрузочными пробами. За период наблюдения возникли следующие осложнения: инфаркт миокарда — у 3 больных, инсульт — у 4, коронарная недостаточность — у 5 (в 3 случаях — стенокардия напряжения II функционального класса и положительные нагрузочные пробы; в 2 случаях — безболевого снижения ST на ЭКГ при велоэргометрии и тредмил-тесте). У 1/3 больных этой группы обнаружено значительное повышение количества лимфоцитарных β -АР, выходящее за пределы максимального разброса в контрольной группе лиц с нормальным АД. Общее количество осложнений за 10 лет составило у них 77,8%, тогда как у больных с нормальной плотностью β -АР — только 27,5%. Причем все 3 случая инфаркта миокарда возникли у больных, имевших при первичном обследовании значительно повышенную плотность β_2 -АР.

Полученные результаты подтвердились и при проведении многовариантного анализа. При уравнивании больных по возрасту, величине и динамике АД, индексу ММЛЖ, уровню липидов плотность β_2 -АР оставалась неизменно выше у больных с осложнениями.

У 37 больных мы проанализировали связь частоты осложнений за 5 лет с исходным состоянием и характеристиками β -адренорецепторного аденилатциклазного комплекса лимфоцитов [81]. Эти больные характеризовались менее тяжелой АГ: более 70% из них имели мягкую и умеренную гипертензию. В процессе наблюдения у 9 (24%) больных отмечено появление коронарной недостаточности (безболевых горизонтальных снижений сегмента ST), выявляемой с помощью функциональных проб (велоэргометрии, тредмил-теста, чреспищеводной электростимуляции, суточного мониторирования ЭКГ). Других осложнений в течение периода наблюдения не отмечено. В подгруппе с коронарной недостаточностью отмечалось значительное исходное снижение чувствительности аденилатциклазы к стимуляции форсколином и негидролизуемым аналогом ГТФ в сравнении как с больными без коронарной недостаточности, так и с людьми с нормальным АД, что может свидетельствовать о нарушении сопряжения аденилатциклазы со стимуляторным Gs-белком. При тщательном анализе характера терапии, динамики АД, выраженности ГЛЖ, нарушений липидного обмена не выявлено различий между подгруппами. Таким образом, коронарная недостаточность развивалась у тех больных ГБ, которые исходно имели признаки десенситизации аденилатциклазы.

Гипотетически механизм, посредством которого десенситизация аденилатциклазы могла бы способствовать развитию коронарной недостаточности, может быть связан с влиянием этой десенситизации на цАМФ-аденозинзависимые механизмы регуляции роста сосудистых ГМК и синтеза ими окиси азота (NO). Показано, что цАМФ и агенты, увеличивающие уровень цАМФ в клетке (форсколин, изопротеренол), индуцируют экспрессию NO-синтазы в ГМК [57]. цАМФ является предшественником аденозина, который образуется из нее под действием фосфодиэстеразы и 5'-нуклеотидазы. Аденозин индуцирует синтез NO в ГМК сосудов [57]. Недавно показано, что в сосудистых ГМК [58], мезангиальных клетках [59] и сердечных фибробластах [60] аденозин, образующийся из цАМФ, ингибирует пролиферацию этих клеток, индуцированную митогенами. Исходя из этого, десенситизация аденилатциклазы в ГМК коронарных сосудов мо-

жет способствовать уменьшению в них цАМФ и аденозина, а следовательно, снижению синтеза NO сосудистой стенкой и усилению пролиферативных влияний на ГМК, что в свою очередь будет способствовать ремоделированию коронарных сосудов, усилению вазоконстрикторных влияний.

Представленные результаты являются предварительными и свидетельствуют о принципиальной возможности прогностического значения оценки состояния β -адренорецепторного комплекса лимфоцитов при ГБ. Они показывают, что нарушения в периферических АР могут наряду с гипертрофией миокарда, нарушениями липидного обмена влиять на прогноз больных АГ и являются основанием для более углубленного изучения этого вопроса в проспективных исследованиях, включающих большее число больных.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что ГБ у человека и экспериментальная АГ у животных характеризуются изменениями в β -адренорецепторном аденилатциклазном комплексе клеток. Характер изменений в этой рецепторной системе зависит от генеза АГ, стадии заболевания, имеет тканевую специфичность. Различные компоненты этого комплекса могут изменяться разнонаправленно по мере становления и прогрессирования гипертензии.

Функциональная чувствительность β -АР сердца и сосудов снижена при всех формах АГ.

Молекулярной основой этого снижения при экспериментальных АГ является десенситизация аденилатциклазы, обусловленная повышенной экспрессией и функцией ингибирующего G-белка. Эта десенситизация циклазы, определяемая в гипертрофированных сердцах животных задолго до развития СН, при прогрессировании может способствовать переходу из стадии компенсированной гипертрофии в стадию манифестированной СН. В сосудах десенситизация аденилатциклазы является одним из механизмов усиления вазоконстрикции. Десенситизация циклазы при АГ — это скорее всего вторичный феномен, следствие увеличенной симпатической активности. Эта десенситизация в большинстве случаев не зависит от изменения β -АР, так как общее количество их в тканях либо не изменено, либо повышено. Только поздние стадии тяжелой АГ и выраженной ГЛЖ характеризуются уменьшением общего количества β -АР.

Различные типы АР (β_1 и β_2) могут количественно изменяться разнонаправленно в одном и том же органе. Так, по мере прогрессирования генетической спонтанной АГ наблюдается селективная "down-regulation" β_1 -АР в сердце. Количество же β_2 -АР повышается и в сердце, и в почках. Потеря β_1 -АР в комплексе с десенситизацией аденилатциклазы сердца в конечном итоге и приводит, вероятно, к падению его инотропной функции. Повышенная экспрессия β_2 -АР в сердце и почках скорее всего является вторичным фактором, способствующим прогрессированию АГ, но не определяющим ее возникновение.

При ГБ у человека увеличено количество β_2 -АР лимфоцитов, и это увеличение коррелирует с тяжестью АГ и выраженностью ГЛЖ. Поскольку имеются первые сообщения о мутациях в гене β_2 -АР, связанных с ГБ, углубленное изучение в будущих исследованиях связи этих мутаций с состоянием β -АР и функций, опосредованных этими рецепторами, могло бы быть перспективным в плане понимания патофизиологического значения изменений этих рецепторов.

Механизм десенситизации аденилатциклазы у больных ГБ обусловлен снижением функциональной активности стимулирующего G-белка, тогда как возрастная десенситизация циклазы у человека связана с увеличением активности ингибирующего G-белка. В поисках механизмов, ответственных за снижение функциональной активности Gs-белка, перспективным было бы исследование специфических протеинкиназ, фосфорилирующих рецептор и сопряженные с ним G-белки.

По предварительным данным, изменения в β_2 -адренорецепторном комплексе лимфоцитов могут быть предикторами развития осложнений, но эти данные нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях.

Лимфоцитарный β_2 -адренорецепторный аденилатциклазный комплекс представляет собой удобную модель для исследования состояния β -АР in vivo при различных патологиях, а также при введении в организм агонистов и антагонистов этих рецепторов. Однако использование этой модели для мониторинга состояния β -АР в других тканях, и прежде всего в сердце, имеет ограничения. Так, она не отражает изменения β_1 -АР и общего пула β -АР и позволяет с известной степенью приближе-

ния судить лишь о состоянии β_2 -АР. При анализе регуляции лимфоцитарных β -АР необходимо учитывать изменения в соотношении различных субпопуляций лимфоцитов.

Успехи в изучении молекулярной фармакологии β -АР, их структуры и функции способствовали созданию β -блокирующих препаратов, без которых немислимо современное лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Прогресс в изучении механизмов десенситизации β -АР и сопряженной с ними аденилатциклазы, достигнутый в последние годы, позволяет обозначить новые мишени для фармакотерапии больных АГ и с СН. Ими являются G-белки и специфические протеинкиназы.

ЛИТЕРАТУРА

- Арипова Н. А., Парфенова Е. В., Босых Е. Г. и др. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра — 1989. — Т. 12, № 2. — С. 46—54.
- Красникова Т. Л., Минчуна В. П., Рунихин А. Ю. и др. // Кардиология. — 1992. — Т. 32, № 2. — С. 36—40.
- Красникова Т. Л., Радюхин В. А., Ильинский О. Б. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1984. — Т. 98, № 12. — С. 661—664.
- Красникова Т. Л., Радюхин В. А., Парфенова Е. В. и др. // Там же — 1986. — Т. 102, № 7. — С. 46—49.
- Красникова Т. Л. // Цитология. — 1991. — Т. 33, № 11. — С. 42—48.
- Меерсон Ф. З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. — М., 1965.
- Парфенова Е. В., Дьяконова Е. Г., Масенко В. П. и др. // Кардиология. — 1995. — Т. 35, № 2. — С. 36—42.
- Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Арипова Н. А. и др. // Там же. — 1996. — Т. 36, № 2. — С. 36—42.
- Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Арипова Н. А. и др. // Там же. — 1992. — Т. 32, № 2. — С. 32—35.
- Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Арипова Н. А. и др. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 4. — С. 49—52.
- Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Арипова Н. А. и др. // Кардиология. — 1993. — № 11. — С. 9—13.
- Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Арипова Н. А. и др. // Там же. — 1991. — Т. 31, № 12. — С. 33—36.
- Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Дьяконова Е. Г. и др. // Клин. мед. — 1995. — Т. 75, № 5. — С. 38—40.
- Парфенова Е. В., Науман Э., Коричнева И. Л. и др. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра. — 1988. — Т. 11, № 1. — С. 60—68.
- Парфенова Е. В. Нейрогуморальные и рецепторные характеристики больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
- Рунихин А. Ю., Красникова Т. Л., Минчуна В. П. // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 9. — С. 21—25.
- Aarons P., Molinoff P. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1982. — Vol. 221. — P. 439—443.
- Anand-Srivastava M. B. // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vol. 38, N 3. — P. 489—496.
- Asano M., Masuzawa K., Matsuda T., Asano T. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1988. — Vol. 246. — P. 709—718.
- Ashida T., Tanaka T., Yokouchi M. et al. // Hypertension — 1985. — Vol. 7. — P. 972—978.
- Ayobe M. H., Tarazi R. C. // Circular. Res. — 1984. — Vol. 54 — P. 125—134.
- Bertel O., Buhler F. R., Klowksi W., Lutold B. E. // Hypertension — 1980. — Vol. 2. — P. 130—138.
- Blumenthal S. J., McConaughy M. M., Iams S. G. // Clin. exp. Hypertens. — 1982. — Vol. A4. — P. 883—901.
- Blot-Chabaud M., Wanstok F., Bonvalet J.-P. et al. // J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 11676—11681.
- Bühler F. R., Bolli P., Erne P. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7 — Suppl. 6. — P. S130—S136.
- Bühler F. R., Kiowski W., Bolli P. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. S76—S80.
- Böhm M., Gierschik P., Knorr A. et al. // Hypertension. — 1992. — Vol. 20. — P. 103—112.
- Böhm M., Gierschik P., Knorr A. et al. // Ibid. — Vol. 22, N 5. — P. 715—727.
- Böhm M. // Mol. cell. Biochem. — 1995. — Vol. 147. — P. 147—160.
- Böhm M. // Heart Hypertrophy and Failure / Eds N. S. Dhalla et al. — Boston, 1995. — P. 403—417.
- Böhm M., Castellano M., Paul M., Erdmann E. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1994. — Vol. 23. — P. 980—987.
- Böhm M., Kirchmayr R., Erdmann E. // Cardiovasc. Res. — 1996. — Vol. 30. — P. 611—618.
- Bogoyevitch M. A., Andersson M. B., Gillespie-Brown J. et al. // Biochem. J. — 1996. — Vol. 314, Pt 1. — P. 115—121.
- Brand T., Sharma T. S., Schaper W. // J. mol. cell. Cardiol. — 1993. — Vol. 25, N 11. — P. 1325—1337.
- Brodde O.-E. // Receptor Pharmacology and Function / Eds M. Williams et al. — New York, 1989. P. 207—255.
- Brodde O.-E. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1986. — Vol. 8. — Suppl. 11. — P. S29—S35.
- Brodde O.-E. // ISI Atlas Science: Pharmacology — 1987. — Vol. 1. — P. 107—112.
- Brodde O.-E., Daul A., Wang X. E. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1987. — Vol. 41. — P. 371—379.
- Brodde O.-E., Daul A., Wellstein A. et al. // Amer. J. Physiol. — 1988. — Vol. 254. — P. H199—H206.
- Brodde O.-E., Kretsch R., Ikezono K. et al. // Science. — 1986. — Vol. 231. — P. 1584—1585.
- Brodde O.-E., Prywarra A., Daul A. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1984. — Vol. 6. — P. 678—682.
- Brodde O.-E., Stuka N., Demuth V., Fessel R., Bergerhausen J., Daul A., Bock K. D. // Clin. exp. Hypertens. — 1985. — Vol. A7. — P. 1135—1150.
- Brodde O.-E. // Pharmacol. Rey. — 1991. — Vol. 43. — P. 203—242.
- Brodde O.-E., Wang X., O'Hara N. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1986. — Vol. 8. — Suppl. 6. — P. S70—S73.
- Bruschi G., Orlandini G., Pavarini C. et al. // IRCS Med. Sci. — 1984. — Vol. 12. — P. 461—462.
- Castellano M., Böhm M. // Hypertension. — 1997. — Vol. 29. — P. 715—722.
- Castellano M., Beschi M., Rizzoni D. et al. // J. Hypertens. — 1993. — Vol. 11. — P. 787—791.
- Chatelain P., Robberecht P., Camus J.-C. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1983. — Vol. 93. — P. 271—276.
- Chatelain P., Waelbroeck M., Camus J.-C. et al. // Ibid. — 1981. — Vol. 72. — P. 17—25.
- Chess-Williams R., Broadley K. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1984. — Vol. 6. — P. 701—706.
- Chiu T. H. // Pharmacology. — 1981. — Vol. 22. — P. 183—188.
- Clark W. A., Rudnick S. J., Andersen L. C., LaPress J. J. // J. biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 41. — P. 25562—25569.
- Darfler F. J., Maban L. C., Koachman A. M., Insel P. A. // Ibid. — 1982. — Vol. 257. — P. 11901—11907.
- Daul A., Bock K. D., Wang X. L., Brodde O.-E. // Clin. exp. Hypertens. — 1986. — Vol. A8. — P. 143.
- De Blasi A., Lipartiti M., Pirone F. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1986. — Vol. 39. — P. 245—254.
- De Champlain J. // J. Hypertens. — 1990. — Vol. 8. — Suppl. 7. — P. S77—S85.
- Dubey R. K., Gillespie D. G., Jackson E. K. // Hypertension. — 1998. — Vol. 31. — Pt. 2. — P. 296—302.
- Dubey R. K., Gillespie D. G., Osaka K. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. 786—793.
- Dubey R. K., Mi Z., Gillespie D. G., Jackson E. K. // Ibid. — 1997. — Vol. 30. — P. 506, Abstr. P139.
- Dubey R. K., Gillespie D. G., Mi Z., Jackson E. K. // Ibid. — 1996. — Vol. 28. — P. 524, Abstr. P7.
- Dzimiri N., Moorji A. // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. — 1996. — Vol. 23, N 6—7. — P. 498—502.
- Feldman R., Chorazyczewski J. // Hypertension. — 1997. — Vol. 29, Pt 2. — P. 422—427.
- Feldman R., Limbird L., Nadeau J. et al. // J. clin. Invest. — 1984. — Vol. 73. — P. 648—653.
- Feldman R. D. // Canad. J. Physiol. Pharmacol. — 1987. — Vol. 65. — P. 1666—1672.
- Feldman R. D., Lawton W. J., McArdle W. L. // J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 290—294.
- Feldman R. D. // Fed. Proc. — 1986. — Vol. 45. — P. 48—50.
- Feldman R. D., Tan C. M., Chorazyczewski J. // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 725—728.
- Fitzgerald D. J., Doyle V., O'Brien E. T. et al. // J. Hypertens. — 1983. — Vol. 1. — Suppl. 2. — P. 260—262.
- Folkow B. // Physiol. Rev. — 1982. — Vol. 62. — P. 347—504.
- Freissmuth M., Hausleithner V., Nees S. et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1986. — Vol. 334. — P. 56—62.
- Frey M. J., Ecker H., Wilson J. R., Molinoff P. B. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. S45—S49.
- Friedman D., Musch T., Williams R., Ordway G. // Cardiovas. Res. — 1987. — Vol. 21. — P. 124—129.
- Golf S., Hansson V. // Scand. J. clin. Lab. Invest. — 1986. — Vol. 46. — P. 121—130.

74. Goldstein D. S., Kopin I. J. // Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management / Eds J. H. Laragh, B. M. Brenner. — New York, 1990. — P. 711—747.
75. Hall J. A., Petch M. C., Brown M. J. // Circulat. Res. — 1989. — Vol. 65. — P. 546—553.
76. Hamlyn J. M., Ringel R., Schaeffer J. et al. // Nature. — 1982. — Vol. 300. — P. 650—652.
77. Head R. J., Cassis L. A., Robinson R. L. et al. // Blood Vessels. — 1985. — Vol. 22. — P. 196—204.
78. Kannel W. B. // Eur. Heart J. — 1992. — Vol. 13. — Suppl. D. — P. 82—88.
79. Katovich M. J., Fregly M. J., Barney C. C. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.). — 1978. — Vol. 158. — P. 363—369.
80. Khairallah P. A., Upsher M. E., Voshida K. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7. — Suppl. 6. — P. 13019.
81. Khan M. M., Sansoni P., Silverman E. D. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1986. — Vol. 35. — P. 1137—1142.
82. Kirsten R., Neff J., Heintz B. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1986. — Vol. 8. — Suppl. 11. — P. S113—S121.
83. Koch W. J., Rockman H. A., Samama P. et al. // Science. — 1995. — Vol. 268. — P. 1350—1353.
84. Kumano K., Khairallah P. A. // J. mol. cell. Cardiol. — 1986. — Vol. 17. — P. 537—548.
85. Landmann R., Portenier M., Staehelin M. et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1988. — Vol. 337. — P. 261—266.
86. Landmann R., van Brummelen P., Amann F. W., Bühler F. R. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7. — Suppl. 6. — P. S168—S171.
87. Liggett S. B., Marker J. C., Shah S. D. et al. // J. clin. Invest. — 1988. — Vol. 82. — P. 48—56.
88. Limas C., Limas C. J. // Hypertension. — 1985. — Vol. 7. — P. 760—766.
89. Lohse M. J. // Signal Transmission in Photoreceptor System / Eds P. A. Hargave et al. — Berlin, 1992. — P. 160—170.
90. Maisel A. S., Ransnas L. A., Insel P. A. // Basic Res. Cardiol. — 1990. — Vol. 85. — Suppl. 1. — P. 47—57.
91. Maki T., Gruver E. J., Davidoff A. J. et al. // J. clin. Invest. — 1996. — Vol. 97, N 3. — P. 656—663.
92. Michel M., Wang X., Daul A., Brodde O.-E. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. S117—S119.
93. Michel M. C., Beckeringh J. J., Ikezono K. et al. // J. Hypertens. — 1987. — Vol. 4. — Suppl. 6. — P. S215—S218.
94. Michel M. C., Brodde O.-E., Insel P. A. // Hypertension. — 1990. — Vol. 16. — P. 107—120.
95. Michel M. C., Gatal O., Stoermer J. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1989. — Vol. 13. — P. 432—439.
96. Michel M. C., Kanczik R., Khamssi M. et al. // Ibid. — P. 421—431.
97. Michel M. C., Pingsmann A., Beckeringh J. J. et al. // Brit J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 94. — P. 685—692.
98. Michel M. C., Pingsmann A., Nohlen M. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1989. — Vol. 45. — P. 108.
99. Michel M. C., Siegl H., Larson D. F. et al. // J. Hypertens. — 1987. — Vol. 5. — Suppl. 5. — P. S125—S127.
100. Michel M. C., Siepmann F., Buscher R. et al. // Hypertension. — 1993. — Vol. 22, N 2. — P. 169—177.
101. Michel M. C., Wang X. L., Schlicker T. et al. // J. Auton. Pharmacol. — 1987. — Vol. 7. — P. 41—51.
102. Middeke M., Reder S., Holzgreve H. // Blood Pressure. — 1994. — Vol. 3, N 3. — P. 189—192.
103. Middeke M., Remien M., Holzgreve H. // J. Hypertens. — 1984. — Vol. 2. — P. 261—264.
104. Milano C. A., Allen L. F., Rockman H. A. et al. // Science. — 1994. — Vol. 264. — P. 522—535.
105. Moalic J. M., Moazami-Goudarzi K., Theim N. V. et al. // Arch. int. Physiol. Biochim. Biophys. — 1992. — Vol. 100, N 2. — P. 165—170.
106. Mullins J. J., Peters J., Ganten D. // Nature. — 1990. — Vol. 344. — P. 541—544.
107. Mochizuki M., Ogawa K. // Jap. Heart J. — 1984. — Vol. 25. — P. 411—423.
108. Molinoff P., Aarons R. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1983. — Vol. 5. — P. S63—S67.
109. Mukherjee A., Graham R. M., Sagalowski A. I. et al. // J. mol. cell. Cardiol. — 1980. — Vol. 12. — P. 1263—1272.
110. Murakami T., Katada T., Yasuda H. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 19. — P. 199—208.
111. Nelson C. A., Seamon K. B. // FEBS Lett. — 1985. — Vol. 183. — P. 349—352.
112. Neve K. A., Barret D. A., Molinoff P. B. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1985. — Vol. 235. — P. 657—664.
113. Nieto J. L., Diaz-Laviada I., Guillen A. et al. // Cell. Signal. — 1993. — Vol. 5, N 2. — P. 169—179.
114. Ohman E. M., Butler J., Kelly J. G., O'Malley K. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. S110—S112.
115. Ohsuzu F., Katsushika S., Maie S. et al. // Jap. Circulat. J. — 1992. — Vol. 56, N 3. — P. 301—309.
116. Parfyonova Ye., Krasnikova T., Yurkova V. et al. // J. Heart Failure. — 1993. — Vol. 1. — Suppl. — N 523.
117. Parfyonova Ye. V., Korichneva T. L., Suvorov Yu. I., Krasnikova T. L. // Hlth Psychol. — 1988. — Vol. 7. — Suppl. — P. 33—52.
118. Prichard B. N. C., Tomlinson B., Walden R. J., Bhattacharjee P. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1983. — Vol. 5. — P. S56—S62.
119. Sanama P., Cotecchia S., Costa T., Lefkowitz R. J. // J. biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 4625—4636.
120. Schuetz W., Traeger K., Anhaeupl T. et al. // Eur. J. appl. Physiol. — 1995. — Vol. 70, N 1. — P. 81—87.
121. Schwinn D. A., Caron M. G., Lefkowitz R. J. // The Heart and Cardiovascular System. — 2nd Ed. / Eds H. A. Fozzard et al. — New York, 1992. — P. 1657—1684.
122. Schubert B., VanDongen A. M. J., Kirsch G. E., Brown A. M. // Science. — 1989. — Vol. 245. — P. 516—519.
123. Schlüter K. D., Millar B. C., McDermott B. J., Piper H. M. // Amer. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 1347—1355.
124. Schlüter K. D., Zhou X. J., Piper H. M. // Pflügers Arch. — 1994. — Vol. 426. — Suppl. 6. — P. R117.
125. Schlüter K. D., Zhou X. J., Piper H. M. // Amer. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. C1311—C1316.
126. Schutz W., Frissmuth M. // Trends pharmacol. Sci. — 1992. — Vol. 13. — P. 376—380.
127. Simpson P. // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 732—738.
128. Skrabal F., Kotanko P., Meister B. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. S113—S116.
129. Strasser R. H., Marquetant R. // Basic Res. Cardiol. — 1990. — Vol. 85. — Suppl. 1. — P. 67—81.
130. Susanni F. E., Vatner D. E., Homcy C. J. // The Heart and Cardiovascular System. — 2nd Ed. / Eds H. A. Fozzard et al. — New York, 1992. — P. 1685—1708.
131. Svetkey L. P., Chen Y. T., McKeown S. P. et al. // Hypertension. — 1997. — Vol. 29. — P. 918—922.
132. Svetkey L. P., Timmons P. Z., Emovon O. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 27. — P. 1210—1215.
133. Tohmeh J. F., Cryer P. T. // J. clin. Invest. — 1980. — Vol. 65. — P. 836—840.
134. Ungerer M., Böhm M., Elce J. S. et al. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 454—463.
135. Van Brummelen P., Bühler F. R., Kiowski W., Amann F. W. // Clin. Sci. — 1981. — Vol. 60. — P. 571—577.
136. Van den Meiracker A., Man in't Veld A., Fishberg D. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1988. — Vol. 11. — P. 413—423.
137. Van den Meiracker A., Man in't Veld A., Molinoff P. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. S55—S61.
138. Van Hoofst I. M. S., Grobbee D. E., Schiffers P. et al. // Ric. Sci. Educ. Perm. — 1989. — Vol. 76. — Suppl. — P. 363.
139. Weber K. T., Brilla C. G. // Circulation. — 1991. — Vol. 83. — P. 1849—1865.
140. Wehling M., Kasmayr J., Theisen K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 164, N 3. — P. 961—967.
141. Westfall T. C., Meldrum M. J. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1985. — Vol. 25. — P. 621—641.
142. Wu J. R., Chang H. R., Chen S. S., Huang T. V. // Acta paediat. — 1996. — Vol. 85, N 8. — P. 923—927.
143. Yamada S., Ishima T., Tomita T. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1984. — Vol. 228. — P. 454—460.
144. Yurenev A. P., Parfyonova E. V., Krasnikova T. L., Aripova N. A. // Amer. J. Hypertens. — 1992. — Vol. 5. — Suppl. — P. 164S—168S.
145. Yoshikawa Y., Fukuda K., Wanaka Y. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 7, N 8. — P. 713—716.
146. Zee R. Y. L., Morris B. J., Griffiths L. R. // Hypertens. Res. — 1992. — Vol. 15. — P. 57—60.