

О возможной роли эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы

Кировская государственная медицинская академия;
Вятский государственный гуманитарный университет;
Кировская областная клиническая больница

V.I.Tsirkina, T.N.Kononova, E.N.Sizova, I.V.Popova, A.S.Vakhrusheva

About the possible role of endogenous modulators of β -adrenoreactivity and M-cholinoreactivity in the pathogenesis of asthma

Summary

Ability of blood sera from 19 asthmatic children and 56 asthmatic adults to modify reactivity of β -adrenoreceptors and M-cholinoreceptors in isolated smooth muscles of the uterus horns from nonpregnant rats ($n = 234$) and cow trachea ($n = 36$) have shown that asthma presence did not change serum myocyte-stimulating activity but reduced the sensitizing activity of β -adrenoreceptors and the blocking activity of M-cholinoreceptors and enhanced the blocking activity of β -adrenoreceptors. The similar changes were also seen in child urine and indicated the decreased level of the endogenous sensitizer of β -adrenoreceptors and the growing level of the endogenous blocker of β -adrenoreceptors in asthma patients and the decreased level of endogenous blocker of M-cholinoreceptors in certain asthmatics. These events could provide asthma occurrence.

Резюме

На продольных полосках рога матки небеременных крыс ($n = 234$) и циркулярных полосках трахеи коров ($n = 34$) при исследовании сыворотки крови 19 детей и 56 взрослых показано, что при бронхиальной астме (БА) не изменяется миоцитстимулирующая активность сыворотки, но снижается β -адреносенсибилизирующая активность, возрастает β -адреноблокирующая активность и снижается М-холинблокирующая активность (у части пациентов она возрастает). Подобные изменения характерны и для мочи детей. Это указывает на то, что при БА снижается содержание эндогенного сенсибилизатора β -адренорецепторов (ЭСБАР), возрастает содержание эндогенного блокатора β -адренорецепторов (ЭББАР), и у части пациентов снижается содержание эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР). Эти изменения могут способствовать формированию БА.

Ранее [1–4] было экспериментально обосновано наличие в крови, моче и других жидких средах организма человека эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия, в том числе эндогенного сенсибилизатора β -адренорецепторов (ЭСБАР), эндогенного блокатора β -АР (ЭББАР), эндогенного сенсибилизатора М-ХР (ЭСМХР) и эндогенного блокатора М-ХР (ЭБМХР). Хотя вопрос о природе этих факторов до настоящего времени остается открытым [1–4], можно предположить, что изменение их содержания в организме причастно к формированию бронхиальной астмы (БА), так как ЭСБАР и ЭСМХР должны повышать эффективность соответственно β -адренергических и М-холинергических воздействий на миоциты трахеи, а ЭББАР и ЭБМХР — снижать ее [1, 3]. Косвенно на участие эндогенных модуляторов хемореактивности в формировании БА указывают данные литературы [5, 6], согласно которым при БА плазма крови приобретает способность проявлять β -адреноблокирующую активность, что авторами объяснялось появлением в крови антител к β -АР. Цель данной работы — оценить содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭСМХР и ЭБМХР в сыворотке крови и моче при atopической БА у детей и взрослых.

Материалы и методы

Содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР и ЭСМХР в сыворотке крови и моче определяли биометодом [2], основанным на оценке способности различных разведений (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10³, 1:10⁴ и т. д.) биожидкости изменять соответственно β -адрено- и М-холинореактивность изолированных гладких мышц. В данной работе применили два вида гладкомышечных полосок (длина 6–8 мм, ширина 2–3 мм): продольные полоски ($n = 234$) рога матки 234 небеременных крыс, на которых исследовали мочу детей и сыворотку крови детей и взрослых, и циркулярные полоски ($n = 216$) трахеи 34 коров (тестирование сыворотки крови взрослых). Забой крыс (в фазе метэструса или диэструса) осуществляли в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных" (приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977), а забой коров велся по общепринятой для мясокомбинатов технологии. Сократительную активность (СА) полосок регистрировали при 38 °С на 6-канальном "Миоцитографе" [2, 3] с использованием механотронов бМХ1С и рабочих камер объемом 1 мл, которые пер-

фузировали со скоростью 0,7 мл/мин раствором Кребса (в мМ: NaCl — 136; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,52; MgCl₂ — 1,2; KH₂PO₄ — 0,6; NaHCO₃ — 4,7; C₆H₁₂O₆ — 11; pH — 7,4). β -адрено- и М-холинореактивность полосок матки определяли по их сократительной реакции соответственно на адреналин (10^{-9} – 10^{-7} г/мл) и ацетилхолин (АХ, 10^{-6} г/мл) до, на фоне и после удаления исследуемого разведения сыворотки крови или мочи (рис. 1А–В). Такая схема эксперимента позволяла оценить соответственно β -адрено- или М-холиномодулирующую активность исследуемого разведения, а косвенно — относительное содержание ЭСБАР, ЭБАР, ЭСМХР и ЭБМХР. β -адренореактивность полосок трахеи определяли согласно Сизовой Е.Н. и др. [1] по релаксирующему эффекту адреналина (10^{-7} г/мл) на фоне тонического сокращения, вызванного гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса (рис. 1Г), а их М-холинореактивность — по тонической реакции на АХ в концентрации 10^{-6} г/мл (рис. 1Д). В обоих случаях реакцию оценивали при воздействии соответствующего разведения сыворотки крови и после его удаления. По указанным методикам была исследована моча и сыворотка венозной крови 19 детей 6–8 лет (на полосках матки) и сыворотка венозной крови 32 (на полосках матки) и 24 (на полосках трахеи) взрослых. У детей 1-ю группу (контрольную) составили 9 дево-

чек и мальчиков, завершавших лечение в гастроэнтерологическом отделении стационара, а 2-ю группу — 10 детей с atopической БА средней (8) и тяжелой (2) степени тяжести. У взрослых в опытах с полосками матки 1-ю группу составили 18 доноров крови (из них 13 женщин) в возрасте 35–50 лет, а 2-ю группу — 14 больных (из них 9 женщин) того же возраста с atopической БА. В опытах с полосками трахеи 1-ю группу составили 12 женщин-доноров крови, а 2-ю группу — 12 женщин с БА. Длительность БА у взрослых варьировала от 5 до 20 лет и имела персистирующее течение средней степени тяжести в стадии обострения. Все больные БА получали лекарственную терапию, включающую β -адреномиметики (беродуал, сальбутамол) и ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) — фликсотид, бекотид).

Забор мочи (до 50 мл) и / или венозной крови (по 5–7 мл) проводили (с информированного согласия родителей детей и взрослых пациентов) с 7 до 9 ч, причем у пациентов с БА — в первые дни поступления в стационар, а у детей 1-й группы — накануне выписки из него. Сыворотку крови получали путем центрифугирования (2 000 об/мин, 10 мин); ее разводили раствором Кребса в 50, 100, 500, 10^3 и 10^4 раз, а мочу — в 5, 10, 20, 30, 40 и 50 раз (при оценке содержания ЭСМХР и ЭБМХР) или в 100, 500, 10^3 , 10^4 , 10^5 и 10^6 раз (при оценке содержания ЭСБАР и ЭБАР). Исследования проводили в пределах 2–24 ч после забора мочи или крови (до исследования образцы хранили при 4 °С). Результаты, представленные в тексте в виде $M \pm m$, получены при их обработке параметрическим методом статистики; различия оценивали по критерию Стьюдента и считали их достоверными при $p < 0,05$.

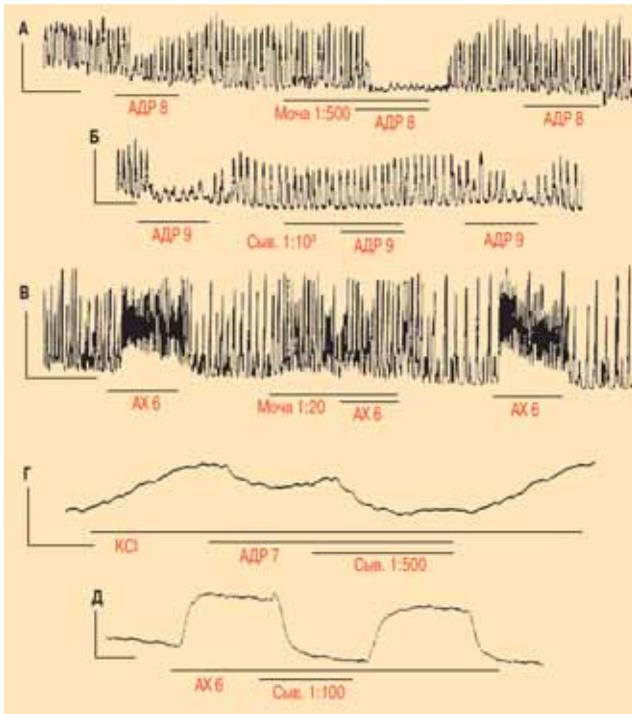


Рис. 1. Механограммы полосок миометрия крысы (А и В) и полосок трахеи коровы (Г и Д), демонстрирующие наличие β -адреносенсибилизирующей активности мочи (А и Г), β -адреноблокирующей активности сыворотки крови (Б), М-холиноблокирующей активности мочи (В) и сыворотки крови (Д)

Примечание: горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия адреналина (10^{-9} , 10^{-8} и 10^{-7} г/мл; АДР 9, АДР 8, АДР 7), ацетилхолина (10^{-6} г/мл, АХ 6), гиперкалиевого (60 мМ KCl) раствора Кребса (KCl), мочи (1 : 30, 1 : 10^3) и сыворотки крови (сыв., 1 : 500, 1 : 10^3). Калибровка — 10 мН, 10 мин.

Результаты и обсуждение

Опыты с продольными полосками рога матки крысы

Исходно полоски обладали спонтанной фазной СА (рис. 1А–В), которая дозозависимо угнеталась адреналином (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) и усиливалась АХ (10^{-6} г/мл). Эти реакции блокировались соответственно обзиданом (10^{-6} г/мл) и атропином (10^{-6} г/мл), что подтверждает представление о наличии в продольной мускулатуре рога матки крысы β -адренорецепторов и М-холинореактивности [3, 7]. Сыворотка крови детей и взрослых (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500) и моча детей (1 : 10–1 : 40) в обеих группах повышали СА полосок (преимущественно ее частоту), что указывает, согласно данным [1–4], на наличие в сыворотке крови и моче эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). Во 2-х группах ЭАСМ-активность крови и мочи была не выше, чем в 1-х группах. Так, при определении β -адреномодулирующей активности 50-, 100- и 500-кратных разведений сыворотки крови взрослых в группах 1 ($n = 12$) и 2 ($n = 14$) частота сокращений полосок при воздействии сыворотки составила (в % от фоновой) 173 ± 24 % и 187 ± 31 % ($p > 0,1$), 233 ± 49 % и 142 ± 18 % ($p > 0,1$)

и $140 \pm 16 \%$ и $136 \pm 14 \%$ ($p > 0,1$) соответственно. Все это позволяет считать, что при БА содержание ЭАСМ в крови и моче не повышается. Следовательно, ЭАСМ не причастен к формированию БА.

При оценке β -адреномодулирующей активности мочи детей установлено (рис. 1А-Б, рис. 2), что в 1-й группе ($n = 8$) ни одно из исследованных ее разведений ($1:100, 1:500, 1:10^3, 1:10^4, 1:10^5$ и $1:10^6$) не проявляло достоверно ЭСБАР-активность, а во 2-й группе ($n = 10$) эту активность проявляло разведение $1:10^3$ — на его фоне ингибирующий эффект адреналина повышался и приобретал достоверный характер. Так, суммарная СА при 1-м тестировании адреналином составила $80 \pm 7 \%$ от фонового уровня, при 2-м (т. е. при воздействии мочи) — $66 \pm 17 \%^*$, а при 3-м (после ее удаления) — $81 \pm 10 \%^*$ (* — различие с фоновым уровнем достоверно, $p < 0,05$). ЭББАР-активность в группе 1 проявляли разведения $1:10^5$ и $1:10^6$, а в группе 2 — разведения $1:100, 1:500$ и $1:10^6$ — при их воздействии ингибирующий эффект адреналина снижался (рис. 2). Так, в опытах со 100-кратным разведением мочи при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях адреналином суммарная СА в 1-й группе ($n = 8$) составила соответственно $60 \pm 5 \%^*$, $60 \pm 15 \%^*$ и $59 \pm 16 \%^*$ от фоновой, а во 2-й группе ($n = 10$) — $75 \pm 12 \%^*$, $97 \pm 36 \%$ и $57 \pm 17 \%^*$ соответственно. Сыворотка крови детей ($1:50,$

$1:100, 1:500, 1:10^3, 1:10^4$) в обеих группах не проявляла ЭСБАР-активность; ЭББАР-активность в 1-й группе она проявляла в разведении $1:10^3$, а во 2-й группе — в разведениях $1:50, 1:500$ и $1:10^3$ (рис. 2). Так, в опытах с 50-кратным разведением сыворотки крови при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях адреналином суммарная СА в 1-й группе ($n = 8$) составила $61 \pm 7 \%^*$, $57 \pm 17 \%^*$ и $69 \pm 19 \%$ от фона соответственно, а во 2-й группе ($n = 8$) — $79 \pm 6 \%^*$, $81 \pm 12 \%$ и $59 \pm 15 \%^*$. Таким образом, у детей при БА возрастает ЭББАР-активность мочи и сыворотки крови, что говорит о повышении в этих средах содержания ЭББАР и / или о снижении содержания ЭСБАР.

Сыворотка крови взрослых ($1:50, 1:100, 1:500, 1:10^3, 1:10^4$) в 1-й группе ($n = 14$) ЭСБАР-активность проявляла (рис. 2) в разведениях $1:100$ и $1:500$, суммарная СА при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях адреналином составила $87 \pm 10 \%$, $59 \pm 9 \%^*$ и $72 \pm 15 \%$ от фоновой ($1:100$) и $94 \pm 13 \%$, $61 \pm 7 \%^*$ и $82 \pm 9 \%$ ($1:500$) соответственно. Во 2-й группе ($n = 12$) эта активность не наблюдалась. Выявить ЭББАР-активность в 1-й группе не удалось, а во 2-й группе она отмечена для разведений $1:100, 1:500$ и $1:10^4$. Так, при исследовании разведения $1:100$ ($n = 12$) суммарная СА при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях адреналином составила $57 \pm 5 \%^*$, $87 \pm 12 \%$ и $51 \pm 10 \%^*$ соответственно. Это означает, что у взрослых при БА в сыворотке крови уменьшается содержание ЭСБАР и (как у детей) возрастает содержание ЭББАР. Все это указывает на то, что при БА возникают условия, препятствующие релаксирующему влиянию β -адренергических воздействий в отношении миоцитов воздухопроводящих путей.

При исследовании М-холинотомодулирующей активности мочи детей ($1:10, 1:20, 1:30, 1:40$ и $1:50$) показано (рис. 1В; рис. 3), что в 1-й группе ($n = 9$) моча проявляла ЭБМХР-активность в разведениях $1:10, 1:30, 1:40$ и $1:50$. На их фоне стимулирующий эффект АХ, судя по суммарной СА, достоверно ($p < 0,05^*$) уменьшался соответственно до $73 \pm 12 \%^*$, $61 \pm 8 \%^*$, $68 \pm 12 \%^*$ и $58 \pm 12 \%^*$ от 1-го тестирования АХ. Во 2-й группе ($n = 10$) ЭБМХР-активность не выявлялась. ЭСМХР-активность в 1-й группе не отмечена, а во 2-й группе она выявлена для разведений $1:20, 1:40$ и $1:50$, удаление которых сопровождалось достоверным снижением стимулирующего эффекта АХ (соответственно до $61 \pm 6 \%^*$, $73 \pm 11 \%^*$ и $58 \pm 12 \%^*$ от 1-го тестирования АХ). Сыворотка крови детей ($1:50, 1:100, 1:500, 1:10^3$ и $1:10^4$) в 1-й группе ($n = 9$) ЭБМХР-активность проявляла в разведениях $1:100, 1:500, 1:10^3$ и $1:10^4$, на фоне которых стимулирующий эффект АХ уменьшался соответственно до $68 \pm 8 \%^*$, $71 \pm 9 \%^*$, $67 \pm 11 \%^*$ и $73 \pm 10 \%^*$ от 1-го тестирования АХ. Во 2-й группе ($n = 9$) эта активность не наблюдалась. В обеих группах выявить ЭСМХР-активность не удалось. Таким образом, при БА у детей ЭБМХР-активность сыворотки крови и мочи снижается, а следовательно, снижается содержание ЭБМХР и / или

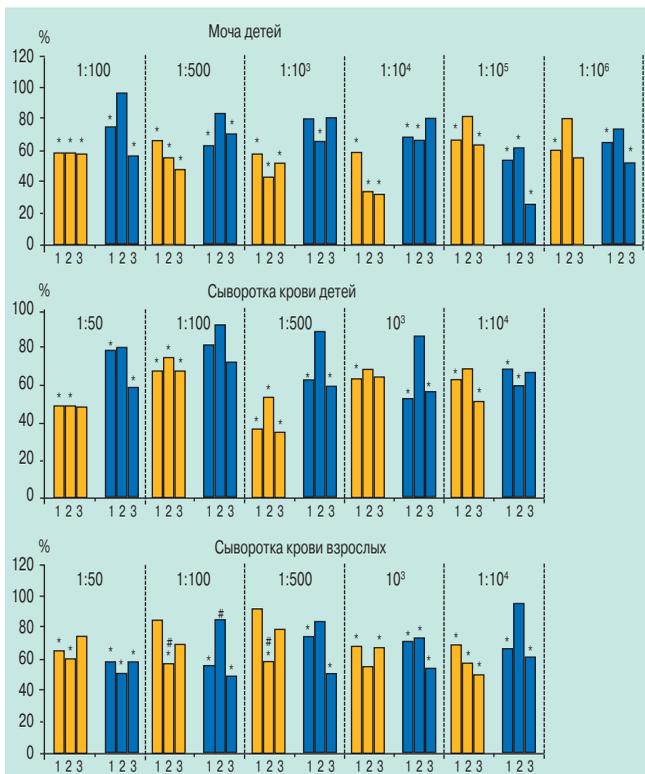


Рис. 2. Суммарная сократительная активность продольных поло-сок рога матки небеременных крыс (% от фонового уровня) при тестировании адреналином (10^{-8} или 10^{-7} г/мл) до (1-е тестирование), во время (2-е тестирование) и после воздействия (3-е тестирование) различных разведений мочи или сыворотки крови в 1-й группе (контроль) и во 2-й группе (пациенты с БА)

Примечание: 1, 2 и 3 — номера тестирований; $1:50, 1:100, 1:500, 1:10^3, 1:10^4, 1:10^5, 1:10^6$ — разведение мочи или сыворотки крови. * — различие с фоновым уровнем достоверно, $p < 0,05$; ** — различие с 1-м тестированием адреналином достоверно, $p < 0,05$.

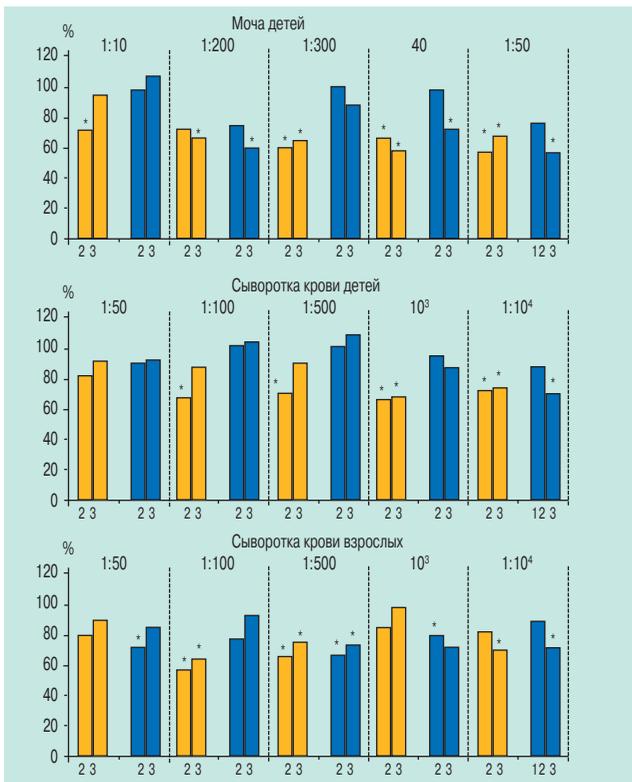


Рис. 3. Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки небеременных крыс при 2-м и 3-м тестированиях ацетилхолином (10^{-6} г/мл), то есть соответственно на фоне и после воздействия исследуемого разведения мочи или сыворотки крови в 1-й группе (контроль) и во 2-й группе (пациенты с БА) в % от 1-го (до воздействия) тестирования ацетилхолином. Примечание: 2 и 3 — 2-е и 3-е тестирования ацетилхолином; 1 : 10, ..., 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10^3 , 1 : 10^4 — разведение мочи или сыворотки крови. * — различие с 1-м тестированием ацетилхолином достоверно, $p < 0,05$.

растет содержание ЭСМХР. Таким образом, у детей при БА создаются условия, способствующие бронхоконстрикторному действию вагуса.

Сыворотка крови взрослых (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10^3 и 1 : 10^4) в 1-й группе ($n = 10$) ЭБМХР-активность проявляла (рис. 3) в разведениях 1 : 100 и 1 : 500 (на их фоне стимулирующий эффект АХ снижался, судя по суммарной СА, соответственно до $57 \pm 10\%*$ и $65 \pm 10\%*$ от 1-го тестирования АХ), а во 2-й группе ($n = 12$) — в разведениях 1 : 50, 1 : 500 и 1 : 10^3 (снижение до $72 \pm 10\%*$, $67 \pm 8\%*$ и $79 \pm 5\%*$). В обеих группах выявить ЭСМХР-активность не удалось. Таким образом, в отличие от детей, у взрослых при БА М-холиноблокирующая активность сыворотки крови не снижается, а возрастает; следовательно, в сыворотке крови повышается содержание ЭБМХР и / или уменьшается содержание ЭСМХР. Это можно расценивать как проявление компенсаторного механизма, формирующегося при длительном течении БА для уменьшения бронхоконстрикторного действия вагуса.

Опыты с циркулярными полосками трахеи коровы

Базальный тонус полосок исходно был низким. Он дозозависимо возрастал под влиянием АХ (10^{-9} – 10^{-6} г/мл; рис. 1Д) и при действии гиперкалиевого

(60 мМ КСl) раствора Кребса (рис. 1Г). Адреналин (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) дозозависимо снижал КСl-вызванный тонус полосок (рис. 1Г). Реакции на АХ и адреналин блокировались соответственно атропином (10^{-6} г/мл) и обзиданом (10^{-6} г/мл), что подтверждает представление о наличии в миоцитах трахеи и бронхов β -адренорецепторов и М-холинореактивности [8, 9]. Сыворотка крови (1:50, 1:100, 1:500, 1:103) в обеих группах при введении на фоне КСl-вызванного тонуса не изменяла его. Следовательно, ЭАСМ не способен влиять на миоциты дыхательных путей. Это подтверждает наш вывод о том, что ЭАСМ, повышающий, как предполагается [1], проницаемость клеток для ионов Ca^{2+} , не причастен к формированию БА.

При оценке β -адреномодулирующей активности сыворотки крови (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10^3) установлено, что в группе 1 ($n = 11$) адреналин снижал КСl-вызванный тонус полосок соответственно до $71 \pm 14\%$, $61 \pm 15\%*$, $60 \pm 15\%*$ и $76 \pm 13\%$ от его исходного уровня. Введение сыворотки крови не влияло на выраженность релаксирующего эффекта адреналина: в этих условиях тонус удерживался соответственно на уровне $70 \pm 14\%*$, $58 \pm 15\%*$, $57 \pm 15\%*$ и $66 \pm 15\%$ от исходного уровня. Удаление сыворотки крови и адреналина восстанавливало тонус соответственно до $113 \pm 20\%$, $94 \pm 7\%$, $102 \pm 10\%$ и $114 \pm 12\%$ от исходного уровня. Таким образом, выявить наличие ЭСБАР- и ЭББАР-активности у сыворотки крови в 1-й группе при таком анализе результатов исследования не удалось, хотя в отдельных опытах сыворотка крови усиливала ингибирующий эффект адреналина (рис. 1Г) или, наоборот, ослабляла его. Во 2-й группе ($n = 12$) адреналин снижал КСl-вызванный тонус полосок в опытах с кратными 50, 100, 500 и 10^3 разведениями сыворотки крови соответственно до $56 \pm 14\%$, $75 \pm 13\%$, $59 \pm 14\%*$ и $72 \pm 13\%*$ от исходного уровня (как и в 1-й группе). Введение сыворотки крови снижало релаксирующий эффект адреналина — уровень тонуса составил соответственно $77 \pm 12\%$, $81 \pm 11\%$, $74 \pm 13\%$ и $85 \pm 13\%$ от исходного уровня, а удаление сыворотки и адреналина восстанавливало тонус соответственно до $111 \pm 16\%$, $98 \pm 4\%$, $97 \pm 5\%$ и $95 \pm 6\%$ от исходного уровня. Это указывает на повышение ЭББАР-активности сыворотки крови у женщин при БА. Такой вывод подтверждается и данными о числе опытов, в которых сыворотка крови проявляла ЭСБАР- или ЭББАР-активность, т. е. соответственно усиливала релаксирующий эффект адреналина или ослабляла его. В частности, ЭСБАР-активность разведений 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500 и 1 : 10^3 в 1-й группе ($n = 11$) отмечена соответственно в 63,6 %, 45,5 %, 45,5 % и 54,6 % опытов, а во 2-й группе ($n = 12$) — в 16,7 %, 50,0 %, 33,3 % и 8,3 % опытов (для разведений 1:50 и 1:10³ $p_{1-2} < 0,05$). ЭББАР-активность в 1-й группе наблюдалась соответственно в 27,3 %, 18,2 %, 36,4 % и 18,2 % опытов, а во 2-й группе — в 75,0 %, 41,7 %, 58,3 % и 75,0 % опытов (для разведений 1 : 50

и $1 : 10^3$ $p_{1-2} < 0,05$). В целом можно утверждать, что при БА у женщин ЭСБАР-активность сыворотки крови снижена (следовательно, снижено и содержание ЭСБАР), а ЭББАР-активность (и содержание ЭББАР), наоборот, повышены. Это согласуется с данными, полученными при исследовании сыворотки крови детей и взрослых в опытах с миометрием крысы.

При оценке М-холиномодулирующей активности сыворотки крови ($1 : 50$, $1 : 100$, $1 : 500$ и $1 : 10^3$) установлено (рис. 1Д), что в 1-й группе ($n = 12$) все эти разведения достоверно снижали АХ-вызванный тонус соответственно до $16 \pm 11\%$, $17 \pm 9\%$, $26 \pm 13\%$ и $44 \pm 14\%$ от первоначального, а удаление разведений восстанавливало тонус соответственно до $94 \pm 9\%$, $85 \pm 12\%$, $86 \pm 10\%$ и $93 \pm 7\%$ от первоначального. Следовательно, в 1-й группе все разведения проявляли ЭБМХР-активность. Во 2-й группе ($n = 12$) ее проявляли три разведения — $1 : 50$, $1 : 100$ и $1 : 10^3$. Они снижали АХ-вызванный тонус соответственно до $60 \pm 15\%$, $16 \pm 8\%$ и $51 \pm 14\%$ от первоначального (релаксирующий эффект разведения $1:50$ был достоверно ниже, чем в 1-й группе, $p < 0,05$). Удаление сыворотки восстанавливало тонус соответственно до $81 \pm 12\%$, $85 \pm 12\%$ и $98 \pm 4\%$ от первоначального. Это означает, что при БА у взрослых (как и у детей) ЭБМХР-активность сыворотки крови снижена (следовательно, снижено и содержание ЭБМХР и / или повышено содержание ЭСМХР).

Таким образом, в опытах с гладкомышечными объектами, обладающими высокой β -адрено- и М-холинореактивностью (продольные полоски рога матки небеременных крыс и циркулярные полоски трахеи коровы), показано, что при БА у детей и взрослых миоцитстимулирующая активность сыворотки не меняется, уменьшается β -адреносенсибилизирующая активность, возрастает β -адреноблокирующая активность и изменяется М-холиноблокирующая активность (у части пациентов, в том числе у детей, она снижается, а у части — возрастает). Подобные изменения характерны и для мочи детей. Эти данные показывают, что при БА снижается содержание ЭСБАР, возрастает содержание ЭББАР и меняется содержание ЭБМХР (снижается у части пациентов). Все это должно способствовать бронхоконстрикции при БА, так как при таких изменениях снижается эффективность β -адренергических и возрастает эффективность М-холинергических влияний на миоциты воздухопроводящих путей, что, как известно, характерно для БА [8–10]. Повышение содержания ЭБМХР, выявленное при исследовании сыворотки крови взрослых в опытах с миометрием, можно рассматривать как проявление процесса компенсации, формирующегося при длительном течении БА и направленного на снижение бронхоконстрикторного влияния вагуса. Очевидно, что в практическом отношении может быть перспективным применение при БА веществ, коррегирующих содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР и ЭСМХР, например гистидина, триптофана и тирозина, являю-

щихся, согласно нашим данным [1, 3, 4], аналогами ЭСБАР. С другой стороны, результаты исследований указывают: 1) на необходимость дальнейшего изучения природы эндогенных модуляторов хемореактивности и их участия в формировании различных форм БА; 2) на целесообразность определения в крови или моче больных БА содержания ЭСБАР, ЭББАР, ЭСМХР и ЭБМХР.

Заключение

При бронхиальной астме у детей и взрослых изменяется β -адрено- и М-холиномодулирующая активность сыворотки крови и мочи, что выявляется в опытах с гладкомышечными объектами, обладающими высокой β -адрено- и М-холинореактивностью (матка крысы, трахея коровы). Характер этих изменений свидетельствует, что при бронхиальной астме в крови снижается содержание ЭСБАР, возрастает содержание ЭББАР, снижается содержание ЭБМХР и / или возрастает содержание ЭСМХР, что в целом может способствовать развитию БА. У части пациентов с БА содержание ЭБМХР в крови возрастает, что расценивается как результат формирования механизма компенсации.

Литература

1. Сизова Е.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. и др. Влияние озонированного раствора Кребса на сократительную активность и адренореактивность различных гладких мышц. Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 3 (биол.) 2004; 2: 47–57.
2. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека. Докл. РАН 1997; 352 (1): 124–126.
3. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров; 1997.
4. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др. Утероактивные, β -адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека. Докл. РАН 2003; 388 (5): 704–707.
5. Huxtable R. Receptor are not to be sneezedat. *Frend. Pharm. Sci.* 1982; 3 (3): 97–98.
6. Lulich K., Goldie R., Paterson J. Beta-adrenoceptor function in asthmatic bronchial smooth muscle. *Gen. Pharmacol.* 1988; 19 (3): 307–311.
7. Wray S., Kupittayanant S., Shmygol A. et al. The physiological basis of uterine contractility: A short review. *Exp. Physiol.* 2001; 86 (2): 239–246.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Русский врач; 2001.
9. Sjosward K., Josefsson M., Ahlner J., Schmekel B. Preserved bronchial dilatation after salbutamol does not guarantee protection against bronchial hyperresponsiveness. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2003; 23 (2): 14–20.
10. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Зайцева Т.Н. и др. Экспериментальные методы в развитии аллергического бронхоспазма. Пульмонология 2005; 3: 112–119.