

21. Horiuchi S., Hirano H., Ono S. Reduced and oxidized glutathione concentrations in the lenses of riboflavin-deficient rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1984; 30: 401–403.
22. Huang J., Tian L., Wu X. et al. Effects of dietary riboflavin levels on antioxidant defense of the juvenile grouper *Epinephelus coioides*. *Fish Physiol. Biochem.* 2010; 36: 55–62.
23. Iwanaga K., Hasegawa T., Hultquist D.E. et al. Riboflavin-mediated reduction of oxidant injury, rejection, and vasculopathy after cardiac allotransplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 747–753.
24. George B.O., Ojebemi O. Oxidative stress and the effect of riboflavin supplementation in individuals with uncomplicated malaria infection. *J. Biotechnol.* 2009; 8: 849–853.
25. Kaplowitz N., Aw T.Y., Ookhtens M. The regulation of hepatic glutathione. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985; 25: 715–744.
26. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Beketova N.A. et al. The connection between vitamin and antioxidant status of the children with decreased hemoglobin level. *Vopr. Pitan.* 2003; 72: 3–7.
27. Kukielka G.L., Smith C.W., Manning A.M. et al. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation*. 1995; 92: 1866–1875.
28. Lee S.S., Ye J.H., Jones D.P. et al. Correlation of H₂O₂ production and liver catalase during riboflavin deficiency and repletion in mammals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983; 117: 788–793.
29. Liang H., Liu Q., Xu J. The effect of riboflavin on lipid peroxidation in rats. *Wei. Sheng Yan Jiu.* 1999; 28: 370–371.
30. Mack C.P., Hultquist D.E., Schlafer M. Myocardial flavin reductase and riboflavin: a potential role in decreasing reoxygenation injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 212: 35–40.
31. Mulherin D.M., Thurnham D.I., Situnayake R.D. Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55: 837–840.
32. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003; 22: 18–35.
33. Powers H.J., Thurnham D.I. Riboflavin deficiency in man: effects on haemoglobin and reduced glutathione in erythrocytes of different ages. *Br. J. Nutr.* 1981; 46: 257–266.
34. Rao P.V., Bhat K.S. Influence dietary riboflavin deficiency on lenticular glutathione redox cycle, lipid peroxidation, and free radical scavengers in the rat. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 1989; 6: 195–204.
35. Rogers K.M., Augusteyn R.C. Glutathione reductase in normal and cataractous human lenses. *Exp. Eye Res.* 1978; 27: 719–721.
36. Seekamp A., Hultquist D.E., Till G.O. Protection by vitamin B₂ against oxidant-mediated acute lung injury. *Inflammation*. 1999; 23: 449–460.
37. Sherif A.M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 1435–1440.
38. Taniguchi M., Hara T. Effects of riboflavin and selenium deficiencies on glutathione and its relating enzyme activities with respect to lipid peroxide content of rat livers. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1983; 29: 283–292.
39. Tomas-Juan J., Murueta-Goyena Larrañaga A., Hanneken L. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review. *J. Optom.* 2015; 8 (3): 149–169. doi: 10.1016/j.optom.2014.09.001.
40. Tuft S., Al-Dhahir R., Dyer P., Zahao Z. Characterization of fluorescence spectra produced by excimer laser irradiation of cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 31: 1512–1518.
41. Tumkiratiwong P., Tungtrongchitr R., Migasena P. et al. Antioxidant enzyme levels in the erythrocytes of riboflavin-deficient and *Trichinella spiralis*-infected rats. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2003; 34: 480–485.
42. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 4–15.
43. Wang G., Li W., Lu X. et al. Riboflavin alleviates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy. *Heart Int.* 2011; 6: 21.
44. Wang S., Mei J., Chen Q. et al. Effect of beta-carotene and riboflavin on lipid peroxidation in rats. *Acta Nutr. Sin.* 1999; 21: 22–27.
45. Young A.J., Lowe G.M. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001; 385: 20–27.

УДК 616.13: 615.225.2: 615.275: 577.152.27: 576.314.6

РОЛЬ P2-РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Булат Айратович Зиганишин¹, Александр Алексеевич Спасов², Анна Петровна Зиганишина¹,
Роин Кондратьевич Джорджикья¹, Айрат Усманович Зиганишин^{1*}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

Поступила 18.04.2016; принята в печать 25.04.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-414

P2-рецепторы, основным эндогенным агонистом которых является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), широко распространены в органах и тканях млекопитающих, в том числе в сердечно-сосудистой системе. В кровеносных сосудах человека существуют подтипы этих рецепторов как семейства P2Y (метаболические, G-протеин-опосредуемые рецепторы), так и семейства P2X (лиганд-оперирующие ионные каналы). Несколько подтипов P2X- и P2Y-рецепторов было выявлено как на поверхности эндотелиальных клеток, так и на гладкомышечных клетках сосудов. Активация различных подтипов P2-рецепторов кровеносных сосудов, расположенных на разных клетках, может иметь разнонаправленное действие на тонус сосудистой стенки, вызывая как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию. На сегодняшний день известно два основных физиологических механизма, которые вовлекают

P2-рецепторы кровеносных сосудов в формирование сосудистого тонуса: (1) нейрональный — АТФ выделяется в качестве котрансммиттера из перивазальных симпатических нервных окончаний и активирует P2-рецепторы гладкомышечных клеток; (2) эндотелиальный — АТФ выделяется в просвет сосуда самими эндотелиальными клетками и клетками крови и активирует P2-рецепторы эндотелиальных клеток. В первом случае содружественное выделение АТФ и норэпинефрина из симпатических нервов вызывает повышение тонуса кровеносных сосудов за счёт как быстрой деполаризации гладкомышечных клеток, которая полностью угнетается антагонистами P2X-рецепторов, так и медленной деполаризации, которая ингибируется α -адреноблокаторами. Во втором случае в условиях гипоксии или резкого повышения скорости кровотока (shear stress) АТФ влияет на P2-рецепторы эндотелиальных клеток, вызывая расслабление сосудистой стенки. Такие различные эффекты, опосредуемые P2-рецепторами, делают очень перспективным создание новых лекарственных препаратов, регулирующих сосудистый тонус посредством этих рецепторов.

Ключевые слова: P2-рецепторы, АТФ, сосудистый тонус, кровеносные сосуды человека.

ROLE OF P2 RECEPTORS IN VASCULAR TONE REGULATION

B.A. Ziganshin¹, A.A. Spasov², A.P. Ziganshina¹, R.K. Dzhordzhikiya¹, A.U. Ziganshin¹

¹*Kazan State Medical University, Kazan, Russia;*

²*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

P2 receptors, the main endogenous agonist of which is adenosine triphosphate (ATP), are widely distributed in mammalian tissues and organs, including the cardiovascular system. In human blood vessels, various types of the P2Y (metabotropic, G-protein coupled receptors) and P2X (ligand-gated ion channels) family of receptors are present. Several subtypes of P2X and P2Y receptors have been found on the surface of endothelial cells as well as smooth muscle cells of the vessels. Activation of various subtypes of P2 receptors located in different cells of the blood vessel can have multidirectional action on the tone of the vessel's wall, thereby causing both vasoconstriction and vasodilatation. To date, two main physiologic mechanisms have been identified, via which P2 receptors participate in controlling the vascular tone: (1) neuronal — ATP is released as a co-transmitter from perivascular sympathetic nerve terminals and activates P2 receptors located on vascular smooth muscle cells; (2) endothelial — ATP is released into the vessel's lumen by endothelial cells and blood cells and activates P2 receptors located on the endothelial cells. In the first mechanism, simultaneous release of ATP and norepinephrine from sympathetic nerve terminals results in vasoconstriction caused by rapid depolarization, which is completely inhibited by P2X receptor antagonists, and slow depolarization, which is inhibited by alpha-adrenergic blockers. In the second mechanism, during shear stress and hypoxic conditions, ATP activates P2 receptors of endothelial cells causing vasodilatation. These differing effects, mediated via P2 receptors, make it very tempting to develop novel drugs that would regulate vascular tone via these receptors.

Keywords: P2 receptors, ATP, vascular tone, human blood vessels.

В настоящее время роль аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в качестве внеклеточной сигнальной молекулы не вызывает сомнений [2]. АТФ действует на особый класс рецепторов, названных P2-рецепторами, которые по механизму действия подразделяются на два больших семейства: P2X- и P2Y-рецепторы.

P2X-рецепторы — типичные лиганд-оперирующие ионные каналы, в то время как P2Y-рецепторы представляют собой метаботропные G-белок-опосредуемые рецепторы, действующие через систему вторичных посредников [16]. На сегодняшний день методом клонирования было подтверждено наличие семи подтипов P2X-рецепторов (P2X_{1–7}) [7] и восьми подтипов P2Y-рецепторов (P2Y_{1, 2, 4, 6, 11–14}) [6, 42].

С момента публикации первого обзора в 1972 г. профессором Джеффри Бернстоком [12] P2-рецепторы были найдены практически во всех органах и тканях животных и человека, в том числе и в кровеносных сосудах [17]. Существует гипотеза, что P2-рецепторы — эволюционно более ранний класс рецепторов, роль которого существенно более значима в примитивных организмах, нежели в организме человека [18]. Однако в сердечно-сосудистой системе человека P2-рецепторы играют важную физиологическую и патофизиологическую роль [2, 15]. В частности, P2Y₁₂-подтип рецепторов, расположенных на поверхности тромбоцитов, служит важным регулятором процесса свёртывания крови [19, 52].

В настоящее время антагонисты P2Y₁₂-

рецепторов широко применяют в клинической практике в качестве антиагрегантов [8]. Известно также, что P2-рецепторы кровеносных сосудов играют существенную роль в формировании и поддержании тонуса сосудистой стенки и в процессах ремоделирования кровеносных сосудов [15].

Цель данной обзорной статьи — обобщение существующей информации о физиологической роли P2-рецепторов в регуляции тонуса кровеносных сосудов, а также о возможном терапевтическом применении агонистов и антагонистов P2-рецепторов.

Двоякая роль P2-рецепторов в регуляции тонуса кровеносных сосудов

Стимуляция различных подтипов P2-рецепторов, расположенных на разных клетках кровеносных сосудов, может иметь разнонаправленное действие на тонус сосудистой стенки, вызывая как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию [10, 15, 17]. Это лежит в основе неоднозначной роли P2-рецепторов в осуществлении контроля сосудистого тонуса.

На сегодняшний день известно два основных физиологических механизма, которые вовлекают P2-рецепторы в контроль тонуса кровеносных сосудов (рис. 1):

1) *нейрональный* — АТФ выделяется в качестве котрансммиттера из перивазальных симпатических нервных окончаний и активирует P2-рецепторы гладкомышечных клеток;

2) *эндотелиальный* — АТФ выделяется

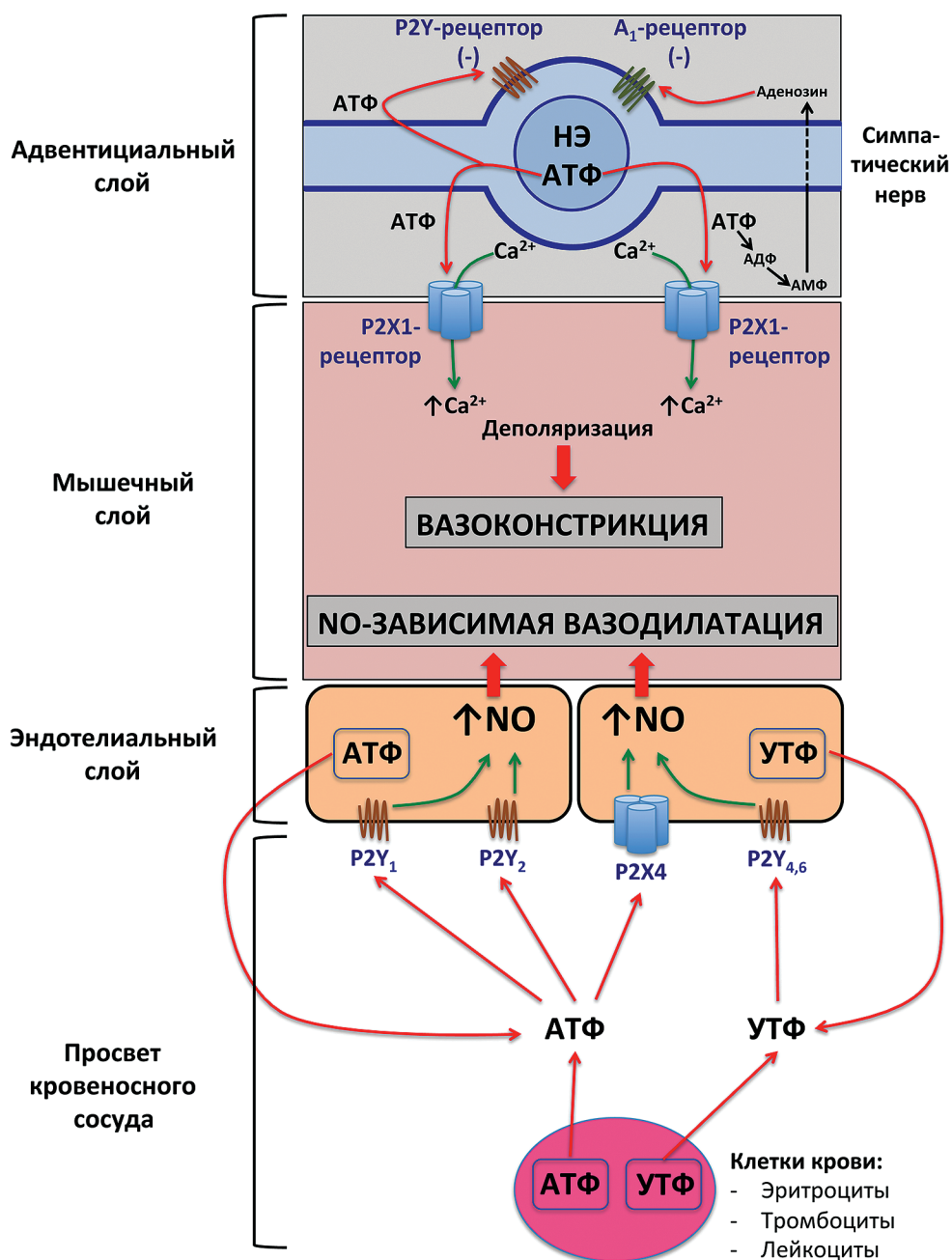


Рис. 1. Схематическая иллюстрация механизма вовлечения P2-рецепторов в контроль сосудистого тонуса с изображением трёх основных слоёв кровеносных сосудов — наружного (адвентициального), среднего (мышечного) и внутреннего (эндотелиального). Путём экзоцитоза аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) выделяется совместно с норадреналином (НЭ) из окончаний симпатических нервов, расположенных в адвентициальном слое кровеносного сосуда. АТФ активирует P2X1-рецепторы, расположенные на поверхности гладкомышечных клеток, что вызывает ток кальция и других ионов внутрь клеток, деполаризацию (с активацией потенциал-зависимых кальциевых каналов) и вазоконстрикцию. Одновременно АТФ активирует пресинаптические P2Y-рецепторы, которые контролируют количество выделяемого медиатора по принципу отрицательной обратной связи. Аналогичным действием обладают пресинаптические аденозиновые A_1 -рецепторы, активация которых происходит аденозином (продуктом энзиматического распада АТФ). В условиях гипоксии или резкого изменения параметров гемодинамики (shear stress) АТФ выделяется из эндотелиальных клеток и клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) в просвет кровеносного сосуда и взаимодействует с P2X4- и P2Y-рецепторами (несколькими подтипами), что приводит к высвобождению оксида азота (NO) и вызывает вазодилатацию. Аналогичным действием обладает и другой нуклеотид — уридинтрифосфорная кислота (УТФ), которая действует на P2Y₄- и P2Y₆-рецепторы

в просвет сосуда самими эндотелиальными клетками и клетками крови и активирует P2-рецепторы эндотелиальных клеток.

Рассмотрим каждый из этих механизмов более подробно.

Роль АТФ в качестве котрансмиттера симпатических нервов. Впервые гипотеза о возможной котрансмиттерной роли АТФ появилась в результате экспериментов на продольных мышцах ободочной кишки, при симпатической стимуляции которых было выявлено выделение АТФ [54]. В то время считали, что каждый нейрон может иметь и секретировать только один тип медиатора [53], — теория, которая потом была опровергнута [13].

В последующем множество исследований убедительно показало, что АТФ может выделяться в качестве котрансмиттера (совместно с основным медиатором) и реализовывать свой эффект, действуя на пре- и постсинаптические P2-рецепторы [30].

Котрансмиттерная роль АТФ особенно важна в физиологии сосудистой системы. Во время симпатической стимуляции АТФ выделяется совместно с норэпинефрином и нейропептидом Y из нервных окончаний и действует на P2X1-рецепторы (расположенные на поверхности гладкомышечных клеток), вызывая сокращение мышечного слоя и повышение тонуса сосуда [14, 48]. Такое совместное действие норэпинефрина и АТФ обеспечивает быструю вазоконстрикцию в ответ на симпатический стимул (см. рис. 1), поскольку АТФ активирует быстрые ионные P2X-каналы, которые инициируют вход ионов кальция, вызывают деполяризацию мембраны и последующую активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов [22].

Одновременно норэпинефрин активирует α -адренорецепторы с последующей вазоконстрикцией, но данный эффект развивается существенно медленнее, поскольку эффект норэпинефрина опосредован через систему G-белка.

В результате содружественное выделение АТФ и норэпинефрина вызывает две различные фазы деполяризации гладкомышечных клеток [40, 41, 48]:

1) быструю деполяризацию (или возбуждающий постсинаптический потенциал), которая полностью угнетается антагонистами P2X-рецепторов;

2) медленную деполяризацию, которая ингибируется α -адреноблокаторами.

Такое синергичное действие норэпинефрина и АТФ характерно для большинства исследованных артерий [17], хотя существуют примеры полного отсутствия пуринергического компонента симпатической иннервации, например в подкожных и желудочно-сальниковых артериях человека [21, 50].

Исследования показали, что количество P2X1-рецепторов выше в мышечных артериях среднего калибра — по сравнению с более крупными эластичными артериями [31], что,

возможно, обусловлено более плотной иннервацией мышечных сосудов среднего калибра — по сравнению с крупными сосудами. Помимо P2X1-рецепторов, аналогичное вазоконстриктивное действие возникает при стимуляции P2X2- и P2X4-рецепторов [15, 17].

Кроме прямого действия на гладкомышечные клетки, выделяемая из нервных терминалей АТФ также действует на P2Y-рецепторы, расположенные на самом нервном окончании, обеспечивая тем самым контроль высвобождения медиаторов по принципу отрицательной обратной связи (см. рис. 1) [11]. При этом продукт распада АТФ — аденозин — активирует пресинаптические аденозиновые A_1 -рецепторы, которые действуют синергично P2Y-рецепторам и ингибируют процесс высвобождения медиаторов [24] (за исключением почечных сосудов, в которых A_1 -рецепторы отсутствуют на поверхности симпатических нервов [25]).

Таким образом, роль АТФ в качестве медиатора очень важна для поддержания тонуса кровеносных сосудов, поскольку АТФ обеспечивает быстроту ответа на нервный стимул и контроль количества высвобождаемого медиатора.

Эндотелиальная роль АТФ в качестве вазодилататора. Кроме нервных окончаний, значительная часть внеклеточно-активной АТФ содержится в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов [17, 43]. Одна из важнейших функций эндотелиальных клеток — обеспечение вазодилатации, что противодействует и уравнивает действие норэпинефрина и АТФ, выделяющихся из симпатических нервных окончаний и опосредующих вазоконстрикцию.

В условиях гипоксии или резкого повышения скорости кровотока (shear stress) АТФ выделяется из эндотелиальных клеток в просвет кровеносного сосуда. Путём паракринной и аутокринной стимуляции АТФ активирует преимущественно P2Y₁-, P2Y₂- и P2X4-подтипы рецепторов (см. рис. 1) [17, 43]. В ответ на данный стимул эндотелиальные клетки выделяют три основных вазорелаксанта — оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации и простаглицлин, вызывая тем самым расслабление (снижение тонуса) сосудистой стенки [29].

P2Y₁-подтип рецепторов наиболее часто представлен на поверхности эндотелия кровеносных сосудов и активируется аденозиндифосфатом (АДФ) [42], образующимся в процессе энзиматического распада АТФ. Уридинтрифосфорная кислота (УТФ) является ещё одним нуклеотидом, способным активировать некоторые подтипы P2-рецепторов, который также выделяется в кровоток из эндотелиальных клеток в условиях гипоксии или резкого повышения тонуса [46]. АТФ и УТФ в равной степени способны активировать эндотелиальный P2Y₂-подтип рецепторов, вызывая вазодилатацию [37].

Интересен тот факт, что активация P2X4-подтипа рецепторов, расположенных на эндотелиальных клетках, также приводит к расслаблению

сосудистой стенки — эффект, который присущ в основном P2Y-рецепторам. Установлено, что эндотелий-опосредованная дилатация в ответ на изменение гемодинамики (shear stress) была значительно менее выражена у мышей, нокаутных по гену P2X4-рецептора. У таких мышей было также повышено артериальное давление и существенно снижен синтез оксида азота (NO) [57].

У людей с мутацией в гене P2X4-рецептора (со значительным снижением функции этого ионного канала) наблюдалось повышенное пульсовое давление, что, возможно, связано с нарушением эндотелий-зависимой функции вазодилатации, опосредованной P2X4-рецептором [51].

Другие подтипы P2-рецепторов (P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2X1 и P2X6) также были найдены на эндотелиальных клетках, однако их влияние на тонус кровеносных сосудов существенно менее значимое, а иногда и противоречивое [17, 40, 43]. Любопытно, что эндотелиальные P2X1-рецепторы, которые принято считать чисто вазоконстриктивными, в брыжеечных сосудах крысы вызывают эндотелий-зависимое расслабление, которое не ингибируется блокатором NO-синтетазы [23]. Это свидетельствует о том, что эндотелиальные P2X1-рецепторы активирует иной механизм вазорелаксации, не зависящий от синтеза оксида азота (NO).

В дополнение к P2-рецептор-опосредованному расслаблению сосудов активация эндотелиальных и гладкомышечных аденозиновых A₂-рецепторов (подтипы A_{2A} и A_{2B}) также приводит к снижению тонуса кровеносных сосудов [55].

Важность эндотелия в целом и эндотелиальных P2-рецепторов в частности в процессе расслабления сосудистой стенки очевидна на примере повреждения эндотелиального слоя сосуда. В результате такого повреждения происходит активация тромбоцитов и лейкоцитов, которые устремляются к месту повреждения и прикрепляются к повреждённой стенке сосуда.

В активированном состоянии и тромбоциты, и лейкоциты выделяют АТФ, АДФ и УТФ. В норме эти нуклеотиды взаимодействовали бы с P2-рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток и вызывали вазодилатацию. Однако в условиях повреждения эндотелиального слоя происходит активация P2-рецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках, что приводит к сокращению сосуда — возникает локальный вазоспазм [17, 43].

Наличие и функциональная роль P2-рецепторов в кровеносных сосудах человека

P2-рецепторы в кровеносных сосудах человека изучены не так хорошо и детально по сравнению с кровеносными сосудами животных, что в основном связано с этическими ограничениями в изучении ткани человека. Говоря простым языком, не любой кровеносный сосуд человека можно получить (в жизнеспособном состоянии)

для проведения экспериментов. Несмотря на все эти сложности, накапливается значительное количество информации относительно наличия, активности и роли P2-рецепторов в сосудистой системе человека. Ниже приведены основные сосудистые бассейны, в которых было доказано наличие P2-рецепторов.

Коронарные артерии. Исследования человеческих коронарных артерий показали как наличие эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на введение АТФ [28], так и эндотелий-независимой вазодилатации в ответ на АТФ и УТФ (прямое действие на гладкомышечные клетки) [45]. Эндотелий-зависимые эффекты, вероятнее всего, опосредованы одним или несколькими подтипами P2Y-рецепторов (P2Y₁, P2Y₂ или P2Y₄) [60]. Фармакологические эксперименты также выявили сократительные ответы коронарных артерий в ответ на агонисты P2X1- и P2Y₂-подтипов рецепторов [33]. Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией было установлено наличие в коронарных артериях P2X1- и P2Y₂-подтипов рецепторов, а также P2Y₂, P2Y₄ и P2Y₆, но в значительно меньшей степени [33].

Сосуды кожи. Подкожные артерии человека расслабляются при активации P2Y-рецепторов и аденозиновых (A₁) рецепторов, а сократительные ответы этих сосудов опосредованы P2X-рецепторами [34]. Известно также, что агонисты P2-рецепторов способствуют высвобождению медиаторов воспаления из эндотелиальных клеток кожных сосудов малого размера [9]. Описаны и P2-рецептор-опосредованные изменения кожи при патологических состояниях. В частности, при хронической венозной недостаточности было показано снижение экспрессии P2X7- и повышение экспрессии P2Y₁-, P2Y₂- и P2X5-подтипов рецепторов в эпидермальных кератиноцитах [35].

Лёгочная артерия. По аналогии со многими другими сосудистыми бассейнами в лёгочной артерии человека было показано наличие эндотелий-зависимого расслабления в ответ на введение АТФ [20]. Исследование механизма реализации данного феномена показало, что изменения в гемодинамике (shear stress) стимулируют эндотелиальные клетки лёгочной артерии, которые в ответ выделяют АТФ. Это приводит к активации тока ионов кальция внутрь эндотелиальных клеток через P2X4-подтип рецепторов (ионный канал) [58].

Почечная артерия. Стимуляция симпатических нервных волокон вызывает содружественное высвобождение АТФ и норэпинефрина в почечных артериях человека, обеспечивая тем самым быстрый ответ сосуда на нервный стимул (как описано выше). При этом выделяющаяся АТФ действует на P2X-рецепторы [44]. В то же время экзогенное введение агониста P2X-рецепторов β,γ-метилден-АТФ вызывало достаточно слабые сократительные ответы почечных сосудов [56]. Активация P2Y-рецепторов приводит к расслаб-

лению тонуса почечной артерии [44].

Большая подкожная вена бедра. Симпатическая котрансмиссия норэпинефрина, АТФ и нейрпептида Y была установлена и в большой подкожной вене бедра человека [32]. Фармакологические эксперименты показали концентрационно-зависимые ответы большой подкожной вены на АТФ, УТФ и α,β -метилден-АТФ, которые были существенно более выражены в здоровых венах по сравнению с венами, поражёнными варикозной болезнью [3, 59]. Возможно, что обнаруженное снижение P2X₁-рецепторопосредованных сокращений и повышение экспрессии P2Y₁- и P2Y₂-подтипов рецепторов при варикозной болезни — часть патогенеза развития данного заболевания [36].

Артерия жёлчного пузыря. Артерия жёлчного пузыря служит хорошим представителем мышечных артерий среднего калибра. В этом сосуде было показано наличие концентрационно-зависимых сократительных ответов на агонист P2X-рецепторов α,β -метилден-АТФ, которые ингибировались неселективным антагонистом P2X-рецепторов PPADS (пиридоксаль-фосфат-6-азофенил-2',4'-дисульфоновая кислота) [1]. В иммуногистохимических исследованиях были выявлены P2X₁-, P2X₃-, P2Y₁- и P2Y₂-подтипы рецепторов в мышечном слое артерии, а подтип P2Y₁ также был экспрессирован на поверхности эндотелия [4].

P2-рецепторы кровеносных сосудов в качестве потенциальных мишеней терапевтического воздействия

Ввиду столь широкой распространённости P2-рецепторы представляют собой очень привлекательные мишени для создания новых эффективных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время в клинической практике уже широко применяют такие препараты, как клопидогрел, тиклопидин, кангрелор, тикагрелор, прасугрел, элиногрел и другие, являющиеся антагонистами P2Y₁₂-подтипа рецепторов [5, 8, 47, 52]. Эти препараты очень эффективны в качестве антиагрегантов и служат препаратами первого ряда для профилактики тромботических сердечно-сосудистых событий у больных стенокардией, а также после перенесённого инфаркта миокарда или инсульта.

В связи с широкой представленностью P2-рецепторов в мышечном и эндотелиальном слоях кровеносных сосудов человека, а также ввиду их активного участия в формировании тонуса сосудистой стенки можно предположить, что вазоактивные P2-рецепторы могут быть эффективными мишенями при лечении гипертонической болезни.

Известно, что симпатическая нервная система играет важную роль в развитии гипертонической болезни и сердечной недостаточности [39]. В свете этого именно P2X₁-подтип рецепторов, который в наибольшей

степени вовлечён в передачу симпатических импульсов при котрансмиссии норэпинефрина и АТФ, с наибольшей степенью вероятности может служить мишенью для создания антигипертензивных лекарственных препаратов [15, 17, 41, 43]. На сегодняшний день найдено и разработано три селективных антагониста P2X₁-подтипа рецепторов (NF023 [49], NF499 [27], Ro0437626 [26]), на основе которых возможно создание гипотензивных препаратов.

Другой P2-опосредованный механизм действия по снижению системного артериального давления может быть связан с воздействием на эндотелиальные P2Y- либо P2X₄-рецепторы путём разработки селективных агонистов этих рецепторов. Есть сведения о том, что инфузия АТФ-MgCl₂ у детей с лёгочной гипертензией — эффективный способ лечения этого заболевания, механизм действия которого предположительно связан с эндотелий-зависимой вазодилатацией [38].

Несмотря на привлекательность данных механизмов разработки потенциальных антигипертензивных лекарственных препаратов, действующих на P2X- и P2Y-рецепторы, существует ряд проблем, которые необходимо решить, прежде чем такие препараты могут быть разработаны.

Во-первых, хорошо известно, что P2X- и P2Y-рецепторы широко представлены не только в сердечно-сосудистой системе, но и во многих других органах и тканях человека. В связи с этим при разработке лекарственных препаратов важно соблюдать орган-специфичность их действия, чтобы, например, антагонисты P2X₁-рецепторов действовали только на рецепторы кровеносных сосудов и не влияли на эти рецепторы другой локализации (поскольку их действие может вызывать нежелательные побочные эффекты со стороны других органов и систем).

Во-вторых, при разработке лекарственных препаратов важно добиться полной селективности действия агонистов и антагонистов P2-рецепторов. Это важно, потому что неселективная активация или дезактивация P2-рецепторов может приводить к противоположным эффектам.

Хорошим примером такой неселективной активации является эндогенный универсальный агонист P2-рецепторов — АТФ. Действуя на гладкомышечные P2X-рецепторы, АТФ вызывает вазоконстрикцию, а одновременное действие на эндотелиальные P2Y-рецепторы (и некоторые подтипы P2X-рецепторов) вызывает вазодилатацию. В результате суммарным эффектом будет либо очень слабое сокращение, либо очень слабое расслабление сосуда — в зависимости от количественного преобладания гладкомышечных или эндотелиальных P2-рецепторов. Данный эффект АТФ подчёркивает важность создания высокоспецифичных препаратов, действие которых было бы направлено на определённый подтип рецепторов.

В заключение, в настоящее время не уга-

сает интерес исследователей к поиску новых эффективных лекарственных препаратов, способных регулировать тонус кровеносных сосудов посредством воздействия на P2-рецепторы. Большое разнообразие подтипов P2-рецепторов в сердечно-сосудистой системе человека свидетельствует о хороших перспективах этого направления создания новых лекарств. Однако многообразие эффектов, опосредуемых различными P2-рецепторами, и часто разнонаправленный эффект их стимуляции одним и тем же агонистом являются серьезными вызовами исследователям, занятым в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганшин А.У., Зиганшин Б.А., Гиниятова Л.Р., Джорджика Р.К. Влияние PPADS на P2X-рецептор-опосредованные ответы кровеносных сосудов человека. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2004; 137 (3): 321–324. [Ziganshin A.U., Ziganshin B.A., Giniyatova L.R., Dzhordzhikiya R.K. Effect of PPADS on P2X receptor-mediated responses of human blood vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004; 137 (3): 321–324. (In Russ.)]
2. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. *P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 136 с. [Ziganshin A.U., Ziganshina L.E. *P2-Receptors: Promising Target for Future Drugs*. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 136 p. (In Russ.)]
3. Зиганшин А.У., Хазиахметов Д.Ф., Зиганшина Л.Е. и др. Сократительная активность большой подкожной вены бедра человека, опосредованная P2-рецепторами. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2003; 135 (1): 29–32. [Ziganshin A.U., Khaziakhmetov D.F., Ziganshina L.E. et al. Contractile activity of human greater saphenous vein mediated by P2-receptors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003; 135 (1): 29–32. (In Russ.)]
4. Зиганшин Б.А., Славин Д.А., Хазиахметов Д.Ф. и др. Исследование наличия и локализации P2-рецепторов в кровеносных сосудах человека. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (3): 368–376. [Ziganshin B.A., Slavin D.A., Khaziakhmetov D.F. et al. Evaluation of the presence and localization of P2 receptors in human blood vessels. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96 (3): 368–376. (In Russ.)]
5. Ahmad S., Storey R.F. Development and clinical use of prasugrel and ticagrelor. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18: 5240–5260.
6. Alexander S.P., Davenport A.P., Kelly E. et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172: 5744–5869.
7. Alexander S.P., Peters J.A., Kelly E. et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Ligand-gated ion channels. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172: 5870–5903.
8. Angiolillo D.J., Ferreira J.L. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010; 63: 60–76.
9. Bender A., Zapolanski T., Watkins S. et al. Tetracycline suppresses ATP gamma S-induced CXCL8 and CXCL1 production by the human dermal microvascular endothelial cell-1 (HMEC-1) cell line and primary human dermal microvascular endothelial cells. *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 752–760.
10. Boarder M.R., Hourani S.M. The regulation of vascular function by P2 receptors: multiple sites and multiple receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998; 19: 99–107.
11. Bohmann C., von Kugelgen I., Rump L.C. P2-receptor modulation of noradrenergic neurotransmission in rat kidney. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 1255–1262.
12. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.* 1972; 24: 509–581.
13. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience*. 1976; 1: 239–248.
14. Burnstock G. Noradrenaline and ATP as cotransmitters in sympathetic nerves. *Neurochem. Int.* 1990; 17: 357–368.
15. Burnstock G. Purinergic regulation of vascular tone and remodelling. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 2009; 29: 63–72.
16. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays*. 2012; 34: 218–225.
17. Burnstock G., Ralevic V. Purinergic signaling and blood vessels in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2014; 66: 102–192.
18. Burnstock G., Verkhratsky A. Evolutionary origins of the purinergic signalling system. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2009; 195: 415–447.
19. Conley P.B., Delaney S.M. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y₁₂ receptor in thrombosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2003; 10: 333–338.
20. Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C. et al. Acetylcholine and adenosine diphosphate cause endothelium-dependent relaxation of isolated human pulmonary arteries. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 633–638.
21. Fukui D., Yang X.P., Chiba S. Neurogenic double-peaked vasoconstriction of human gastroepiploic artery is mediated by both alpha₁- and alpha₂-adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 144: 737–742.
22. Gitterman D.P., Evans R.J. Nerve evoked P2X receptor contractions of rat mesenteric arteries; dependence on vessel size and lack of role of L-type calcium channels and calcium induced calcium release. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1201–1208.
23. Harrington L.S., Mitchell J.A. Novel role for P2X receptor activation in endothelium-dependent vasodilation. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 143: 611–617.
24. Illes P., Jackisch R., Regenold J.T. Presynaptic P1-purinergic receptors in jejunal branches of the rabbit mesenteric artery and their possible function. *J. Physiol.* 1988; 397: 13–29.
25. Jackson E.K., Cheng D., Mi Z. et al. Role of A₁ receptors in renal sympathetic neurotransmission in the mouse kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012; 303: F1000–5.
26. Jaime-Figueroa S., Greenhouse R., Padilla F. et al. Discovery and synthesis of a novel and selective drug-like P2X(1) antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005; 15: 3292–3295.
27. Kassack M.U., Braun K., Ganso M. et al. Structure-activity relationships of analogues of NF449 confirm NF449 as the most potent and selective known P2X1 receptor antagonist. *Eur. J. Med. Chem.* 2004; 39: 345–357.
28. Kato M., Shiode N., Teragawa H. et al. Adenosine 5'-triphosphate induced dilation of human coronary microvessels *in vivo*. *Intern. Med.* 1999; 38: 324–329.
29. Kelm M., Feelisch M., Deussen A. et al. Release of endothelium derived nitric oxide in relation to pressure and flow. *Cardiovasc. Res.* 1991; 25: 831–836.
30. Kennedy C. ATP as a cotransmitter in the autonomic nervous system. *Auton. Neurosci.* 2015; 191: 2–15.
31. Lewis C.J., Evans R.J. P2X receptor immunoreactivity in different arteries from the femoral, pulmonary, cerebral, coronary and renal circulations. *J. Vasc. Res.* 2001; 38: 332–340.
32. Loesch A., Dashwood M.R. On the sympathetic innervation of the human greater saphenous vein: relevance

to clinical practice. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7: 58–67.

33. Malmisjo M., Hou M., Harden T.K. et al. Characterization of contractile P2 receptors in human coronary arteries by use of the stable pyrimidines uridine 5'-O-thiodiphosphate and uridine 5'-O-3-thiotriphosphate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 755–760.

34. Martin G.N., Thom S.A., Sever P.S. The effects of adenosine triphosphate (ATP) and related purines on human isolated subcutaneous and omental resistance arteries. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 102: 645–650.

35. Metcalfe M.J., Baker D.M., Burnstock G. Purinoceptor expression on keratinocytes reflects their function on the epidermis during chronic venous insufficiency. *Arch. Dermatol. Res.* 2006; 298: 301–307.

36. Metcalfe M.J., Baker D.M., Turmaine M. et al. Alterations in purinoceptor expression in human long saphenous vein during varicose disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 33: 239–250.

37. Motte S., Communi D., Piroton S. et al. Involvement of multiple receptors in the actions of extracellular ATP: the example of vascular endothelial cells. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1995; 27: 1–7.

38. Nalos M., Asfar P., Ichai C. et al. Adenosine triphosphate-magnesium chloride: relevance for intensive care. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 10–18.

39. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1058–1066.

40. Ralevic V. Purines as neurotransmitters and neuromodulators in blood vessels. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7: 3–14.

41. Ralevic V. P2X receptors in the cardiovascular system and their potential as therapeutic targets in disease. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22: 851–865.

42. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 413–492.

43. Ralevic V., Dunn W.R. Purinergic transmission in blood vessels. *Auton. Neurosci.* 2015; 191: 48–66.

44. Rump L.C., Bohmann C., Schwertfeger E. et al. Extracellular ATP in the human kidney: mode of release and vascular effects. *J. Auton. Pharmacol.* 1996; 16: 371–375.

45. Saetrum Opgaard O., Edvinsson L. Mechanical properties and effects of sympathetic co-transmitters on human coronary arteries and veins. *Basic Res. Cardiol.* 1997; 92: 168–180.

46. Saiag B., Bodin P., Shacoori V. et al. Uptake and Flow-induced Release of Uridine Nucleotides from Isolated

Vascular Endothelial Cells. *Endothelium.* 1995; 2: 279–285.

47. Sarafoff N., Byrne R.A., Sibbing D. Clinical use of clopidogrel. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18: 5224–5239.

48. Sneddon P., Burnstock G. ATP as a co-transmitter in rat tail artery. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 106: 149–152.

49. Soto F., Lambrecht G., Nickel P. et al. Antagonistic properties of the suramin analogue NF023 at heterologously expressed P2X receptors. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 141–149.

50. Stephens N., Bund S.J., Faragher E.B. et al. Neurotransmission in human resistance arteries: contribution of alpha₁- and alpha₂-adrenoceptors but not P2-purinoceptors. *J. Vasc. Res.* 1992; 29: 347–352.

51. Stokes L., Scurrah K., Ellis J.A. et al. A loss-of-function polymorphism in the human P2X4 receptor is associated with increased pulse pressure. *Hypertension.* 2011; 58: 1086–1092.

52. Storey R.F. The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets.* 2001; 12: 197–209.

53. Strata P., Harvey R. Dale's principle. *Brain Res. Bull.* 1999; 50: 349–350.

54. Su C., Bevan J.A., Burnstock G. [3H]adenosine triphosphate: release during stimulation of enteric nerves. *Science.* 1971; 173: 336–338.

55. Tabrizchi R., Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacol. Ther.* 2001; 91: 133–147.

56. Von Kugelgen I., Krumme B., Schaible U. et al. Vasoconstrictor responses to the P2X-purinoceptor agonist beta, gamma-methylene-L-ATP in human cutaneous and renal blood vessels. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 116: 1932–1936.

57. Yamamoto K., Sokabe T., Matsumoto T. et al. Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nat. Med.* 2006; 12: 133–137.

58. Yamamoto K., Sokabe T., Ohura N. et al. Endogenously released ATP mediates shear stress-induced Ca²⁺ influx into pulmonary artery endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H793–803.

59. Ziganshin A.U., Khaziakhmetov D.F., Ziganshina L.E. et al. Varicose disease affects the P2 receptor-mediated responses of human greater saphenous vein. *Vascul. Pharmacol.* 2004; 42: 17–21.

60. Zunkler B.J., Grafe M., Henning B. et al. Effects of P2 purinoceptor agonists on membrane potential and intracellular Ca²⁺ of human cardiac endothelial cells. *Pharmacol. Toxicol.* 1999; 85: 7–15.

УДК 616.12-008.46: 616.12-008.318: 616.233-002: 612.172.4: 616.124.3-007.61

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Виолетта Маратовна Газизянова*, Ольга Васильевна Булашова,
Елена Владимировна Хазова, Алсу Анваровна Насыбуллина, Мария Игоревна Малкова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 28.05.2015, поступила после доработки 11.01.2016; принята в печать 12.01.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-421

Вопросы коморбидности заболеваний волнуют многих исследователей, в последние десятилетия предпринимаются попытки разобраться в иерархии причинно-следственных взаимосвязей болезней. Интегративный подход к оценке состояния пациента, у которого по мере старения увеличивается индекс коморбидности, имеет большое практическое значение, так как позволяет врачу выбрать оптимальную тактику медикаментозной терапии и объективно оценить риск наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий. По уровню смертности