

ЛЕКЦИИ

15 Февраля исполняется 70 лет заведующему кафедрой биохимии Иркутского медицинского университета профессору Владимиру Ильичу Кулинскому. С отличием окончив в 1955 лечебный факультет Харьковского медицинского института и защитив в 1971 докторскую диссертацию, В.И.Кулинский связал свою судьбу с медицинскими Вузами России, возглавляя с 1971 по 1989 гг кафедру биохимии Красноярского медицинского института, а с 1989 - кафедру биохимии Иркутского медицинского университета. За эти годы им, по существу, создана своя научная школа, "среди выпускников" которой более 40 кандидатов и докторов наук.

В.И.Кулинский автор 422 научных публикаций, в основном посвященных различным аспектам обмена и регуляторной роли биогенных аминов.

В предлагаемой читателям журнала "Вопросы медицинской химии" лекции В.И.Кулинский концептуально обобщил современные представления о биомедицинской роли катехоламинов в норме и при патологических состояниях.

УДК 577.174.5:612.89:615.212.2

© Коллектив авторов

*Памяти любимого учителя
Арона Михайловича Утевского,
коллеги и друга
Александра Мироновича Бару*

КАТЕХОЛАМИНЫ: БИОХИМИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА

В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко

Кафедры биохимии и бионеорганической и биоорганической химии
Иркутского медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного
восстания, 1. Эл. почта: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Катехоламины (КА)* реализуют активность определенных нейронов головного мозга, симпатико-адреналовой системы и периферических клеток, продуцирующих дофамин. КА действуют на все клетки организма и обладают плеiotропными и дуалистическими эффектами, контролируют метаболизм, матричные синтезы, цитологические, физиологические и психологические процессы. За последние 10-15 лет комплексное применение обычных и молекулярно-биологических методов привело к важным достижениям. Открыты клеточные транспортеры и 10 индивидуальных рецепторов, установлены основные механизмы передачи сигналов КА в ядро и митохондрии, регуляция экспрессии генов, гиперплазии, гипертрофии, биологического окисления. Доказано, что дофамин - не только один из важнейших нейротрансмиттеров головного мозга, но и ауто- и паракринный гормон. КА участвуют в патогенезе многих болезней и в защите организма. КА и связанные с ними вещества - эффективные и широко применяемые лекарства.

Ключевые слова: катехоламины, метаболизм, рецепторы, функции, болезни.

Катехоламины (КА) - это семья из трех членов: дофамина (ДА), норадреналина (НА) и адреналина (А). Они выполняют функции нейротрансмиттеров, дистантных и локальных гормонов [1,2]. Мы применяем термин "гормоны" как общий для КА в соответствии с

*Принятые сокращения: А - адреналин (эпинефрин), АР - адренорецепторы (адреноцепторы), ДА - дофамин (допамин), ДОФА (допа) - дигидроксифенилаланин, КА - катехоламины, КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза, МАО - моноаминоксидаза, НА - норадреналин (норэпинефрин), ПК - протеинкиназа, СТС - сигнал-трансдукторная система, ТТ - тирозингидроксилаза, D - дофаминовые рецепторы, G-белки - ГТФ-активируемые белки.

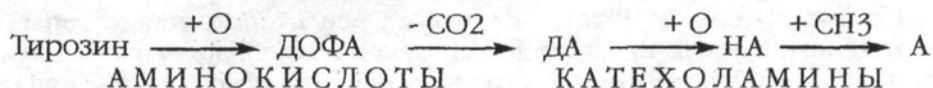
предложенным нами в 1992 г. определением гормонов как межклеточных регуляторов рецепторного действия [3-5], которое уже используется [6].

Прогресс в исследовании КА определяется комплексным применением биохимических, молекулярно-биологических, фармакологических, физиологических, цитологических методов. В лекции изложены наиболее общие вопросы и наиболее важные достижения конца XX века. За рамками оставлены известные морфологические и физиологические факты и реакции. Так как клиническая биохимия - это не только, а для КА - не столько диагностика, сколько основа патогенеза и терапии, в клинических аспектах основное внимание уделено двум последним разделам. Лекция предназначена как экспериментаторам, так и клиницистам.

В 2001 г. можно отметить ряд юбилеев: 190 лет описания мозгового вещества надпочечников, 100 лет выделения из него А, 80 лет выявления роли А-подобного вещества как симпатического медиатора, 50 лет доказательства его идентичности с НА, 15 лет клонирования $\beta 2$ -АР - первого G-белок-зависимого рецептора. Исследования по КА привели к открытиям, удостоенным 6 Нобелевских премий: О. Леви и Г.Х. Дейл (1936), У. фон Эйлер и Дж. Аксельрод (1970), Э.У. Сазерленд (1971), Э.Фишер и Э. Кребс (1992), А. Гилман и М. Родбелл (1994), А. Карлссон и П. Грингард (2000). Основоположником биохимии КА в нашей стране в 30-ые годы был А.М. Утевский [7], в 60-ые в нее активно вошли А.М. Бару, Т.Д. Большакова, В.З. Горкин, В.И. Кулинский, Б.Н. Манухин, Э.Ш. Матлина, В.В. Меньшиков, К.С. Раевский. Интерес к КА в мире все время растет: в 1965-70 гг. за 1 год публиковалось в среднем 120 обзоров, 1971-1980 - 274, 1981-90 - 342, в 1991-95 - 391, 1996-99 - 420, 2000 - 545; в России в 1965-70 - 6, 1971-85 гг. - 17, 1986-90 - 9, 1991-99 - 3, 2000 - 8 (данные PubMed).

1. МЕТАБОЛИЗМ [1,2,8,9]

Синтез КА состоит из 2-4 последовательных реакций: 1) гидроксирование фенильного кольца, 2) декарбоксилирование, 3) гидроксирование боковой цепи, 4) N-метилирование.



Первый фермент - тирозингидроксилаза (ТГ) образует ДОФА, используя тетрагидробиоптерин (для его восстановления нужен НАДФН) и Fe^{2+} как кофакторы. ТГ содержится и в растворимой форме, и в субклеточных частицах и лимитирует скорость синтеза. КА ингибируют этот фермент. Цитозольная декарбоксилаза ароматических аминокислот (ДОФА-декарбоксилаза) с коферментом пиридоксальфосфатом превращает ДОФА в первый КА - ДА. ДА- β -гидроксилаза переводит ДА в НА в секреторных везикулах, используя аскорбат как электронный донор и Cu^{2+} в активном центре. Нокаут генов обеих гидроксилаз вызывает гибель эмбрионов [10]. Цитозольная фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза превращает НА в А в результате переноса CH_3 от S-аденозилметионина на азот НА. В период раннего эмбриогенеза этот фермент отсутствует. Высокие концентрации кортизола, поступающего в мозговое вещество по внутринадпочечниковой портальной системе, индуцируют этот фермент, способствуют дифференциации норадреналиновых клеток в адреналиновые, накоплению и секреции А. Синтез в разных органах

останавливается на различных КА: ДА или НА в головном мозге, НА в симпатических пост-ганглионарных нейронах, А и НА (или только А) в мозговом веществе. Кроме того, ДА синтезируется в почках и особенно в желудочно-кишечном тракте [11].

КА быстро **метаболизируются КОМТ и МАО**. Первая - цитозольный фермент, использующий S-аденозилметионин и Mg^{2+} , его активность максимальна в печени. МАО с простетической группой ФАД локализована во внешней мембране митохондрий, ее наивысшая активность - в печени, почках и кишечнике. Есть два изофермента МАО: МАО А, дезаминирующая НА, А и серотонин (5-гидрокситриптамин) и МАО В, обе метаболизируют ДА. Нокаут гена МАО А у экспериментальных животных приводит к накоплению НА, ДА и серотонина и развитию агрессивного поведения со склонностью к убийству, подобные изменения обнаружены и при делеции гена у человека [12]. КОМТ из внеклеточного А образует метанефрин, из НА - норметанефрин; внутриклеточные КА переводятся МАО в альдегиды; конечные метаболиты возникают в результате работы обоих ферментов в любой последовательности - гомованилиновая кислота из ДА и ванилил-миндальная из НА и А. Особая **сульфотрансфераза** метаболизирует ДА в сульфатные конъюгаты, поступающие в кровь, - вклад желудочно-кишечного тракта - 75% [11]. Таким образом, обмен КА требует 4 витаминов (РР, В₆, С, В₂) и 3 катионов.

2. ХРАНЕНИЕ, ОСВОБОЖДЕНИЕ И ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ [1,2,8,9,13,14]

КА **запасаются и хранятся** (депонируются) в везикулах в КАергических нейронах головного мозга, симпатических постганглионарных окончаниях и мозговом веществе надпочечников. НА синтезируется в везикулах, все три КА - как синтезированные в этой клетке, так и проникшие в нее путем обратного захвата - поступают в них в обмен на ионы H^+ (протоны аккумулируются в везикулах специальной H^+ -АТФазой) и хранятся в очень высоких концентрациях (в хромаффинных клетках - до 500 мМ) в комплексе с АТФ (4:1). Острый стресс и нервные импульсы увеличивают синтез КА, вызывая зависимость от цАМФ и ПК А активацию ТГ; продолжительная стимуляция индуцирует все ферменты, кроме ДОФА-декарбоксилазы [15]. КА освобождаются из везикул путем экзоцитоза в результате вызванного нервным импульсом входа ионов Ca^{2+} в клетку, но возможно и обращение обратного захвата [16].

Из хромаффинных клеток А (или А и НА) секретируются прямо в плазму крови, ДА и НА из нейронов освобождаются в синапс. Только после этого они становятся активными. Последующая **судьба КА** может быть различной (рис. 1): 1) связывание с D- и АР клетки-мишени, 2) связывание с ауторецепторами пресинаптических нейронов, 3) энзиматический метаболизм, 4) обратный захват из синапса пресинаптическими нейронами (но не хромаффинными клетками), 5) диффузия в плазму крови. D₂-подобные рецепторы ингибируют освобождение ДА и НА, последнее снижается α_2 и стимулируется β -АР. Эти отрицательные обратные связи - важный механизм предупреждения гиперстимуляции.

Обратный захват КА состоит из двух Na^+ -зависимых процессов, оба осуществляются с белками с 12 трансмембранными сегментами. Вначале специфические транспортеры ДА (ДАТ) и НА, обладающие высоким сродством к ДА и НА, за счет АТФ осуществляют их активный транспорт через плазматическую мембрану КАергического нейрона. В головном мозге существует обратная зависимость между внеклеточной концентрацией КА

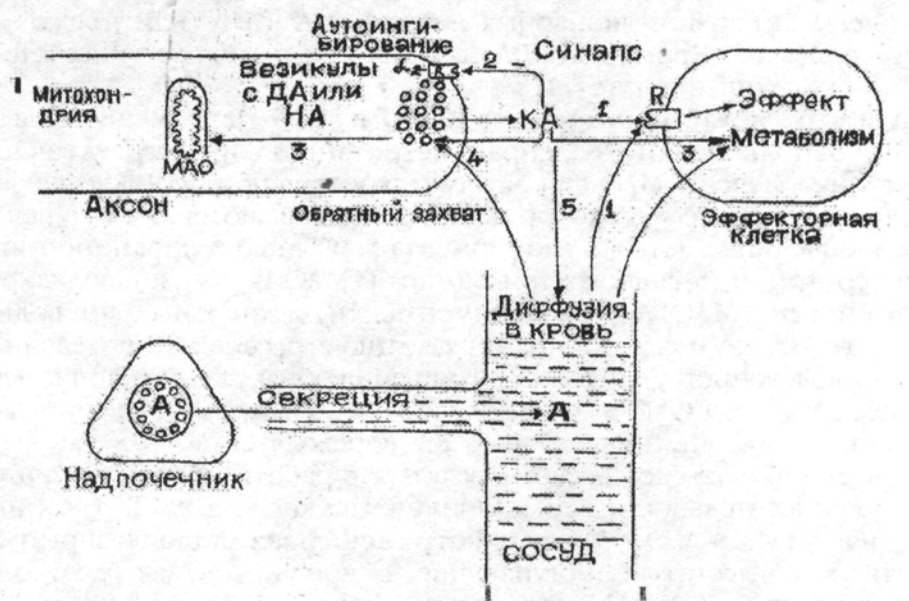


Рисунок 1.

Основные процессы в синапсе. 1 - связывание с рецептором (R) постсинаптической клетки, 2 - связывание с α_2 -ауторецептором пресинаптической клетки, 3 - метаболизм, 4 - обратный захват (депонирование), 5 - диффузия в кровь.

и активностью дофаминового транспортера (ДАТ) и транспортера НА. Процесс ингибируется кокаином и многими антидепрессантами. Нокаут генов транспортеров сильно увеличивает количество КА в синапсе. Плацента тоже экспрессирует транспортер НА, что способствует высокой внутриматочной концентрации НА [17]. Второй процесс - перенос КА в везикулы неселективным моноаминовым везикулярным транспортером. Его ингибирование резерпином истощает моноамины. Нулевая мутация гена вызывает гибель мышат вскоре после родов. Захват НА наиболее выражен в сердце. И обратный захват, и метаболизм важны для прекращения действия КА, но первый процесс сохраняет КА для повторного использования. Оба процесса ведут к быстрой **элиминации КА** из плазмы крови с $T_{0,5} < 1$ мин. у животных и 1-2 мин у человека. Только небольшая часть КА ($< 1\%$) экскретируется с мочой.

Циркулирующие ДА и НА функционируют как дистантные гормоны: они влияют на удаленные клетки и органы в такой же мере, как А; например, НА из сердца может действовать на селезенку или кишку. **Гематоэнцефалический барьер** частично проницаем в гипоталамусе, гипофизе, эпифизе и *area postrema*, и циркулирующие КА могут ограниченно влиять на эти зоны. Но КА почти не проникают в большинство отделов мозга. Поэтому нейроны головного мозга для себя сами синтезируют КА.

Нормальные концентрации в плазме равны 0,1-0,6 нМ для А, 1-4 нМ для НА и $< 0,5$ -0,9 нМ для ДА. **Суточная экскреция** свободных А и НА -

50-80 и 80-500 нмоль, общего ДА - 400-2600 нмоль (количество ДА сульфата намного больше, чем свободного [11]), метанефрин и норметанефрин (суммы свободных и конъюгатов) - 0,4-1,5 и 0,5-1,9 мкмоль, ванилилминдальная и гомованилиновая кислоты - 11-38 и 8-48 мкмоль [8,18,19]. Всего за сутки экскретируется 20-93 мкмоль (3,7-18 мг) КА и их метаболитов.

КА в плазме и КА и их метаболиты в моче широко определяют в клинике. НА - ценный показатель активности симпатической нервной системы, А - активности мозгового вещества надпочечников; кислотные метаболиты - показатели общего синтеза и метаболизма НА+А (ванилилминдальная) и ДА (гомованилиновая) [20]. **В тканях** важно исследовать не столько общую, сколько внеклеточную концентрацию КА. Именно она позволяет оценить их освобождение и потенциальную активность.

Мнение о стандартности и одинаковости реакций КА ошибочно. Изменения НА и А совсем не обязательно синхронны и параллельны. В эксперименте и клинике нередко развивается гормонально-медиаторная диссоциация - преимущественные и/или даже противоположные сдвиги этих гормонов [21].

3. РЕЦЕПТОРЫ И СИГНАЛ-ТРАНСДУКТОРНЫЕ СИСТЕМЫ [1,22,23]

Рецептор - это белковая молекула, специфически связывающая гормон, что в конечном счете приводит к специфическому ответу. Чтобы установить функции и биологическое значение рецепторов, используют как фармакологические методы - селективные лиганды, то есть агонисты и антагонисты (блокаторы), так и молекулярно-биологические: сверхэкспрессия в результате трансгеноза, нокаут генов, антисмысловые олигонуклеотиды или РНК. Локализацию и количество рецепторов определяют по связыванию меченых лигандов, выявлением рецепторных белков и мРНК и прямой визуализацией *in vivo* эмиссионной томографией (РЕТ и SРЕСТ), - ее используют и в клинике.

Рецепторы КА (кроме внутриклеточных α_2 C-АР) локализованы в плазматической мембране и принадлежат к семье **зависимых от G-белков метаболитных рецепторов**, обладающих 7 трансмембранными сегментами (рис. 2). **Реакция на гормон** зависит от концентрации гормон-рецепторных комплексов, на которую влияет количество и гормона, и рецепторов: $H + R \rightleftharpoons [HR] \rightarrow \text{эффект}$. При длительном действии КА возникает десенситизация - снижение реакции. Вначале это происходит из-за фосфорилирования рецепторов специфичной к ним ПК, напр., ПК b-АР, и ПК А (рис. 2А) или С, затем - из-за секвестрации и деградации рецепторов и снижения их экспрессии [1,10,23].

Как все нейротрансмиттеры и большинство гормонов, КА реализуют свои эффекты без проникновения в клетку, - в нее проникает не гормон, а его сигнал. Эти сигналы реализуются **СТС**, которые воспринимают, передают, усиливают и трансформируют гормональный сигнал. Эта информация более важна, чем свойства и метаболизм гормона, так как на первом плане для любого гормона - его действие на клетку. Наиболее важные СТС показаны на рис. 3.

Эффекты КА реализуются за время от секунд до часов. Сейчас принято относить к медиаторам те нейротрансмиттеры, которые открывают быстрые ионные каналы и реализуют свое действие за время нервного импульса - 1-2 мсек. Поэтому точнее считать КА не нейромедиаторами, а нейромодуляторами. Синтезированы лиганды всех D и АР.

ДА действует через **D-рецепторы**, подразделяемые на 2 типа: D₁ и D₂-подобные [24-26]. Первый включает **D₁ и D₅-подтипы**, сопряженные с СТС: G_s-белок → аденилилциклаза → цАМФ → ПК А → фосфорилирование белков. D₁-подобные рецепторы чаще локализованы постсинаптически. **D₂-подобные рецепторы** включают D₂, D₃ и D₄-подтипы, сопряженные с G_{i/o}-белками. Они ингибируют аденилилциклазу, фосфолипазу С и потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы и активируют K⁺-каналы. Эти рецепторы локализованы как пре- (ингибирующие ауторецепторы), так и постсинаптически. Наиболее распространены D₁ и D₂-подтипы. Недавно обнаружен новый молекулярный механизм - внутримембранное взаимное ингибирование аденозиновых А и D-рецепторов в гетеродимерах A_{2A}/D₂ и A₁/D₁.

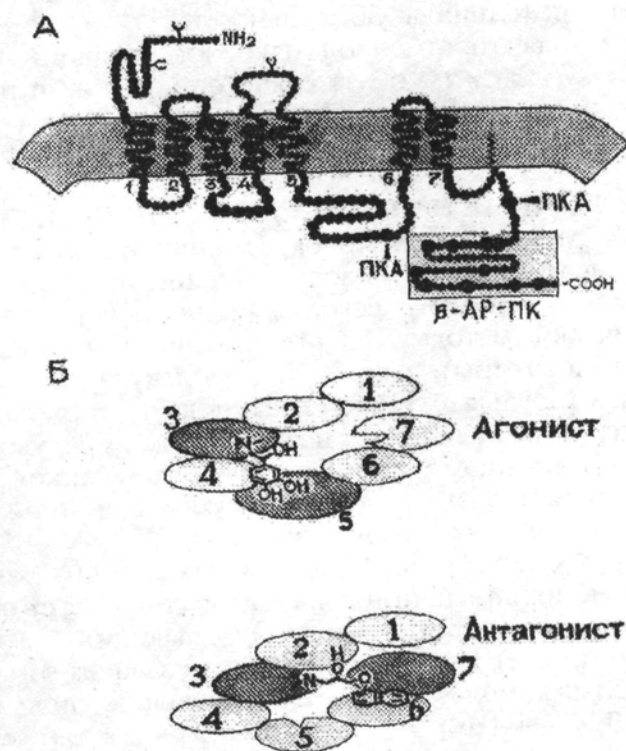


Рисунок 2.

Модель β2-адренорецептора человека [10].

Числа обозначают 7 гидрофобных трансмембранных сегментов. А - продольный срез плазматической мембраны. Отмечены участки фосфорилирования ПК А и ПК β-АР. Б - поперечный срез в плане мембраны. Показано положение связанных лигандов.

Как НА, так и А действуют через рецепторы, называемые **АР** [23,27,28]. Сейчас различают 3 типа АР: α₁, α₂ и β, каждый из которых подразделяют на

3 подтипа. α_1 -АР, сопряженные с $G_{q/11}$ -белками, стимулируют фосфорилирование фосфатидилинозита \rightarrow активацию фосфолипазы C \rightarrow образование диацилглицерида и инозитолтрифосфата \rightarrow активацию ПК C и накопление ионов Ca^{2+} в гиалоплазме (они поступают из ретикулума и внеклеточной жидкости) \rightarrow активацию некоторых белков комплексом кальмодулин- Ca^{2+} и кальмодулиновой ПК \rightarrow фосфорилирование белков обеими ПК. α_2 -АР, сопряженные с $G_{i/o}$ -белками, ингибируют аденилилциклазу и потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы и активируют K^+ -каналы. Эти АР - чаще пресинаптические ингибирующие ауторецепторы, предупреждающие освобождение в синапс избытка НА. Все 3 подтипа β -АР обычно сопряжены с G_s -белками и системой цАМФ - ПК А. ПК А активирует потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы [29]. β_3 -АР сердца сопряжены с G_i -белком и ингибируют систему цАМФ-ПК А.

Очевидна **аналогичность СТС**, реализующих, во-первых, эффекты стимуляции D1-подобных рецепторов и β -АР и, во-вторых, D2-подобных рецепторов и α_2 -АР. Кроме того, D1, β и α_2 -АР лишены интронов (как гены гистонов и интерферонов), в то время как интроны есть в генах D2-подобных рецепторов и α_1 -АР [25,26,28], как и в большинстве G-белок-зависимых рецепторов и других белков. Описаны молекулярные варианты D2-D4-рецепторов.

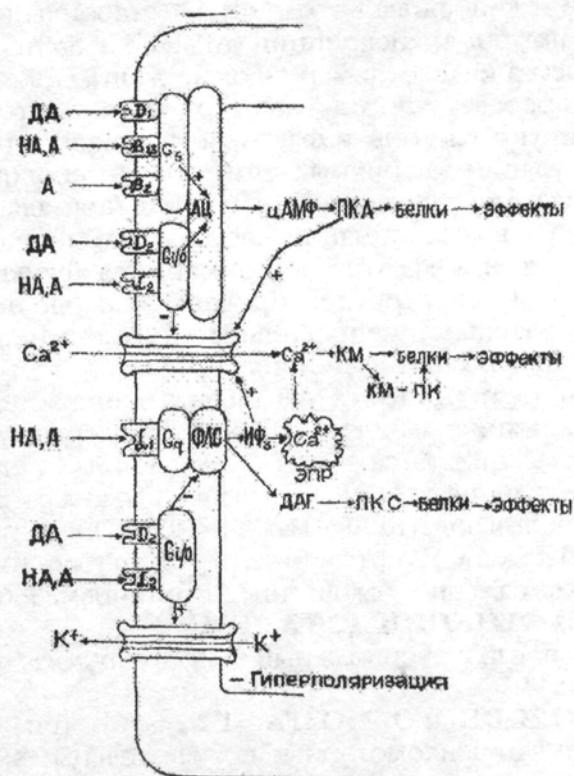


Рисунок 3.

Основные катехоламиновые сигнал-трансдукторные системы.
Обозначения: АЦ - аденилилциклаза, КМ - кальмодулин, КМ-ПК - кальмодулиновая ПК, ФЛС - фосфолипаза С, ИФз - инозитолтрисфосфат, ДАГ - диацилглицерид; остальные приведены в списке принятых сокращений.

В последнее время сформулировано понятие об **обратных агонистах рецепторов**. Они изменяют конформацию рецепторов и даже при отсутствии агонистов дают противоположные им эффекты, в то время как антагонисты только предупреждают действие агонистов. Некоторые антагонисты D₁, D₂, β_2 и α_2 -АР проявляют свойства обратных агонистов [26,30,31].

Описанные СТС реализуют цитозольные эффекты КА, определяющие в основном быстрые сдвиги метаболизма и функций. Регуляция КА функций митохондрий тоже реализуется Ca^{2+} и цАМФ, но с отличиями конкретных механизмов [32,33]. Наиболее сложны **системы передачи сигналов КА в ядро** [34,35]. В ядро (рис. 4) проникают каталитические субъединицы ПК А и комплекс Ca^{2+} -кальмодулин, последний активирует ядерную кальмодулиновую ПК. Эти две ПК фосфорилируют и активируют CREB - ядерный транскрипционный фактор, связывающий CRE (цАМФ-реактивный элемент). CRE - это палиндромная последовательность нуклеотидов TGACGTCA в промоторе ряда генов. КА вызывают активацию и транслокацию в ядро и других ПК: через α_1 -АР - ПК С, через α_1 и β_1 - терминальных ПК каскада MAPK (митоген-активируемой ПК) [29]. Активный CREB соединяется с СБР (CREB-связывающим белком) - интегрирующим коактиватором, передающим в ядре сигналы как вне-, так и внутриклеточных факторов: белково-пептидных (включая факторы роста клеток и цитокины) и липофильных гормонов (стероиды и др.), нервных импульсов и ряда факторов транскрипции (AP-1, STAT, SMAD, NF-kB, p53). В действие КА включается и AP-1 (димер c-Fos и c-Jun). СБР и родственные ему белок p300 непосредственно активируют машину транскрипции и, кроме того, ацетилируют гистоны и факторы транскрипции. В результате КА участвуют в регуляции матричных синтезов и основных клеточных процессов, определяемых ядром: памяти и обучения, адаптации, роста, деления, миграции и дифференциации клеток, клеточного стресса. Ясна огромная важность этих эффектов, например, для функционирования нейронов, адаптации и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, неправильны старые мнения о КА как гормонах только краткосрочного действия.

Количество и реактивность АР сильно изменяется при разных функциональных состояниях и болезнях. Так, β_1 -АР в сердце увеличиваются йодтиронинами и снижаются при сердечной недостаточности; глюкокортикоиды увеличивают АР в разных тканях; перед родами увеличиваются α_1 и уменьшаются β_2 -АР в матке [9,19,29]. При вирусном гепатите снижается количество всех типов АР, что объясняет отсутствие симпатикогенных реакций, несмотря на выраженное накопление А в организме [36].

4. ЭФФЕКТЫ И ФУНКЦИИ ДОФАМИНА

ДА - самостоятельный и очень важный нейротрансмиттер, дистантный и локальный гормон.

ДОФАМИН ГОЛОВНОГО МОЗГА [1,2,24-26]. Три ДАергические системы мозга выполняют психомоторные, познавательные, эмоциональные и нейроэндокринные функции [37-39]. Основные рецепторы - D₁, D₂ расположены в переднем и среднем мозге и гипоталамусе.

Нигростриальный путь (рис. 5) происходит из черного вещества среднего мозга и иннервирует стриатум. Он стимулирует моторную активность, спонтанные и координированные движения и стереотипное поведение. ДА противодействует стимулирующим эффектам глутамата и

ацетилхолина. Эти эффекты ДА реализуются через D₁- и D₂-рецепторы, их особенно много в стриатуме. Нокаут D₂-рецепторов и агонисты D₃-рецепторов угнетают локомоцию [40,41].

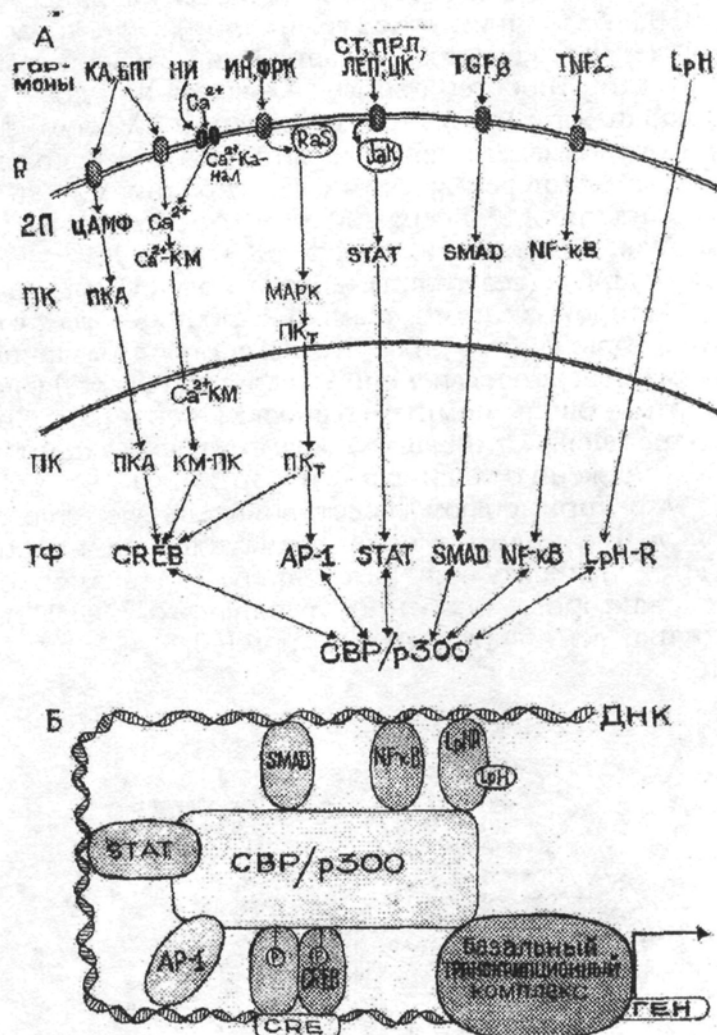


Рисунок 4

Передача сигнала катехоламинов в ядро (по [2] с добавлениями).

А - сигнал-трансдукторные системы в гиалоплазме и ядре (упрощенно). Гормоны: БПГ - белково-пептидные, НИ - нервный импульс, ИН - инсулин, ФРК - факторы роста клеток, СТ - соматотропин, ПРЛ - пролактин, ЛЕП - лептин, ЦК - цитокины, TGF - трансформирующий фактор роста, TNF - туморнекротизирующий фактор, LpH - липофильные гормоны; R - рецепторы; Ras - малый G-белок; 2П - вторые посредники; ПК: Jak - ПК, ассоциированная с рецепторами ЦК и гормонов, ПКТ - терминальные ПК МАРК-пути; ТФ - транскрипционные факторы: LpH-R - комплекс липофильного гормона с рецептором в ядре; AP-1, STAT, SMAD, NF-κB - другие ТФ.

Показано взаимодействие CBP с ТФ. Б - CBP/p300 как интегрирующие коактиваторы транскрипции. LpHR - рецептор липофильного гормона, CREB-P - активный фосфорилированный CREB (димеризация других ТФ не показана).

Остальные обозначения - в тексте.

Паркинсонизм [42-44] - нейродегенеративное заболевание с гибелью нейронов черного вещества и возникающей в результате этого потерей ДА (*s. nigra* > 50%, стриатум > 75 %).

Характерны медленность и бедность движений, мышечная ригидность, шаркающая походка, тремор, отсутствие мимики, позднее - нестабильность позы. Наиболее популярное лекарство - ДОФА, который в отличие от КА проникает через гематоэнцефалический барьер и в мозге превращается в ДА. Но это относится только к 1% введенной дозы из-за интенсивного метаболизма ДОФА на периферии. Кроме того, образование ДА вне мозга вызывает тошноту и рвоту. Поэтому используют комбинацию ДОФА с периферическими ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа и бенсеразид), а в последнее время - ингибиторы ферментов, метаболизирующих ДОФА и ДА - КОМТ (толкапон, энтакапон) и МАО В (селегилин), и блокаторы ДАТ (мазиндол). Липофильные агонисты (бромокриптин, прамипексол) проникают в мозг и активируют D₂-рецепторы (табл. 1). Все эти лекарства с различными структурой и механизмами действия временно восстанавливают функции стриатума. Однако это - лишь симптоматическая терапия, они не препятствуют дальнейшей гибели дофаминовых нейронов, прогрессирующему снижению памяти и интеллекта. Сейчас разрабатывают и уже применяют восстановительную терапию паркинсонизма - введение прямо в мозг симпатических нейронов (хромаффинных клеток пациента или из среднего мозга эмбриона), нейротрофических факторов, особенно глиального (GDNF), и генотерапию с адено- или лентивирусным вектором [42,43,45].

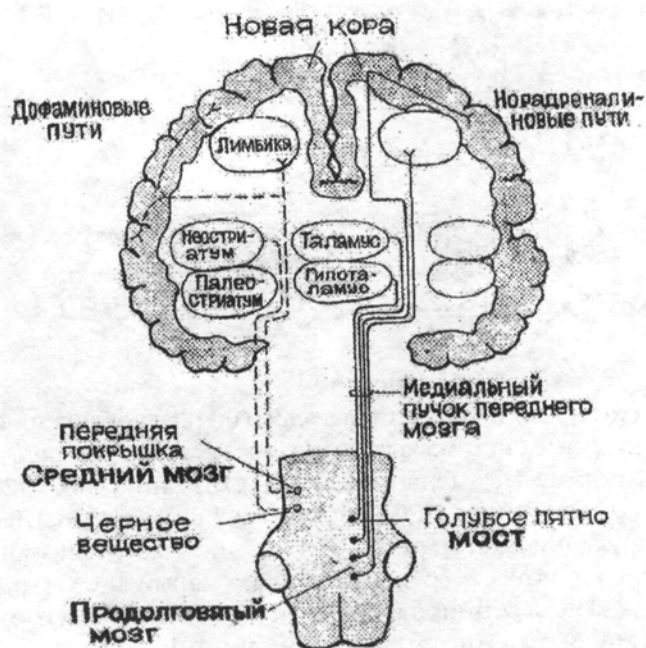


Рисунок 5.
Основные катехоламиновые пути головного мозга (по [38]).

Мезолимбические и мезокортикальные пути происходят из передней покрышки среднего мозга, идут в медиальном пучке переднего мозга к коре и критичны для познавательных функций и мотивации [37-39]. Они играют роль в исследовательской и творческой активности, внимании, обучении и памяти, эмоциональном поведении. Можно предположить, что активность системы ДА способствует развитию таланта и творческим достижениям. Выдвинута даже гипотеза о значении ДА для возникновения человеческого разума. Считают, что ДА префронтальной коры важен для познания и эмоционального поведения и кодирует мотивацию, а ДА п. *assumbens* кодирует витальные стимулы. ДАергические нейроны среднего мозга включаются при неожиданных, биологически важных событиях [46]. По сравнению с D₁ и D₂, D₃ и D₄-рецепторы изучены хуже и их меньше, но они преимущественно локализованы в лимбической системе и поэтому тоже могут участвовать в указанных процессах. Стимуляция D₃-рецепторов увеличивает сексуальную активность, вызывает гипотермию [40]. D₄-рецепторы ассоциированы с поисками новизны [41], а мутация в них приводит к низкой чувствительности [47,48] и поэтому, возможно, к более высокой потребности в новых впечатлениях, к любопытству и импульсивности [48]. Эти же пути играют критическую роль в механизмах вознаграждения и усиления, которые важны при питании, утолении жажды, сексуальной активности, стимулирующем обучении и определяют гедонистическое поведение. Известна модель самостимуляции, когда крысы или обезьяны непрерывно и с удовольствием включает электрическую стимуляцию своего мозга. Они не обращают внимания на пищу и сексуального партнера, а когда слабеют, то падают и спят, но после пробуждения снова включают ток. По сути это - "электромания", отображенная в "Хищных вещах века" Стругацких. Антагонисты D-рецепторов блокируют это поведение.

Таблица 1. Селективность лекарств к дофаминовым рецепторам.

ЛЕКАРСТВО	D ₁ , D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
А Г О Н И С Т Ы				
1. ДОПАМИН	+	+	+	+
2. ФЕНОЛДОПАМ	+	-	-	-
3. АПОМОРФИН	(+)	+	+	+
4. БРОМОКРИПТИН	-	+	+	(+)
5. ПРАМИПЕКСОЛ	-	+	+	+
6. КАБЕРГОЛИН		+		
А Н Т А Г О Н И С Т Ы				
1. ГАЛОПЕРИДОЛ	-	+	+	+
2. СУЛЬПИРИД	-	+	+	-
3. КЛОЗАПИН	-	+	(+)	+
4. МЕТОКЛОПРАМИД	-	+		
5. ДОМПЕРИДОН	-	+		
6. РИСПЕРИДОН	-	+	+	+
7. ОЛАНЗАПИН	(+)	+	+	(+)
8. L 745 870	-	-	-	+

Введение психостимуляторов [49] кокаина и амфетамина в результате блокады ДАТ, а также освобождения ДА прямо усиливают его

действие в главной мишени наркотических веществ - мезолимбической зоне, особенно в *n. accumbens*, но не во фронтальной коре. Активность других подобных веществ - опиатов, алкоголя, никотина - также связана с вторичным потенцированием дофаминовых механизмов. Нокаут генов ТТ или СВР снимает действие морфина. Абстиненция вызывает обратный сдвиг - снижение ДАергии с дискомфортом, что вызывает поведение поиска/овладения веществом и развитие зависимости. Модель такого состояния - самовведение веществ, вызывающих зависимость. Это аналогично модели самостимуляции, что подтверждается увеличением самовведения агонистами и его ингибированием антагонистами D₁- и D₂-рецепторов. Сообщалось, что D₃-селективный агонист снижает зависимость от кокаина и амфетамина.

Важная роль избыточной активации мезолимбических/кортикальных ДАергических систем предполагается при **шизофрении** [31,50]. Основной факт - антипсихотический эффект нейролептиков, которые являются антагонистами D₂ (галоперидол, флюфеназин) и D₃/D₂-рецепторов (сульпирид). Они блокируют "позитивные" симптомы шизофрении - галлюцинации, бред, делирий, разорванность мышления, инакомыслие, странное поведение, хотя меньше снижают "негативные" симптомы (эмоциональную тупость, бедность речи, неопрятность, социальную отчужденность). Однако продолжительная терапия D₂-блокаторами вызывает паркинсонизм из-за блокады рецепторов в стриатуме. Подобные побочные эффекты малы у "нетипичных" нейролептиков клозапина (D₄/D₂-антагонист) и сульпирида. Известная гипотеза о роли D₄-рецепторов в действии нейролептиков не была подтверждена в последние годы, так как новый очень селективный D₄-антагонист L 745 870 лишен эффекта, а сульпирид - активное лекарство. Трудность дофаминовой гипотезы - это противоречивость данных о повышении концентрации ДА и/или количества D₂-рецепторов при шизофрении. Недавно новые методы, включая эмиссионную томографию, выявили избыточную экспрессию D₃-рецепторов в *n. accumbens*, увеличение освобождения ДА в ответ на амфетамин параллельно с обострением симптоматики и несколько более высокую частоту шизофрении при полиморфизме D₃-рецепторов. Сейчас интерес явно сместился к D₃-рецепторам, но пока нет данных о лечебном эффекте D₃-селективных блокаторов. Кроме того, ДА, вероятно, только один компонент комплексного патогенеза, в котором участвуют и другие нейротрансмиттеры [31,44,51]. Клозапин блокирует не только D₂, но и α_2 -АР. α_2 -Антагонист идазоксан увеличивает эффективность нейролептиков при шизофрении. Более новые нейролептики (рисперидон, оланзапин, зуклопентиксол) с антагонистической активностью не только к D, но и к серотониновым (особенно 5-HT_{2A}), α_2 и другим рецепторам успешно применяют для лечения шизофрении. В последние годы интенсивно изучают фармакогеномику шизофрении и других психических заболеваний [52].

Для **синдрома дефицита внимания и гиперактивности** [47] характерны значительно увеличенная активность, неуправляемость, глубокое нарушение внимания, неспособность к обучению. Многие симптомы ярко описаны О. Генри в рассказе "Вождь краснокожих". Это связывают с обнаружением у больных уменьшения ДАергии (снижение ДА, особенно во фронтальной и орбито-фронтальной коре, мутации в D₄ и D₂-рецепторах, активация ДАТ) и избыточной ДАергической активации. α_2 -Агонисты используют в лечении этого синдрома.

При **депрессии** ингибитор ДАТ (аминептин) дает лечебный эффект; другие антидепрессанты потенцируют освобождение ДА и функцию D₂/D₃-рецепторов в мезолимбической зоне. **Стресс** усиливает ДАергическую активность в префронтальной коре, что нарушает когнитивные функции обезьян. Мезолимбическая дофаминовая система играет важную роль в **супрессии тонической боли**.

ДА включается в патогенез **мигрени** [53]. Многие ее симптомы (зевание, сонливость, изменения настроения, тошнота и рвота) могут быть связаны с ДАергической активацией, так как подобны эффектам D-агонистов. У больных повышена чувствительность периферических и центральных D-рецепторов к постсинаптическим D₂-агонистам. D₂-Антагонисты эффективны в лечении мигрени. Однако серотониновые механизмы, очевидно, более важны, так как 5-HT₁-антагонист суматриптан - лучшее лекарство при мигрени.

Третья система - тубулоинфундибулярный путь - начинается в аркуатном ядре гипоталамуса и заканчивается в срединном возвышении, он иннервирует аденогипофиз и реализует через D₂-рецепторы тонический ингибиторный контроль секреции пролактина и, вероятно, экспрессии его гена. Недостаточность этого пути приводит к гиперпролактинемии, вызывающей синдром аменореи-галактореи у женщин, гинекомастии и импотенции у мужчин и бесплодия у обоих полов. D₂-Агонисты (бромокриптин, каберголин) обладают лечебным эффектом [19,44].

ДОФАМИН ДРУГИХ ОРГАНОВ [1,22,24-26]. **Периферические дофаминовые нейроны и рецепторы** обнаружены во многих органах. ДА двойственно влияет на освобождение НА и А. Тоническая ингибиторная активность реализуется D₂-рецепторами на симпатических нервных окончаниях и на хромоаффинных клетках, а стимулирующее действие - D₁-рецепторами, - они могут активироваться стрессом, физической работой и стимуляцией чревных нервов.

Желудочно-кишечный тракт продуцирует половину ДА в организме. Это паракринный или аутокринный гормон, который расслабляет гладкие мышцы, угнетает перистальтику и может вызвать тошноту и рвоту. Периферические D₂-антагонисты (метоклопрамид, домперидон) используются в клинике для блокады этих эффектов.

Почки - продуцент и важная мишень ДА [54]. Он образуется в эпителии нефрона, особенно в проксимальных каналах, и в почечных нервах. ДА канальцев действует как внутрипочечный пара- или аутокринный гормон. Он увеличивает не только почечный кровоток, но и клубочковую фильтрацию и экскрецию Na⁺ и H₂O. Эти эффекты реализуются через D₁-подобные рецепторы и связаны с ингибированием Na⁺/H⁺-обменника и Na⁺, K⁺-АТФазы. Кроме того, ДА через D₂-рецепторы ингибирует эффекты вазопрессина и ангиотензина II. Увеличение объема плазмы введением солевого раствора или потреблением соли вызывает освобождение ДА с таким же действием. Очевидно, что внутрипочечный ДА играет важную роль в локальной регуляции солевого баланса. До недавнего времени считали, что гормоны модулируют только факультативную реабсорбцию в дистальных каналах. ДА - это первый гормон, регулирующий функцию не мозгового, а коркового слоя почки, и первый почечный натриуретический гормон. ДА популярен, особенно в отделениях интенсивной терапии, для защиты почек, но нет убедительных данных, что он может предупредить острую почечную недостаточность или уменьшить смертность.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система регулируется при участии ДА. Контроль освобождения ренина двойственен: стимуляция через D₁ и снижение через D₂-рецепторы. Продукция альдостерона находится под максимальным тоническим D₂-ингибированием. Увеличение уровня альдостерона в плазме, вызванное инфузией ангиотензина или вертикальной позой, значительно ингибируется как ДА, так и D₂-агонистами у нормальных лиц с низким потреблением натрия, но не при его восполнении.

В сосудах D₁ и D₅-постсинаптические рецепторы реализуют прямую вазодилатацию, а D₂-пресинаптические рецепторы уменьшают освобождение НА и его концентрацию в плазме крови, что приводит к непрямой вазодилатации и снижает сократимость сердца и кровяное давление. Расширение почечных и мезентериальных артерий и стимуляция сердца при низких скоростях инфузии ДА реализуются D₁-рецепторами; при средних скоростях - β₁-АР. При высоких скоростях инфузии ДА стимулирует α₁-АР и вызывает системную вазоконстрикцию и рост давления. Для клиники важно, что простое увеличение дозы ДА может модифицировать его вазодилатирующий эффект в вазоконстрикторный. ДА назначают для обращения отрицательных инотропных эффектов анестетиков и при кардиоренальной депрессии во время механической вентиляции, с другой стороны - при периперативной гипертензии. ДА применяют при **гипотензии недоношенных детей**, при этом глюкокортикоиды увеличивают его эффективность в результате быстрой экспрессии рецепторов в сосудах [55]. ДА особенно показан при **застойной сердечной недостаточности** с большой задержкой жидкости. ДА и D₁-агонисты (фенолдопам и допексамин) увеличивают работу сердца, почечный кровоток, натриурез и диурез, снижают системное сосудистое сопротивление и артериальное давление как прямо, так и в результате снижения секреции альдостерона и вазопрессина и уменьшенного освобождения НА.

Через D₁-рецепторы ДА ингибирует миграцию, пролиферацию и гипертрофию сосудистых **гладкомышечных клеток** [56], которые играют важную роль в атеросклерозе.

5. ЭФФЕКТЫ И ФУНКЦИИ НОРАДРЕНАЛИНА И АДРЕНАЛИНА.

НА ГОЛОВНОГО МОЗГА [1,2,37,38]. **НАергические нейроны** (рис. 5) локализованы в продолговатом мозге и варолиевом мосте, особенно в locus coeruleus (голубом пятне), их аксоны идут в медиальном пучке переднего мозга и иннервируют средний мозг, таламус, гипоталамус и передний мозг, прежде всего миндалину, гиппокамп, поясную извилину и новую кору. НАергическая система активирует ретикулярную формацию ствола и кору мозга. НА стимулирует бодрость, живость, бдительность, ориентацию на новые стимулы, память, внимание, осуществление и поведение, модулирует эмоции и сознание. НА активирует вегетативные центры ствола мозга и гипоталамуса, именно в этих отделах концентрация НА максимальна. Он модулирует освобождение нейротрансмиттеров и гормонов, стимулирует активность симпатической нервной системы, мозгового вещества и коры надпочечников. Четкое разделение мозговых эффектов НА и А по типам и подтипам АР еще отсутствует. Как правило, активирующие эффекты реализуются через α₁ и β-АР, а ингибирующие эффекты - α₂-ауторецепторами [27,57,58]. α₂-АР снижают освобождение НА и других нейротрансмиттеров (глутамата, серотонина и др.), уменьшают активность мозга, вызывают седацию и сон.

В ранней постнатальной жизни материнская забота, вылизывание и очистка шерсти улучшают развитие систем НА и кортиколиберина. Это может быть нейробиологической основой для наблюдаемой взаимосвязи между событиями начала жизни и здоровьем во взрослом состоянии [59]. Ранее сообщалось, что материнская забота увеличивает образование факторов роста клеток у младенца.

НА головного мозга включается в патогенез многих **нейрологических и психических болезней**, что часто сочетается с участием ДА и серотонина. Уменьшенная активность НА и серотонина играет важную роль в патогенезе депрессии. Это доказано лечебным эффектом ингибиторов МАО А (моклобемид) и ингибиторов захвата моноаминов, - обе группы снижают инактивацию и в результате увеличивают количество этих нейротрансмиттеров в синапсе. При использовании ингибиторов МАО необходимо исключить поступление аминов: пищи, богатой тирамином (сыр, копчености, кофе, пиво), симпатомиметиков, а также антидепрессантов и метилдофа. Еще недавно селективные ингибиторы захвата серотонина (флуоксетин, сертралин) считали лучшими антидепрессантами. Но в последние годы была обнаружена равная или более высокая активность и меньшие побочные эффекты ингибиторов захвата НА (особенно ребоксетина) и специфических ингибиторов захвата обоих моноаминов (венлафаксин, милнаципран) [60]. Последнее важно потому, что серотониновые и норадреналиновые механизмы депрессии независимы и параллельны. Эти лекарства применяют и при других синдромах: паники и навязчиво-вынужденных состояний, посттравматическом стрессе, социальной фобии, генерализованной тревоге, дистимии и булимии.

СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА [1,2,8,9,22,27,37,38] - это комплекс периферических НА- и Адреналиновых нейронов. Эта эфферентная система состоит из симпатического нервного отдела, использующего в качестве нейротрансмиттера НА, и гормонального отдела, который вырабатывает дистантные гормоны А (у приматов и кроликов) или А и НА (у большинства видов). Все эффекты НА и А реализуются через АР. А стимулирует все типы и подтипы АР (но β_2 слабее, чем НА), НА - все, кроме β_2 . Основные **α_1 -эффекты** - сокращение гладких мышц, рост и пролиферация клеток, частично - гликогенолиз в печени и увеличение потребления O_2 . Первое приводит к сужению артерий и вен со снижением кровотока и увеличением артериального давления, сокращению матки и селезенки, спазму уретры и бронхов. Функции разных подтипов β -АР различны. **β_1 -Подтип** увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, стимулирует липолиз и потребление O_2 . **β_2 -Подтип** реализует расслабление гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта, матки и сосудов (последнее приводит к вазодилатации, увеличению кровотока и гипотензии), гликогенолизу в мышцах и частично в печени, глюконеогенезу, увеличению Na^+/H^+ -обмена и освобождению инсулина и глюкагона. Новый β_2 -эффект - селективное ингибирование клеточного и сдвиг к преобладанию гуморального иммунитета, ограничение воспалительного ответа [61]. β_1 и β_2 -АР участвуют в освобождении ренина, в росте клеток. β_2 -АР активируют липолиз, а в бурой жировой ткани - также β -окисление жирных кислот и теплопродукцию [62]; в сердце снижают силу сокращений [63]. Главная функция α_1 и $\beta_{1/2}$ -АР - метаболическая и функциональная активация клеток. В отличие от этого, **α_2 -АР** снижают

освобождение НА и секрецию А, уменьшают не только активность мозга, но и функции сердца, артериальное давление, температуру тела, липолиз, освобождение инсулина и ренина, секрецию слюны; агрегация тромбоцитов увеличивается [58]. Селективный нокаут подтипов α_2 -АР показал, что эти эффекты реализуются α_{2A} -АР; α_{2B} -АР опосредуют повышение давления [57]. По сути α_{2A} и сердечные β_3 -АР осуществляют отрицательную обратную связь, выполняют функцию внутрисистемных ограничителей.

При беременности очень высоки внутриматочная секреция КА и их плацентарный клиренс, определяемый плацентарным транспортером НА (экспрессируется только в симпатических нейронах и плаценте). Высокая концентрация НА в матке необходима для нормального эмбриогенеза [17]. Это согласуется с тем, что нокаут генов ТГ и ДА- β -гидроксилазы ведет к сердечной недостаточности и гибели эмбриона [10]. Кроме того, эта уникальная среда готовит плод для раннего постнатального периода, когда высокая мощность секреции КА витальна для выживания [17]. Дефицит ТГ у ребенка вызывает жестокое снижение артериального давления и подвижности с дистонией и баллистическими движениями [64]. Для новорожденных характерна высокая чувствительность потребления O_2 к А и особенно НА.

В отличие от плода, **взрослый организм** может выжить без НА и А, но только в комфортных условиях: при хорошем здоровье, изобилии пищи, в тепле, при отсутствии врагов. Это доказано в опытах с хирургической и фармакологической десимпатизацией. Но КА и у взрослых витальны в экстремальных и трудных ситуациях.

Наиболее резкое повышение КА в крови и моче (на 1-2 порядка) происходят при **феохромоцитоме** - опухоли из хромоаффинных клеток. Ее симптоматика совпадает с основными эффектами НА и А [9,18,19]. В основном это же, но в более мягкой степени характерно для синдрома избытка КА [65]. По сути это - главное в прямом диагностическом значении КА.

6. КАТЕХОЛАМИНЫ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ [1,3,8,37,66].

Стресс - наиболее частая адаптивная реакция млекопитающих на неблагоприятные условия. НА и А - очень важные гормоны стресса. Любой стресс увеличивает синтез КА [15], освобождение НА в головном мозге (гипоталамусе, миндалине, голубом пятне, паравентрикулярном ядре) и симпатических нервах и секрецию А из надпочечников с развитием гипернорадреналин- и гиперадреналинемии и урии. Параллельно освобождается кортиколиберин в мозге. Обе стрессовые системы активируют друг друга и эта положительная обратная связь очень важна. Глюкокортикоиды перmissive для КА, то есть увеличивают и улучшают их эффекты. Частично это связано с индукцией АР.

КА обладают многосторонним и мощным действием на все виды обмена во всех клетках. Они вызывают **сдвиг к катаболизму** из-за активации ферментов: происходит распад гликогена до глюкозы в печени и до лактата в мышцах, жира - до жирных кислот и глицерина, белков - до аминокислот, а последние переаминируются в кетокислоты. КА увеличивают глюконеогенез, синтез кетоновых тел, холестерина и мочевины в печени, угнетают синтез гликогена и жира. Все эти процессы ведут к гипергликемии, гиперлактатемии, накоплению жирных кислот, глицерола, аминокислот и мочевины и увеличению кетоновых тел и холестерина ЛПНП в плазме крови. Большинство этих веществ

подвергается окислению. КА увеличивают потребление O_2 клетками, органами и целым организмом, активность ферментов и поток субстратов цикла Кребса, функционирование дыхательной цепи, потребление O_2 , синтез АТФ; стимулируются митохондриальные реакции глюконеогенеза, кетогенеза и уреогенеза [32]. Происходит экспрессия термогенина, разобщение и усиленная теплопродукция в буром жире [67]. В целом стресс - гиперкатаболическая калоригенная стратегия [3], когда организму "ничего не жалко", - лишь бы выжить. Стресс и КА через β -АР и систему цАМФ-ПК А активируют **ферменты обмена глутатиона** - глутатионпероксидазу и глутатион-S-трансферазу в ряде органов. Это способствует защите от оксидативного стресса и увеличению устойчивости к ксенобиотикам. Наоборот, КА ингибируют γ -глутамил-трансферазу почек, что может уменьшить катаболизм глутатиона, привести к его сбережению [68].

Метаболические эффекты КА предоставляют энергию для **максимизации функций** - стимуляции активности большинства физиологических систем: головного мозга, сердца, легких, вазоконстрикции с увеличением артериального давления, улучшения мышечной работы, расширения зрачка. Это позволяет активно противодействовать внешней среде и сохранять гомеостаз. При тяжелом стрессе происходит централизация кровообращения - поддержание кровотока в головном мозге и сердце за счет вазоконстрикции в коже, брюшной полости и лимфоидной ткани. Желудочно-кишечный тракт ингибируется, так как его активность при стрессе не нужна. Все это называют "функционированием при крайней необходимости" (emergency function), а КА - гормонами fight, fright, flight (или "трех Б" - борьбы, боязни, бегства). Пример такого состояния - погоня волка за зайцем, в которой выигрывает тот, кто лучше использует систему КА. Она необходима, чтобы решить трудные интеллектуальные, эмоциональные и физиологические проблемы, с честью выйти за обычные пределы, выжить и добиться сверхдостижений. Описанные реакции типичны для острого охлаждения, мышечной работы, иммобилизационного или электроболевого стресса, различных травм и болезней.

Один из вариантов - эмоциональный стресс. Он также увеличивает освобождение НА в головном мозге (меньше и более локально) и на периферии. Однако гнев, ярость, агрессивность и психологическая мобилизация в основном освобождают НА, а страх, уныние, депрессия - А. НА можно назвать "гормоном волка", а А - "гормоном зайца". Не случайная, а полезная особенность - преобладание в надпочечниках А у травоядных и НА - у хищников.

Люди "норадреналинового типа" становятся пилотами, подводниками, хирургами, а люди "адреналинового типа" - служащими, лаборантами, физиотерапевтами.

Хотя у женщин эффекты НА примерно такие же, симпатическая активация ослаблена, а торможение увеличено. Это защищает женщин от симпатической гиперактивности и может объяснить меньшую частоту и тяжесть реакций стресса и вызываемых им болезней [69].

В отличие от стресса - стратегии резистентности - имеется и другая адаптационная стратегия - толерантная (или гипобиоз). Она типична для более простых животных, но мы доказали, что ее используют и обычные (незимосящие) млекопитающие. Толерантная стратегия более экономна, она проявляется снижением катаболизма, потребления O_2 , освобождения

энергии, температуры тела, минимизацией физиологических функций. В ней участвуют тормозные гормоны, в том числе и α_2 -агонисты [3]. На этой основе мы разработали новый подход для значительного повышения устойчивости к экстремальным факторам - использование протекторов рецепторного действия - агонистов α_2 (клонидин, гуанабенз, гуанфацин, бримонидин и др.), аденозиновых А и ГАМК-рецепторов. Эти ингибиторные нейротрансмиттеры головного мозга и агонисты их рецепторов оказались высоко эффективными и мало токсичными протекторами при облучении, различных формах гипоксии, перегревании [4] и ишемии головного мозга [70].

7. КАТЕХОЛАМИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЛИГАНДЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ [27,44].

Избыточные и продолжительные реакции на КА вредны. **Острый стресс** может привести к повреждению сосудистой стенки, потере плазмы крови и переходу обратимого шока в необратимый; это в значительной мере предупреждается глюкокортикоидами. При посттравматическом стрессе и синдроме тревоги и/или страха возникает дисрегуляция с преувеличенными вегетативными реакциями и снижением α_2 -рецепторов. Хронический стресс вызывает **болезни адаптации** (или цивилизации), особенно сердечно-сосудистые.

Эссенциальную гипертонию (ЭГ) теперь понимают не просто как первичную гипертензию, а как болезнь, возникающую в результате нарушения гормонального баланса в сторону преобладания эффектов НА и ангиотензина II и закрепляемую возникающим ремоделированием (структурно-функциональными изменениями) сосудистой стенки. При этом основное значение придают не гормонам в кровотоке, а их локальному образованию и освобождению в самих сосудах и сердце. С помощью новых технологий и метаанализа [71,72] установлены не только увеличение НА в плазме, но и повышение симпатической активности при первичной (больше при пограничных формах и особенно у молодых), но не вторичной гипертонии. Длительные избыток и действие НА на α_1 -АР вызывают экспрессию ряда генов, что индуцирует гиперплазию и гипертрофию клеток гладких мышц сосудов и гипертрофию миокарда [28,29], в последней участвуют и β_1 -АР [29]. Цитозольные и ядерные механизмы (цАМФ, Ca^{2+} , кальмодулин, ПК, CREB, CBP и др.), реализующие эти эффекты НА (а также ангиотензина II и эндотелина), разобраны в разделе 3 (рис. 4). Значение НА в патогенезе ЭГ подтверждается тем, что α_1 и β_1 -антагонисты (табл. 2) - два из шести классов лучших лекарств [73]. Селективные α_1 -блокаторы (теразозин, доксазозин) уменьшают вазоконстрикцию и снижают давление; при этом они уменьшают дислипидемию и полезны при нарушенной толерантности к глюкозе и доброкачественной гиперплазии (аденоме) простаты (правда, в одном испытании доксазозин участил развитие застойной сердечной недостаточности - ЗСН). α_2 -Агонисты (клонидин, гуанфацин) используются только при гипертоническом кризе, так как они вызывают седацию. Из β -антагонистов предпочтительнее β_1 -селективные (термин "кардиоселективные" популярен, но неверен - у них есть внесердечные эффекты, см. раздел 5), так как ЭГ часто сочетается с патологией сердца и нет риска вызвать бронхоспазм [73]. β_1 -Блокаторы (особенно биспролол и метопролол) эффективны, но основной механизм антигипертензивного действия не идентифицирован. Естественно предположить его связь со снижением

ремоделирования сосудов и сердца, тем более, что четкий эффект блокаторов на миокард развивается при лечении более 3 месяцев. Однако благоприятное влияние β -антагонистов на стенку сосудов пока не обнаружено [74].

ЛЕКАРСТВО	α_1	α_2	β_1	β_2
А Г О Н И С Т Ы				
1. АДРЕНАЛИН	+	+	+	+
2. НОРАДРЕНАЛИН	+	+	+	-
3. ФЕНИЛЭФРИН	+	-	-	-
4. КЛОНИДИН	(+)	+	-	-
4. ГУАНФАЦИН	-	+	-	-
5. ИЗОПРЕНАЛИН	-	-	+	+
6. ДОБУТАМИН	-	-	+	-
7. САЛЬМЕТЕРОЛ	-	-	-	+
8. САЛЬБУТАМОЛ	-	-	-	+
А Н Т А Г О Н И С Т Ы				
1. ФЕНТОЛАМИН	+	+	-	-
2. ТЕРАЗОЗИН	+	-	-	-
3. ИДАЗОКСАН	+			
4. ПРОПРАНОЛОЛ	-	-	+	+
5. БИСОПРОЛОЛ	-	-	+	-
6. КАРВЕДИЛОЛ	+	-	+	+

Таблица 2. Селективность лекарств к адренорецепторам
+ влияет, - не влияет

Увеличенная симпатическая активность и накопление КА в плазме характерны для тесно связанных с ЭГ **ишемической болезни сердца, аритмий и ЗСН**. Участие КА в патогенезе этих болезней доказано, и β_1 -блокаторы широко применяют при аритмиях, стенокардии (особенно напряжения) и после инфаркта. НА играет важную роль в развитии **ЗСН**, участвуя в развитии дисфункции, апоптоза и некроза миоцитов, гипертрофии, отложения коллагена, кардиомиопатии и аритмии [75,76]. Это хорошо согласуется с гипертрофией миокарда, дилатационной кардиомиопатией и развитием аритмии при сверхэкспрессии β_1 и α_1 -АР [22, 29]. Поэтому в последние годы успешно применяют лечение β_1 -антагонистами (с "титрованием" дозы). В многоцентровых и длительных клинических испытаниях с плацебо и двойным слепым контролем β_1 -блокаторы при ЭГ и ЗСН улучшали состояние, уменьшали ремоделирование сердца и частоту инсультов, снижали общую и внезапную смертность (на 30-45%) [75-77]. Более значителен эффект карведилола (снижение на 65%), что может быть связано с блокадой не только β_1 , но и α_1 (вазодилатация) и β_2 -АР (уменьшение освобождения НА в синапс) [77]. Установлен также дисбаланс АР при недостаточности миокарда: значительное (на 75%) снижение стимулирующих β_1 , малые изменения β_2 , увеличение α_1 и кардиодепрессивных β_3 -АР [9,29,63]. Это, естественно, может привести к ухудшению регулируемости сердца, а увеличение α_1 -АР - к спазму коронарных сосудов. Заслуживает внимания ингибирование развития солевой гипертензии при нокауте β_{2B} -АР [57]. Новый подход к лечению ЭГ и ХСН - ингибирование ДА- β -гидроксилазы (непикастат) [78], полезный эффект которого связан, вероятно, не только со снижением НА, но и с накоплением ДА.

При **гипотензии или непроизвольном мочеиспускании** полезен α_1 -агонист мидодрин, повышающий тонус гладких мышц.

При **острой сердечной недостаточности** применяют селективный β_1 -агонист-добутамин, стимулирующий сердце, но не влияющий на давление. Добутаминовая эхо-кардиография позволяет выявить хотя и дисфункциональные ("спящие"), но жизнеспособные регионы миокарда, которым может помочь реваскуляризация. Эта проба менее чувствительна, но более специфична и точна, чем перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl [76,79].

Тахикардия при **гипертиреозе** - результат сенситизации сердца к β_1 -эффектам эндогенных КА и поэтому она снижается или предупреждается β_1 -антагонистами [9]. При повышении внутриглазного давления и глаукоме показаны β_1 -антагонист тимолол и α_2 -агонист бримонидин [27]. β_1 -Блокаторы и α_2 -агонисты используют при периперативной ишемии миокарда.

При **бронхиальной астме** эффективны ингаляции β_2 -агонистов. Они расслабляют гладкие мышцы бронхов, снижают их пролиферацию, защищают слизистую бронхов, модулируют иммунитет и снижают выделение воспалительных медиаторов [80]. Преимущества сальметерола и формотерола - длительное действие, очень высокое сродство и селективность к β_2 -рецепторам. Глюкокортикоиды не только ингибируют воспаление и аллергию, но и индуцируют экспрессию β_2 -АР в бронхах с увеличением чувствительности к β_2 -агонистам. Комбинации обеих групп лекарств особенно эффективны.

β_2 -Агонисты ингибируют преждевременные **роды или аборт** в результате расслабления миометрии, а β_2 -антагонисты применяют при перенесенной беременности.

Увеличение жировых запасов при нокауте гена β_3 -рецепторов, связь мутации в этом гене с абдоминальным ожирением [10] и мощный липолитический эффект β_3 -агонистов [62] позволяют думать, что они станут новыми лекарствами при **ожирении** - в параллель с лептином.

При **гиперплазии простаты** α_1 -блокаторы через α_{1A} -подтип уменьшают спазм уретры и, вероятно, пролиферацию клеток (в целом их предпочитают ингибитору 5- α -тестостеронредуктазы финастериду); при отсутствии гипертонии показаны тамсулозин и нафтопидил, не влияющие на артериальное давление [81].

α_2 -Агонисты используют при опиатной и алкогольной абстиненции. Они обладают сильной анальгетической активностью, которая синергична с опиатами, снижают потребность в анестетиках и стабилизируют гемодинамику во время хирургических вмешательств [57,58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. За последние 10-15 лет достигнут большой прогресс в самых различных разделах проблемы КА. Широко внедрены и используются молекулярно-биологические методы, клонированы гены всех основных белков - ферментов, транспортеров и рецепторов, разработаны экспериментальные модели трансгеноза и выключения генов. Открыты и изучены 3 вида мембранных транспортеров и 10 индивидуальных рецепторов (из 14 ныне известных), синтезированы их селективные лиганды. Установлены основные механизмы передачи сигналов КА в ядро и митохондрии. Выявлено наличие у КА не только краткосрочных, но и поздних эффектов: регуляции экспрессии генов, пролиферации, гипертрофии, в том числе ремоделирования сердца и сосудов. Доказано, что ДА - один из важнейших нейротрансмиттеров мозга и пара-и аутокринный гормон (особенно в почках и ЖКТ). Выдвинуты и подтверждены представления о наличии у млекопитающих толерантной стратегии и о протекторах рецепторного действия.

Новые открытия стали ярким примером огромной пользы фундаментальных исследований для развития медицины не только в отдаленной перспективе, но уже и для сегодняшней практики. Исследования КА углубили и расширили понимание патогенеза многих заболеваний: наркоманий, депрессии, гипертонии, сердечной недостаточности, гиперпролактоноза, гиперплазии простаты; выявлены новые аспекты паркинсонизма и шизофрении. Открыты и внедрены многие эффективные и селективные лекарства (агонисты и антагонисты D₂-рецепторов, β_1 и α_1 -блокаторы, β_2 -агонисты, ингибиторы транспорта НА и ДА, ингибиторы МАО и КОМТ и др.), которые применяют при наиболее распространенных болезнях человека, прежде всего сердечно-сосудистых, нервно-психических и бронхиальной астме. Дальнейшие успехи связаны с разработкой пригодных для клиники селективных лигандов D₃ и D₄-рецепторов, β_3 и отдельных подтипов α_1 и α_2 -АР. Проблема КА давно вышла за рамки чистого эксперимента и заслуживает изучения и понимания не только биологами, но и каждым врачом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Catecholamines. Bridging basic science with clinical medicine. Ed. Goldstein D.S., Eisenhofer G., McCarty R. (1998) *Adv. in Pharmacol.*, **42**, 1069 p.
2. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. (2000) *Harper's Biochemistry*, 25 ed., Stamford: Appleton & Lange, pp. 534-49, 588-593, 840-847.
3. Кулинский В.И., Ольховский И.А. (1992) *Успехи соврем. биологии*, **112**, 697-714.
4. Кулинский В.И. (1994) *Вопр. мед. химии*, **40**, № 6, 14-18.
5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (1997) *Биохимия*, **62**, 1177-1179.
6. Панков Ю.А. (1998) *Биохимия*, **63**, 1600-1615, *Вопр. мед. химии*, **44**, № 5, 3-7.
7. Утевский А.М. (1939) *Биохимия адреналина*, Харьков: УИЭМ.
8. Физиология эндокринной системы. Руководство по физиологии (1979), ред. В.Г. Баранов и др., Л.: Наука, сс. 325-340, 507-554.
9. Теннермен Дж., Теннермен Х. (1989) *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*. М.: Мир, сс. 397-431.
10. Hein L., Kobilka B.K. (1997) *Trends Cardiovasc. Med.*, **7**, 137-145.
11. Eisenhofer G., Coughtrie M.W., Goldstein D.S. (1999), *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **26**, Suppl., S41-53.
12. Shih J.C., Chen K., Ridd M.J. (1999) *Annu. Rev. Neurosci.*, **22**, 197-217.
13. Masson J., Sagne C., Hamon M., El Mestikawy S. (1999) *Pharmacol. Rev.*, **51**, 439-464.
14. Vizi E.S. (2000) *Pharmacol. Rev.*, **52**, 63-90.
15. Sabban E.L., Kvetnansky R. (2001) *Trends Neurosci.*, **24**, 91-98.
16. Leviel V. (2001) *Neurochem. Int.*, **38**, 83-106.
17. Nguen T.T., Tseng Y.T., Mc Gonnigal B. et al. (1999) *Placenta*, **20**, 3-11.
18. Энциклопедия клинических лабораторных тестов (1997), ред. Н. Тиц, М.: Лабинформ.
19. Эндокринология (1999), ред. Н. Лавин, М.: Практика, сс. 54-60, 205-221.
20. Утевский А.М., Кулинский В.И. (1967) *Проблемы эндокрин.*, **13**, № 5, 84-97.
21. Бару А.М. (1969) *Физиология и биохимия биогенных аминов*, ред. В.В. Меньшиков и др., М.: Наука, сс. 64-70.
22. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. (1999) *Рецепторы физиологически активных веществ*. М.-Волгоград: "Семь ветров", сс. 106-216.

23. *Saunders Ch., Limbird L.E.* (1999) *Pharmacol. Ther.*, **84**, 193-205.
24. *Missale C., Nash S.R., Robinson S.W. et al.* (1998) *Physiol. Rev.*, **78**, 189-226.
25. *Emilien G., Maloteaux J.-M., Geurts M. et al.* (1999) *Pharmacol. Ther.*, **84**, 133-156.
26. *Strange Ph.G.* (2000) *Dopamine Receptors*, *Tocris Rev.*, N **15**, 1-6.
27. *Robinson E., Hudson A.* (1999) *Adrenoceptor Pharmacology*, *Tocris Rev.*, 1-6.
28. *Varma D.R., Deng X.F.* (2000) *J. Physiol. Pharmacol.*, **78**, 267-292.
29. *Tavi P., Laine M., Weckstrom M., Ruscoaho H.* (2001) *Trends Pharm. Sci.*, **22**, 254-259.
30. *Murrin L.Ch., Gerety M.E., Happe H.K., Bylund D.B.* (2000) *Eur. J. Pharmacol.*, **398**, 185-191.
31. *Strange Ph. G.* (2001) *Pharmacol. Rev.*, **53**, 119-133.
32. *Кулинский В.И.* (1997) *Успехи биол. химии*, **37**, 171-209.
34. *Rutter G.A., Rizzuto R.* (2000) *Trends Biochem. Sci.*, **25**, 215-221.
35. *Свердлов Е.Д.* (2000) *Мол. генетика, микробиология, вирусология*, № **2**, 3-30.
36. *Кулинский В.И., Гульман Л.А., Крутикова В.К.* (1986) *Успехи гепатологии*, ред. А.Ф. Блюгер, Рига :РМИ, сс. 112-127.
37. *Физиология вегетативной нервной системы. Руководство по физиологии* (1981), ред. О.Г. Баклаваджян, Л.: Наука, сс. 341-495, 536-595.
38. *Физиология человека*, изд. 2 (1996), ред. Р. Шмидт, Г.Тевс, М.: Мир, **2**, 343-383.
39. *Раевский К.С.* (1998) *Вестник ПАМН*, № **8**, 19-24.
40. *Levant B.* (1997) *Pharmacol. Rev.*, **49**, 231-252.
41. *Sibley D.R.* (1999) *Annu. Rev. Pharmacol.*, **39**, 313-341.
42. *Dunnett S.B., Bjorklund A.* (1999) *Nature*, **399**, Suppl. 24.06, A32-39.
43. *Trends Neurosci.*, (2000) **23**, N 10, Suppl., 1-115.
44. *Справочник Видаль, Лекарственные препараты в России*, изд.7 (2001), М.: АстраФармСервис.
45. *Mandir A.S., Dawson V.L., Dawson T.M.* (2001) *Trends Pharmacol. Sci.*, **22**, 103-106.
46. *Redgrave P., Prescott T.J., Gurney K.* (1999) *Trends Neurosci.*, **22**, 146-151.
47. *Todd R.D., O'Malley K.L.* (2001) *Trends Pharm. Sci.*, **22**, 55-59.
48. *Боринская С.А., Погаев Е.И.* (2000) *Химия и жизнь - XXI век*, № **3**, 20-25.
49. *Robbins W., Everitt B.J.* (1999) *Nature*, **398**, 567-570.
50. *Schwartz J.-Ch., Diaz J., Pilon C., Sokoloff P.* (2000) *Brain Res. Rev.*, **31**, 277-287.
51. *Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S. et al.* (2001) *Annu. Rev. Pharmacol.*, **41**, 237-260.
52. *Piccar D., Rubinow K.* (2001) *Trends Pharmacol. Sci.*, **22**, 75-83.
53. *Fanculacci M., Alessandri M., Del Rosso A.* (2000) *Funct. Neurol.*, **15**, Suppl. **3**, 171-181.
54. *Aperia A.C.* (2000) *Annu. Rev. Physiol.*, **62**, 621-647.
55. *Seri I., Evans J.* (2001) *Curr. Opin. Pediatr.*, **13**, 116-123.
56. *Yusufi K., Kobno M., Kano H. et al.* (1999) *Clin. Exp. Physiol. Pharmacol.*, **26**, Suppl., S36-40.
57. *Kable J.W., Murrin L.Ch., Bylund D.V.* (2000) *J. Pharm. Exp. Ther.*, **293**, 1-7.
58. *Ruffolo R.R., Nichols A.J., Sradel J.M., Hieble J.P.* (1993) *Annu. Rev. Pharmacol.*, **32**, 243-279.
59. *Francis D.D., Caldi C., Champagne F. et al.* (1999) *Biol. Psychiatry*, **46**, 1153-1166.
60. *Westenberg H.G.* (1999) *J. Clin. Psychiatry*, **60**, Suppl. **17**, 4-6.
61. *Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S.* (2000) *Pharmacol. Rev.*, **52**, 595-638.
62. *Yoshida T., Takakura I., Sakane N.* (2001) *Nippon Rinsho*, **59**, 437-442.

63. *Moniotte B., Kobzik I., Faron O. et al.* (2001) *Circulation*, **103**, 1649-1655.
64. *Dionisi-Vici C., Hoffmann G.F., Leuzzi V. et al.* (2000) *J. Pediatr.*, **136**, 560-562.
65. *Rapp H.* (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **661**, 430-444.
66. *Пиенникова М.Г.* (1999) *Энциклопедия Современное естествознание*, М.: Наука-Флинта, **2**, 243-251.
67. *Nedergaard J., Golozoubova V., Matthias A. et al.* (2001) *Biochim. Biophys. Acta*, **1504**, 82-106.
68. *Колесниченко Л.С., Кулинский В.И.* (1990) *Физиол. ж. СССР*, **76**, 1418-1425.
69. *Hinojosa-Laborde C., Chapa L., Lange D., Haywood J.R.* (1999), *Clin. Exp. Pharm. Phys.*, **26**, 122-126.
70. *Кулинский В.И.* (2000) *Вестник РАМН*, № 9, 39-43.
71. *Ram KH., Barenbrock M., Hausberg M.* (1999) *J. Hypertens.*, **17**, Suppl. 3, S11-14.
72. *Grassi G., Essler M.* (1999) *J. Hypertens.*, **17**, 719-734.
73. *Алмазов В.А., Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б. и др.* (2000) *Клин. фармакология и терапия*, **9**, 3, 5-30.
74. *Schiffrin B.L.* (2001) *Am.J. Med. Sci.*, **322**, 7-11
75. *Мареєв В.Ю.* (2000) *Русский мед. ж.*, № 7, 543-546.
76. *Беленков Ю.Н.* (2000) *Русский мед. ж.*, № 17, 685-693.
77. *Smith A.J., Webner J.B., Manley H.J. et al.* (2001) *Am.J. Health Syst. Pharm.*, **58**, 149.
78. *Hegde S.S., Friday K.F.* (1998) *Curr. Pharm. Des.*, **4**, 469-479.
79. *Usher B.W., O'Brien T.X.* (2000) *Clin. Cardiol.*, **23**, 560-570.
80. *Johnson M., Renard B.* (2001) *Chest*, **120**, 258-270.
81. *Ikegaki T.* (2000) *Nippon Yakurigaki Zassi*, **116**, 63-69.

Поступила 17.09.01

**CATECHOLAMINES: BIOCHEMISTRY, PHARMACOLOGY,
PHYSIOLOGY, CLINIC**

V.I. KULINSKY, L.S. KOLESNICHENKO.

Departments of Biochemistry and Bioinorganic and Bioorganic Chemistry, Irkutsk
State Medical University, 1, Krasnoye vosstaniye Str., Irkutsk, 664003, Russia.
E-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Catecholamines (CAs) realise activity of certain cerebral neurons, sympathoadrenal system and peripheral cells producing dopamine. CAs control metabolism, template biosynthesis, cytological, physiological and psychological processes. During recent 10-15 years complex employment of various interdisciplinary approaches (including molecular biology techniques) resulted in some important achievements. Cellular transporters and 10 individual receptors were discovered and studied. Basic mechanisms of CA signal transduction into nucleus and mitochondria, regulation of gene expression, hyperplasia, hypertrophy and biological oxidation have been recognised. It was found that besides central neurotransmitter action DA also acts as peripheral auto- and paracrine hormone. CA participate in pathogenesis of many illnesses and in the defence mechanisms of a body. CA and related substances are effective and widely used drugs.

Key words: catecholamines, metabolism, receptors, functions, diseases.