

УДК 612.172

ЦИРКИН Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета. Автор 450 научных публикаций, в т. ч. 17 монографий, 5 учебников и 15 учебных пособий

КОРОТАЕВА Юлия Владимировна, аспирант кафедры биологии естественно-географического факультета Вятского государственного гуманитарного университета. Автор 9 научных публикаций

ВЛИЯНИЕ ГИСТИДИНА, ТРИПТОФАНА И ТИРОЗИНА НА СОКРАТИМОСТЬ И АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Опыты проведены на полосках миокарда правого желудочка 30 небеременных крыс (15 находились в фазе проэструса или эструса, т. е. при доминировании эстрогенов, а 15 – в фазе метэструса или диэструса, т. е. при доминировании прогестерона). При этом не удалось выявить зависимость сократимости миокарда крыс от фаз эстрального цикла. Показано, что гистидин, триптофан и тирозин (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) не повышают амплитуду сокращений миокарда, т. е. эти аминокислоты не проявляют положительный инотропный эффект, установленный ранее. Показано, что гистидин, триптофан и тирозин (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) не усиливают способность адреналина (10^{-9} г/мл) оказывать положительный инотропный эффект, т. е. не проявляют бета-адреносенсибилизирующую активность, которая обычно наблюдается в опытах с миометрием крысы. Это объясняется тем, что гистидин, триптофан и тирозин, повышая эффективность активации бета₁- и бета₂-адренорецепторов, одновременно повышают ее и в отношении бета₃-адренорецепторов, при активации которых, как известно, сократимость миокарда снижается. Сделан вывод о необходимости и перспективности создания селективных сенсибилизаторов бета-адренорецепторов.

Ключевые слова: гистидин, триптофан, тирозин, сократимость миокарда, бета-адренорецепторы.

Введение. Ранее было установлено [6, 8–11, 13], что гистидин, триптофан и тирозин не повышают спонтанную сократительную активность продольных полосок рога матки небеременных крыс, но увеличивают их бета-адренореактивность, т. е. являются бета-адреносенсибилизаторами. Опыты с интактными полосками миокарда правого желудочка серд-

ца небеременных крыс Ю.А. Пенкина и соавторов [7] показали, что гистидин (10^{-4} и 10^{-3} г/мл) проявляет положительный инотропный эффект (ИЭ), повышая амплитуду сокращений соответственно до 124–125 %, а триптофан (10^{-6} – 10^{-4} г/мл) и тирозин (10^{-5} – 10^{-3} г/мл) не дают данного эффекта. Эти три аминокислоты – гистидин (10^{-5} – 10^{-3} г/мл), триптофан (10^{-6} – 10^{-4} г/мл)

и тирозин (10^{-5} – 10^{-4} г/мл) – не повышали способность адреналина (10^{-7} г/мл) проявлять положительный ИЭ в опытах с интактным миокардом, но восстанавливали его на полосках миокарда, утратившего бета-адренореактивность под влиянием лизофосфатидилхолина (10^{-5} г/мл). В опытах с биоптатами миокарда, иссеченных из ушка правого предсердия пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию, было показано, что гистидин (10^{-5} г/мл), триптофан (10^{-4} г/мл) и тирозин (10^{-5} и 10^{-4} г/мл) оказывают положительный ИЭ [5], в связи с чем высказано предположение о целесообразности применения гистидина, триптофана и тирозина при лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Недавно была установлена способность милдроната, как экзогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (АР), преодолевать дискоординацию родовой деятельности, что указывает на перспективность применения этого нового класса соединений в акушерской практике. Таким образом, возникает потребность в более детальном изучении влияния гистидина, триптофана и тирозина на сократимость миокарда и его адренореактивность. В связи с этим в работе была поставлена цель: оценить влияние гистидина, триптофана и тирозина, используемых в широком диапазоне концентраций (от 10^{-10} до 10^{-4} г/мл), на сократимость полосок миокарда правого желудочка небеременных крыс и их ответы на адреналин, используемый в концентрации, близкой к пороговой (10^{-9} г/мл). Так как в литературе до настоящего времени отсутствовали данные о зависимости сократимости и адренореактивности миокарда крыс-самок от гормонального фона, то исследование влияния аминокислот мы считали целесообразным провести с учетом фаз эстрального цикла, которые у крысы определяются по картине влагалищного мазка [3].

Материалы и методы. Исследовано 30 полосок (длиной 12 мм, шириной 1-2 мм) миокарда правого желудочка небеременных крыс, из которых 6 находились в проэструсе, 9 – в эструсе, 8 – в метаэструсе, 7 – в диэструсе. Фазы цикла определяли по картине влагалищно-

го мазка [3]. Считали возможным, учитывая данные А. Flores с соавторами [15] об уровне эстрогенов и прогестерона в проэструсе, эструсе, метаэструсе и диэструсе, при анализе результатов исследования разделить крыс на две группы – с доминированием эстрогенов (фазы проэструса и эструса) и с доминированием прогестерона (фазы метаэструса и диэструса). Регистрацию вызванных одиночными прямоугольными стимулами (5 мс; 20 В; 1 Гц) от стимулятора ЭСЛ-1 сокращений полосок проводили по методике [7] при 37°C в рабочей камере (объемом в 1 мл) «Миоцитографа» (фирма «Норрис», Россия) при ее непрерывной перфузии со скоростью 1,1 мл/мин оксигенированным раствором Кребса шприцевым дозатором (фирма «Норрис»), применяя изометрический датчик силы («Honeywell», США) и АЦП ЛА-70. Сократимость полосок оценивали по амплитуде вызванных сокращений, которую выражали в мН или в мН на мг сырой массы полоски или на мг сухой массы полоски (т. е. после 12-часового высушивания при комнатной температуре). Сырую и сухую массу полосок определяли на торсионных весах типа WT. В работе использовали гистидин («SIGMA-ALDRICH», Япония), триптофан, тирозин («ACROS ORGANICS», Бельгия), адреналина гидрохлорид (Московский эндокринный завод). Раствор Кребса (pH = 7,4) содержал (мм): NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl₂ – 2,52; MgCl₂ – 1,2; KH₂PO₄ – 0,6; NaHCO₃ – 4,7; C₆H₁₂O₆ – 11. Проведено три серии опытов. Во всех сериях последовательно (от 10^{-10} до 10^{-4} г/мл) воздействовали на полоску гистидином (серия I), триптофаном (серия II) и тирозином (серия III) до и на фоне воздействия адреналина в концентрации 10^{-9} г/мл. Опыты, содержащие 30 этапов, проводились по схеме: раствор Кребса (РК) → адреналин, 10^{-9} г/мл (Ад 9) → РК → аминокислота (10^{-10} г/мл, АК 10) → РК → АК 10 + Ад 9 → РК → АК 9 → РК → АК 9 + Ад 9 → РК → ... → ... РК → АК 4 → РК → АК 4 + Ад 9. Длительность каждого этапа – 3 мин. В связи с отсутствием нормального распределения показателей результаты исследования представлены в тексте и в таблицах в виде

медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) [1]. Оценку различий между двумя зависимыми выборками (т. е. между этапами серий) проводили по критерию Уилкоксона (U), а между независимыми выборками (между сериями) – по критерию Манна–Уитни ($M-U$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [7].

Результаты и обсуждение. *Сократимость миокарда.* Сырая масса исследованных нами полосок миокарда правого желудочка, значение которой было необходимо для оценки сократимости, у крыс при доминировании эстрогенов (фазы проэструса и эструса, $n = 15$) оказалась меньше ($p < 0,05^{M-U}$), чем у крыс с доминированием прогестерона (фазы метаэструса и диэструса, $n = 15$) – 74 (68; 88) мг против 88 (80; 107) мг. Однако для сухой массы полосок различия были статистически незначимы ($p > 0,05^{M-U}$) – ее значения составили 18 (16; 21) мг и 22 (20; 25) мг соответственно. Различия отсутствовали и при расчете содержания воды (в мг) в полоске в расчете на 1 мг ее сухой массы: при доминировании эстрогенов каждый мг сухой ткани полоски миокарда содержал 3,0 (3,0; 3,3) мг воды, а при доминировании прогестерона – 3,2 (3,0; 3,5) мг ($p > 0,05^{M-U}$). Все это мы учитывали при оценке зависимости сократимости миокарда от уровня половых гормонов. Судя по результатам серий I–III, сократимость миокарда правого желудочка сердца крыс, оцениваемая по абсолютному показателю, т. е. в мН, а также по нормированным показателям, т. е. в мН на мг сырой массы поло-

ски или в мН на мг ее сухой массы, не зависела от уровня половых гормонов. Действительно, амплитуда сокращений, регистрируемых на этапе 1, т. е. до воздействия адреналина и аминокислот, у крыс при доминировании эстрогенов ($n = 15$) составила 3,5 (2,5; 4,2) мН, или 0,04 (0,03; 0,05) мН/мг сырой массы, или 0,12 (0,10; 0,20) мН/мг сухой массы, а при доминировании прогестерона ($n = 15$) 3,1 (2,0; 4,4) мН, или 0,05 (0,04; 0,06) мН/мг, или 0,20 (0,15; 0,25) соответственно. При этом все различия между группами были статистически незначимы ($p > 0,05^{M-U}$). Таким образом, нам не удалось выявить зависимость сократимости от уровня половых гормонов – ни по абсолютному ее показателю (мН), ни по нормированным (мН на мг сырой массы или мН на мг сухой массы полосок).

Отметим, что впервые проведенное исследование по определению влияния половых гормонов на сократимость миокарда не позволило выявить зависимость сократимости от уровня половых гормонов, хотя удалось наблюдать тенденцию, свидетельствующую о возможности повышения сократимости (судя по расчету на мг сухой массы миокарда) под влиянием прогестерона. Поэтому мы не исключаем, что при большем числе наблюдений можно будет выявить способность прогестерона повышать удельную сократимость миокарда.

Влияние гистидина, триптофана и тирозина (10^{-10} , 10^{-9} , ..., 10^{-4} г/мл) на амплитуду вызванных сокращений. Показано (табл. 1), что у небеременных крыс, независимо от гормональ-

Таблица 1

АМПЛИТУДА ВЫЗВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПОЛОСОК МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АДРЕНАЛИНА (10^{-9} г/мл), ГИСТИДИНА (10^{-10} - 10^{-4} г/мл) И ИХ СМЕСИ, % к предыдущему этапу эксперимента, медиана и 25-й и 75-й процентиля

Этапы опыта	Действующее вещество	Эстрогеновый фон (n = 5)	Прогестероновый фон (n = 5)	Независимо от фазы цикла (n = 10)
2	Адреналин (10^{-9} г/мл)	101 (100; 125)	104 (103; 115)*	104 (102; 115)
4	Гистидин (10^{-10} г/мл)	99 (97; 116)	100 (98; 122)	99 (97; 114)
6	Гистидин + адреналин	91 (87; 135)	86 (81; 133)	89 (82; 123)

Продолжение табл. 1

Этапы опыта	Действующее вещество	Эстрогеновый фон (n = 5)	Прогестероновый фон (n = 5)	Независимо от фазы цикла (n = 10)
8	Гистидин (10 ⁻⁹ г/мл)	94 (93; 103)	105 (86; 119)	97 (86; 107)
10	Гистидин + адреналин	84 (81; 97)*	86 (85; 116)	86 (84; 104)А
12	Гистидин (10 ⁻⁸ г/мл)	100 (94; 127)	97(92; 161)	99 (91; 128)
14	Гистидин + адреналин	108 (93; 113)	93 (83; 138)	101 (84; 112)
16	Гистидин (10 ⁻⁷ г/мл)	103 (99; 124)	101 (92; 106)	102 (94; 115)
18	Гистидин + адреналин	82 (79; 121)	90 (81; 104)	86 (78; 112)
20	Гистидин (10 ⁻⁶ г/мл)	75 (71; 135)	110 (109; 125)	109 (72; 124)
22	Гистидин + адреналин	80 (79; 114)	98 (89; 107)	91 (80; 106)
24	Гистидин (10 ⁻⁵ г/мл)	90 (79; 152)	119 (87; 132)	104 (76; 134)
26	Гистидин + адреналин	80 (74; 147)	99 (86; 128)	91 (77; 138)
38	Гистидин (10 ⁻⁴ г/мл)	87 (82; 145)	117 (96; 120)	103 (84; 120)
30	Гистидин + адреналин	83 (83; 122)	80 (74; 114)	83 (75; 114)

Примечание. * – различие с предыдущим этапом (раствор Кребса) статистически значимо ($p < 0,05^y$); А – различие с эффектом адреналина статистически значимо ($p < 0,05^{M-y}$). Этапы 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 – раствор Кребса.

ного фона, гистидин в концентрациях 10⁻¹⁰–10⁻⁷ г/мл статистически значимо не изменял амплитуду сокращений миокарда. При его использовании в относительно высоких (10⁻⁶, 10⁻⁵ и 10⁻⁴ г/мл) концентрациях выявлена тенденция, указывающая на способность гистидина повышать амплитуду сокращений у крыс при доминировании прогестерона и уменьшать ее при доминировании эстрогенов. Так, при

действии гистидина в концентрации 10⁻⁶ г/мл у крыс с прогестероновым фоном она составила 110 % от предыдущего этапа, а у крыс с эстрогеновым фоном – 75 %; для гистидина в концентрации 10⁻⁵ г/мл эти значения составили 119 % и 90 %, а для гистидина в концентрации 10⁻⁴ г/мл – 117 % и 87 %.

Установлено, что триптофан (табл. 2) ни в одной из концентраций не повышает амплитуду

Таблица 2

АМПЛИТУДА ВЫЗВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПОЛОСОК МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АДРЕНАЛИНА (10⁻⁹ Г/МЛ), ТРИПТОФАНА (10⁻¹⁰-10⁻⁴ Г/МЛ) ИЛИ ИХ СМЕСИ, % к предыдущему этапу эксперимента, медиана и 25-й и 75-й процентиля

Этапы опыта	Действующее вещество	Эстрогеновый фон (n = 5)	Прогестероновый фон (n = 5)	Независимо от фазы цикла (n = 10)
2	Адреналин (10 ⁻⁹ г/мл)	100 (99; 129)	107 (102; 111)	104 (99; 116)
4	Триптофан(10 ⁻¹⁰ г/мл)	100 (95; 111)	104 (95; 115)	102 (93; 110)
6	Триптофан + адреналин	100 (90; 115)	85 (84; 98)	88 (84; 103) А
8	Триптофан (10 ⁻⁹ г/мл)	80 (73; 115)	100 (93; 111)	96 (80; 111)

Продолжение табл. 2

Этапы опыта	Действующее вещество	Эстрогеновый фон (n = 5)	Прогестероновый фон (n = 5)	Независимо от фазы цикла (n = 10)
10	Триптофан + адреналин	100 (99; 108)	104 (99; 114)	102 (99; 108)
12	Триптофан (10 ⁻⁸ г/мл)	94 (93; 127)	97 (93; 110)	96 (92; 113)
14	Триптофан + адреналин	99 (92; 110)	98 (95; 103)	99 (92; 103)
16	Триптофан (10 ⁻⁷ г/мл)	76 (72; 96)*	113 (96; 129)	93 (74; 115)
18	Триптофан + адреналин	95 (94; 97)*	100 (92; 158)	95 (92; 102)А
20	Триптофан (10 ⁻⁶ г/мл)	97 (93; 116)	101 (96; 143)	99 (94; 116)
22	Триптофан + адреналин	93 (92; 104)	99 (98; 143)	97 (92; 117)
24	Триптофан (10 ⁻⁵ г/мл)	82 (81; 101)	101 (86; 109)	89 (81; 104)
26	Триптофан + адреналин	94 (85; 137)	87 (85; 111)	90 (83; 110)
28	Триптофан (10 ⁻⁴ г/мл)	102 (95; 104)	100 (88; 137)	101 (92; 107)
30	Триптофан + адреналин	87 (83; 108)	120 (107; 173)	104 (84; 141)

Примечание. * – различие с предыдущим этапом (раствор Кребса) статистически значимо ($p < 0,05^y$); А – различие с эффектом адреналина статистически значимо ($p < 0,05^{M-y}$). Этапы 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 – раствор Кребса.

ду вызванных сокращений, а в концентрации 10⁻⁷ г/мл он снижает ее у крыс с эстрогеновым фоном (n = 5) до 76 %* ($p < 0,05^y$), в то время как у крыс с прогестероновым фоном он не менял ее – она составила 113 % ($p > 0,05^y$).

Тирозин (табл. 3, рисунок) ни в одной из концентраций не повышал амплитуду вызванных сокращений. Более того, у крыс с прогестероновым фоном он статистически значи-

мо снижал ее, что выявлено при воздействии тирозина в концентрации 10⁻¹⁰ г/мл (до 92 %* против 104 % у крыс с эстрогеновым фоном), 10⁻⁹ г/мл (91 %* против 96 %), 10⁻⁸ г/мл (82 %* против 90 %) и 10⁻⁶ г/мл (85 %* против 101 %).

Таким образом, нами впервые показано, что гистидин (10⁻¹⁰ – 10⁻⁴ г/мл), триптофан (10⁻¹⁰ – 10⁻⁴ г/мл) и тирозин (10⁻¹⁰ – 10⁻⁴ г/мл) не проявляют положительный ИЭ в опытах

Таблица 3

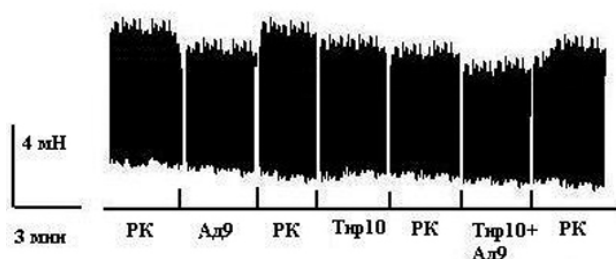
АМПЛИТУДА ВЫЗВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПОЛОСОК МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АДРЕНАЛИНА (10⁻⁹ Г/МЛ), ТИРОЗИНА (10⁻¹⁰-10⁻⁴ Г/МЛ) ИЛИ ИХ СМЕСИ, % к предыдущему этапу эксперимента, медиана и 25-й и 75-й процентиля

Этапы опыта	Действующее вещество	Эстрогеновый фон (n = 5)	Прогестероновый фон (n = 5)	Независимо от фазы цикла (n = 10)
2	Адреналин (10 ⁻⁹ г/мл)	98 (97; 110)	93 (89; 99)	97 (94; 104)
4	Тирозин(10 ⁻¹⁰ г/мл)	104 (97; 112)	92 (83; 98)*#	96 (91; 106)
6	Тирозин + адреналин	90 (87; 109)	85 (84; 106)	87 (85; 105)*
8	Тирозин (10 ⁻⁹ г/мл)	96 (89; 102)	91 (79; 92)*	91 (84; 97)*

Этапы опыта	Действующее вещество	Эстрогеновый фон (n = 5)	Прогестероновый фон (n = 5)	Независимо от фазы цикла (n = 10)
10	Тирозин + адреналин	96 (86; 114)	95 (90; 112)	96 (86; 109)
12	Тирозин (10^{-8} г/мл)	90 (85; 103)	82 (80; 94)*	87 (80; 94)*
14	Тирозин + адреналин	80 (78; 104)	83 (77; 125)	80 (77; 104)
16	Тирозин (10^{-7} г/мл)	96 (88; 107)	94 (78; 117)	96 (83; 109)
18	Тирозин + адреналин	98 (89; 112)	86 (84; 134)	91 (84; 112)
20	Тирозин (10^{-6} г/мл)	101 (97; 111)	85 (81; 96)*	91 (83; 106)
22	Тирозин + адреналин	99 (84; 119)	91 (83; 105)	96 (81; 111)
24	Тирозин (10^{-5} г/мл)	108 (88; 118)	88 (80; 110)	90 (81; 112)
26	Тирозин + адреналин	87 (78; 112)	120 (103; 151)	95 (79; 128)
28	Тирозин (10^{-4} г/мл)	90 (84; 125)	92 (77; 122)	91 (78; 120)
30	Тирозин + адреналин	103 (93; 151)	121 (120; 126)	117 (103; 125) А

Примечание. * – различие с предыдущим этапом (раствор Кребса) статистически значимо ($p < 0,05^y$); # – различие с эстрогеновым фоном статистически значимо ($p < 0,05^{M-y}$); А – различие с эффектом адреналина статистически значимо ($p < 0,05^{M-y}$). Этапы 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 – раствор Кребса.

с полосками миокарда правого желудочка небеременных крыс независимо от гормонального фона. Это частично противоречит данным Ю.А. Пенкиной и соавторов [7], согласно кото-



Механограмма полоски правого желудочка сердца небеременной (в фазе эструса) крысы при действии адреналина (10^{-9} г/мл; Ад 9), тирозина (10^{-10} г/мл; Тир 10) или их смеси в условиях непрерывной электростимуляции (1Гц, 5 мс, 20 В): РК – раствор Кребса, калибровка 4 мН, 3 мин (фрагмент демонстрирует этапы опытов серии III, а также отсутствие положительных инотропных эффектов адреналина и тирозина и отсутствие у тирозина бета-адреносенсибилизирующей активности)

рым гистидин в концентрациях 10^{-4} и 10^{-3} г/мл проявляет положительный ИЭ, хотя триптофан (10^{-6} – 10^{-4} г/мл) и тирозин (10^{-5} – 10^{-3} г/мл) не оказывают подобного эффекта. С учетом результатов исследования К.Н. Коротаевой и соавторов [5], полученных при исследовании биоптатов миокарда, иссеченных из ушка правого предсердия пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию, согласно которым гистидин (10^{-5} г/мл), триптофан (10^{-4} г/мл) и тирозин (10^{-5} и 10^{-4} г/мл) оказывают положительный ИЭ, мы полагаем, что эти аминокислоты могут повышать сократимость, но при условии, что исходно в кардиомиоцитах имеют место нарушения функционирования контрактильного и Са-транспортирующего механизмов.

Тот факт, что в отдельных случаях триптофан (10^{-7} г/мл у крыс с доминированием эстрогенов) и тирозин (10^{-9} , 10^{-8} и 10^{-6} г/мл у крыс с доминированием прогестерона) статистически значимо снижали амплитуду вызванных сокращений, дает нам основание предположить, что

они могут влиять на функционирование Са-транспортующих механизмов, которые, как известно [2, 18, 19, 20, 23], в кардиомиоцитах представлены в виде потенциал- и рецептор-управляемых Са-каналов, а также Са-каналов, управляемых Са-депо, риаинодочувствительных и инозитолтрифосфатчувствительных каналов саркоплазматического ретикулума, Са-насоса плазматической мембраны, Са-насоса саркоплазматического ретикулума, Na-Са-обменного механизма. Вопрос о том, какой из этих механизмов причастен к выявленному феномену, требует дополнительных исследований.

Влияние гистидина, триптофана и тирозина (10^{-10} , 10^{-9} , ... , 10^{-4} г/мл) на эффект адреналина, используемого в концентрации 10^{-9} г/мл.

Нами установлено, что адреналин в концентрации 10^{-9} г/мл не изменяет амплитуду сокращений ($p > 0,05^y$): при доминировании эстрогенов она составила 100 (98; 113) % от фона, при доминировании прогестерона – 102 (96; 110) %, при этом межгрупповые различия были статистически незначимы. Ранее нами было показано [12], что в аналогичных условиях адреналин в концентрации 10^{-5} г/мл статистически значимо повышает амплитуду вызванных сокращений полосок миокарда небеременных крыс. Это означает, что в сериях I–III адреналин применялся в подпороговой концентрации, как это и предусматривается методикой выявления бета-адреносенсибилизирующей активности исследуемых веществ или биологических сред [8, 13]. Отметим, что, хотя результаты этой части нашего исследования не позволили оценить зависимость адренореактивности миокарда правого желудочка крысы от гормонального фона, т. к. применяемая концентрация адреналина (10^{-9} г/мл) являлась подпороговой, мы не исключаем, что адренореактивность миокарда крысы (как и человека) может зависеть от уровня половых гормонов. Очевидно, что требуются более детальные исследования этого вопроса с применением адреналина в широком диапазоне концентраций и/или различных агонистов бета-АР и альфа-АР.

При оценке влияния гистидина, триптофана и тирозина (все в концентрациях от 10^{-10} до 10^{-4} г/мл) на сократительный ответ миокарда при воздействии адреналином (10^{-9} г/мл) нами установлено (*табл. 1*), что гистидин ни в одной из концентраций не повышал способность адреналина проявлять положительный ИЭ в опытах с миокардом небеременных (независимо от фазы цикла) крыс. Более того, на фоне гистидина в концентрациях 10^{-9} г/мл адреналин приобретал способность статистически значимо ($p < 0,05^y$) снижать (до 84 % от исходного) амплитуду сокращений миокарда крыс при доминировании эстрогенов, хотя снижение амплитуды сокращений под влиянием адреналина (до 86 %) у крыс при доминировании прогестерона было статистически незначимо ($p > 0,05^y$). Аналогично триптофан (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) и тирозин (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) не проявляли бета-адреносенсибилизирующую активность – на их фоне адреналин по-прежнему не оказывал положительного ИЭ. Более того, на фоне триптофана в концентрации 10^{-7} г/мл адреналин проявлял отрицательный ИЭ, в опытах с миокардом крыс с эстрогеновым фоном он снижал ее до 95 % от исходного уровня (у крыс с прогестероновым фоном она составила 100 %). Все это означает, что гистидин, триптофан и тирозин (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) в опытах с интактным миокардом не проявляют бета-адреносенсибилизирующую активность, а в отдельных случаях даже проявляют бета-адреноблокирующую активность. Вместе с тем ранее в опытах с миокардом небеременных крыс нами было показано [4, 12], что сыворотка крови как источник эндогенного сенситизатора бета-АР, или ЭСБАР, а также гистидин (10^{-4} г/мл), триптофан (10^{-4} г/мл), тирозин (10^{-4} г/мл) и милдронат (10^{-5} г/мл) восстанавливают способность адреналина (10^{-5} г/мл) проявлять положительный ИЭ, который был снижен под влиянием бета-адреноблокаторов.

Обсуждая эти результаты исследования, отметим, что ранее в опытах с миокардом крысы, адренорецепторы которого, как известно [24], преимущественно представлены популяцией бета₂-АР, была установлена способность ги-

стидина, триптофана и тирозина повышать эффективность активации бета₂-АР при действии адреналином в подпороговых или пороговых концентрациях: эти аминокислоты повышали способность адреналина ингибировать спонтанную или вызванную (например, гиперкалиевым раствором) сократительную активность [1, 8, 10–12]. Это явление объяснялось авторами способностью гистидина, триптофана и тирозина связываться с сайтом бета₂-АР, в результате чего аллостерически возрастает сродство рецептора к адреналину и тем самым повышается эффективность передачи сигнала от рецептора к внутриклеточному эффектору. В наших исследованиях показано, что все эти три аминокислоты при их использовании в широком диапазоне концентраций (от 10⁻¹⁰ до 10⁻⁴ г/мл) не повышают способность адреналина оказывать положительный ИЭ, т. е. не проявляют бета-адреносенсибилизирующую активность. Подобную закономерность наблюдали Ю.А. Пенкина и соавторы [7]: по их данным гистидин (10⁻⁵ – 10⁻³ г/мл), триптофан (10⁻⁶ – 10⁻⁴ г/мл) и тирозин (10⁻⁵ – 10⁻⁴ г/мл) не повышали способность адреналина (10⁻⁷ г/мл) проявлять положительный ИЭ в опытах с интактным миокардом крысы. В то же время эти авторы показали, что гистидин, триптофан и тирозин восстанавливают способность адреналина проявлять положительный ИЭ, если он исходно был ингибирован лизофосфатидилхолином (10⁻⁵ г/мл). Недавно в опытах с миокардом крысы нами было показано, что сыворотка крови как источник эндогенного сенсибилизатора бета-АР, или ЭСБАР [4, 12], а также гистидин (10⁻⁴ г/мл), триптофан (10⁻⁴ г/мл), тирозин (10⁻⁴ г/мл) и милдронат (10⁻⁵ г/мл) [4, 12] восстанавливают способность адреналина (10⁻⁵ г/мл) проявлять положительный ИЭ, который был снижен бета-адреноблокаторами (пропранололом или атенололом). Все это означает, что исследуемые аминокислоты способны проявлять бета-адреносенсибилизирующее влияние в отношении миокарда крысы, но не на интактном миокарде, а на миокарде, у которого эффективность активации бета-АР исходно снижена. Как объяснить этот

факт? Исходя из представлений о наличии в кардиомиоцитах крыс преимущественно трех популяций бета-АР, а именно бета₁-АР, бета₂-АР [16, 22] и бета₃-АР [17, 21], мы полагаем, что в опытах с интактным миокардом крысы под влиянием гистидина, триптофана или тирозина повышается эффективность активации не только бета₂-АР, активация которых, как известно [16, 22], повышает сократимость кардиомиоцитов, но и двух других популяций бета-АР кардиомиоцитов, в т. ч. бета₁-АР, при активации которых, согласно данным литературы [16, 22], реализуется положительный ИЭ адреналина, а также бета₃-АР, при активации которых, судя по данным [17, 21], реализуется отрицательный ИЭ адреналина. По этой причине в опытах с интактным миокардом не удается наблюдать усиление положительного ИЭ адреналина. Более того, при определенных условиях аминокислоты могут даже статистически значимо снижать проявление положительного ИЭ, т. е. могут проявлять бета-адреноблокирующую активность, как это было установлено нами в отношении гистидина (10⁻⁹ г/мл) и триптофана (10⁻⁷ г/мл) в опытах на крысах с доминированием эстрогенов. Очевидно, что в этом случае повышение эффективности активации бета₃-АР было более выражено, чем эффективность активации бета₁-АР и бета₂-АР.

Пытаясь объяснить способность ЭСБАР или его аналогов восстанавливать эффективность активации бета₁-АР и бета₂-АР, сниженную лизофосфатидилхолином или адреноблокаторами, мы предполагаем, что при их действии на миокард преимущественно уменьшается эффективность активации бета₁- и бета₂-АР и в меньшей степени – бета₃-АР. Косвенно об этом свидетельствует ранее установленный нами факт, что на фоне пропранолола или атенолола адреналин вместо положительного ИЭ вызывает отрицательный ИЭ [4, 12]. Очевидно, что в этих условиях гистидин, триптофан и тирозин (как и эндогенный сенсибилизатор бета-АР, или ЭСБАР) преимущественно восстанавливает эффективность активации бета₁-АР и бета₂-АР и в меньшей степени бета₃-АР, следствием

чего и является частичное восстановление способности адреналина проявлять положительный ИЭ на фоне лизофосфатидилхолина или адrenoблокаторов в присутствии ЭСБАР или его аналогов.

Таким образом, результаты наших исследований, проведенных с интактным миокардом небеременных крыс, позволяют заключить, что гистидин, триптофан и тирозин, вероятное всего, являются неселективными сенсibiliзаторами бета-АР, т. е. они повышают эффективность активации бета₁-АР, бета₂-АР, бета₃-АР и, возможно, бета₄-АР, наличие которых показано в работе [14]. Поэтому для клинического применения экзогенных сенсibiliзаторов бета-АР возникает необходимость создания селективных сенсibiliзаторов бета-АР, т. е. веществ, способных избирательно повышать эффективность соответствующей популяции бета-АР кардиомиоцитов.

Выводы.

1. Не выявлено статистически значимых различий между крысами, находящимися в фазе проэструса или эструса, и крысами, находящимися в фазе метаэструса или диэструса, по амплитуде вызванных электростимулами сокращений полосок миокарда правого желу-

дочка, выраженной в мН, в мН на мг сырой или на мг сухой массы полосок.

2. Гистидин, триптофан и тирозин (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) в обеих группах крыс не повышают амплитуду вызванных сокращений миокарда, т. е. не проявляют положительный ИЭ. В отдельных случаях триптофан (10^{-7} г/мл у крыс с доминированием эстрогенов) и тирозин (10^{-9} , 10^{-8} и 10^{-6} г/мл у крыс с доминированием прогестерона) статистически значимо снижают ее.

3. Гистидин, триптофан и тирозин (10^{-10} – 10^{-4} г/мл) в обеих группах крыс не усиливают сократительный ответ на адреналин (10^{-9} г/мл), т. е. не проявляют бета-адреносенсibiliзирующую активность. В отдельных случаях у крыс при доминировании эстрогенов гистидин (10^{-9} г/мл) и триптофан (10^{-7} г/мл) статистически значимо снижают ответ миокарда на адреналин. Все это объясняется тем, что гистидин, триптофан и тирозин повышают эффективность активации не только бета₁- и бета₂- , но и бета₃-адренорецепторов, при активации которых, как известно, сократимость миокарда снижается, и указывает на необходимость и перспективность создания селективных сенсibiliзаторов бета-адренорецепторов.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
2. Зефирова А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). Казань, 2010. 271 с.
3. Киришенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. М. 1969. 256 с.
4. Коротаева Ю.В., Циркин В.И. Эндогенный сенсibiliзатор бета-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналоги как антагонисты бета-адреноблокаторов // Вятский мед. вестн. 2013. № 4. С. 24–30.
5. Коротаева К.Н., Циркин В.И., Вязников В.А. Положительный инотропный эффект тирозина, гистидина и триптофана в опытах с изолированным миокардом сердца человека // Бюлл. эксп. биологии и медицины. 2012. Т. 153(1). С. 59–62.
6. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А. и др. Активность ряда аминокислот как возможных сенсibiliзаторов β-адренорецепторов гладкой мышцы // Доклады Академии наук. 1998. Т. 363(1). С. 133–136.
7. Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и ЛФХ на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 3 (Биология). 2008. Вып. 1. С. 56–68.
8. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров, 2006. 183 с.

-
-
9. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Влияние пищевых аминокислот на сократительную способность, β -адрено- и М-холинореактивность гладких мышц крыс // Вопросы питания. 2008. Т. 77(5). С. 26–32.
 10. Торопов А.Л., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Исследование механизма действия эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналогов // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 3 (Биология). 2011. Вып. 1. С. 27–42.
 11. Туманова Т.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Способность L-гистидина снижать десенситизацию миометрия к адреналину // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. Т. 138(10). С. 364–367.
 12. Циркин В.И., Коротаева Ю.В. Влияние сыворотки крови беременных женщин на адренореактивность миоарда правого желудочка сердца крысы, сниженную бета-адреноблокаторами // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2013. № 4. С. 77–88.
 13. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Торопов А.Л. Эндогенный сенсibilизатор бета-адренорецепторов и его аналоги в опытах с миометрием крысы уменьшают бета-адреноблокирующий эффект обзидана // Доклады Академии наук. 2010. Т. 435(1). С. 131–137.
 14. Bundkirchen A., Brixius K., Bölck B., Schwinger R. Bucindolol Exerts Agonistic Activity on the Propranolol-Insensitive State of Beta1-Adrenoceptors in Human Myocardium // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 300(3). P. 794–801.
 15. Flores A., Velasco J., Gallegos A., et al. Acute Effects of Unilateral Sectioning the Superior Ovarian Nerve of Rats with Unilateral Ovariectomy on Ovarian Hormones (Progesterone, Testosterone and Estradiol) Levels Vary During the Estrous Cycle // Reprod. Biol. Endocrinol. 2011. № 9(34).
 16. Gauthier C., Leblais V., Kobzik L. et al. The Negative Inotropic Effect of Beta3-Adrenoceptor Stimulation Is Mediated by Activation of a Nitric Oxide Synthase Pathway in Human Ventricle // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102(7). P. 1377–1384.
 17. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J. Beta-3 Adrenoceptors as New Therapeutic Targets for Cardiovascular Pathologies // Curr. Heart Fail. Rep. 2011. Vol. 8(3). P. 184–192.
 18. Guggilam A., Hutchinson K., West T. et al. In Vivo and in Vitro Cardiac Responses to Beta-Adrenergic Stimulation in Volume-Overload Heart Failure // J. Mol. Cell. Cardiol. 2013. Vol. 57. P. 47–58.
 19. Lanner J. Ryanodine Receptor Physiology and Its Role in Disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2012. Vol. 740. P. 217–234.
 20. Madsen C., Klausen T., Fabian A. et al. On the Role of TRPC1 in Control of Ca^{2+} Influx, Cell Volume, and Cell Cycle // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. Vol. 303(6). P. 625–634.
 21. Niu X., Watts V., Cingolani O. et al. Cardioprotective Effect of Beta-3 Adrenergic Receptor Agonism: Role of Neuronal Nitric Oxide Synthase // J. Am. Cell. Cardiol. 2012. Vol. 59(22). P. 1979–1987.
 22. Pérez-Schindler J., Philp A., Hernandez-Cascales J. Pathophysiological Relevance of the Cardiac β_2 -adrenergic Receptor and Its Potential as a Therapeutic Target to Improve Cardiac Function // Eur. J. Pharmacol. 2013. Vol. 698(1-3). P. 39–47.
 23. Stokke M., Rivelsrud F., Sjaastad I., et al. From Global to Local: A New Understanding of Cardiac Electromechanical Coupling // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2012. Vol. 132(12-13). P. 1457–1460.
 24. Wray S., Kupittayanant S., Shmygol A. et al. The Physiological Basis of Uterine Contractility: A Short Review // Exp. Physiol. 2001. Vol. 86(2). P. 239–246.

References

1. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical Statistics]. Moscow, 1999, 459 p.
2. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. *Ionnye kanaly vzbudimoy kletki (struktura, funktsiya, patologiya)* [Ion Channels of Excitable Cell (Structure, Function, Pathology)]. Kazan, 2010. 271 p.
3. Kirshenblat Ya.D. *Praktikum po endokrinologii* [Practical Training in Endocrinology]. Moscow, 1969. 256 p.
4. Korotaeva Yu.V., Tsirkin V.I. Endogennyy sensibilizator beta-adrenoreptorov (ESBAR) i ego analogi kak antogonisty beta-adrenoblokatorov [Endogenous Sensitizer of Beta-Adrenergic Receptors (ESBAR) and Its Analogues as Antagonists of Beta-Adrenoblockers]. *Iyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2013, no. 4, pp. 24–30.

5. Korotaeva K.N., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A. Polozhitel'nyy inotropnyy effekt tirozina, gistidina i triptofana v opytakh s izolirovannym miokardom serdtsa cheloveka [Positive Inotropic Effect of Tyrosine, Histidine, and Tryptophan In Experiments on Isolated Human Myocardium]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2012, vol. 153 (1), pp. 59–62.
6. Nozdrachev A.D., Tumanova T.V., Dvoryanskiy S.A., et al. Aktivnost' ryada aminokislot kak vozmozhnykh sensibilizatorov β -adrenoretseptorov gladkoy myshtsy [Activity of a Number of Amino Acids as Potential Sensitizers for Smooth Muscle β -adrenergic Receptors]. *Doklady Akademii nauk*, 1998, vol. 363 (1), pp. 133–136.
7. Penkina Yu.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Vliyanie syvorotki krovi cheloveka, gistidina, triptofana, tirozina, mildronata i LFKh na inotropnyy effekt adrenalina v opytakh s miokardom lyagushki i krysy [Influence of Human Blood Serum, Histidine, Tryptophane, Tyrosine, Mildronat and Lysophosphatidylcholine on Positive Inotropic Effect of Adrenaline in Experiences with Frog and Rat Myocardium]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (Biologiya)*, 2008, iss. 1, pp. 56–68.
8. Sizova E.N., Tsirkin V.I. *Fiziologicheskaya kharakteristika endogennykh modulyatorov β -adreno- i M-kholinoreaktivnosti* [Physiological Characteristics of Endogenous Modulators of β -adrenergic and M-cholinergic Reactivity]. Kirov, 2006, p. 183.
9. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V. Vliyanie pishchevykh aminokislot na sokratitel'nuyu sposobnost', β -adreno- i M-kholinoreaktivnost' gladkikh myshts krysy [Effect of Alimentary Amino Acids on Contractility of β -adreno- and M-cholinoreactivity of Smooth Muscles in Rats]. *Voprosy pitaniya*, 2008, vol. 77 (5), pp. 26–32.
10. Toropov A.L., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Issledovanie mekhanizma deystviya endogennoy sensibilizatora beta-adrenoretseptorov (ESBAR) i ego analogov [Study of Action Mechanism of Endogenous Sensitizer of β -adrenergic receptors (ESBAR) and Its Analogues]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (Biologiya)*, 2011, iss. 1, pp. 27–42.
11. Tumanova T.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I. Sposobnost' L-gistidina snizhat' desensitizatsiyu miometriya k adrenalinu [The Ability of L-histidine to Reduce Desensitization of Myometrium to Adrenaline]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2004, vol. 138 (10), pp. 364–367.
12. Tsirkin V.I., Korotaeva Yu.V. Vliyanie syvorotki krovi beremennykh zhenshchin na adrenoreaktivnost' mioarda pravogo zheludochka serdtsa krysy, snizhennuyu beta-adrenoblokatorami [Effect of Pregnant Women Blood Serum on Adrenoreactivity of Rat Right Ventricle Myocardium Reduced by Beta-Blockers]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2013, no. 4, pp. 77–88.
13. Tsirkin V. I., Nozdrachev A. D., Toropov A. L. Endogennyy sensibilizator beta-adrenoretseptorov i ego analogi v opytakh s miometriem krysy umen'shayut beta-adrenoblokiruyushchiy effekt obzidana [An Endogenous Sensitizer of β -adrenergic Receptors and Its Analogs in the Experiments with Rat Myometrium Reduce the β -adrenoblocking Effect of Obzidan]. *Doklady Akademii nauk*, 2010, vol. 435 (1), pp. 131–137.
14. Bundkirchen A., Brixius K., Bölc B., Schwinger R. Bucindolol Exerts Agonistic Activity on the Propranolol-Insensitive State of Beta1-Adrenoceptors in Human Myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, vol. 300 (3), pp. 794–801.
15. Flores A., Velasco J., Gallegos A., et al. Acute Effects of Unilateral Sectioning the Superior Ovarian Nerve of Rats with Unilateral Ovariectomy on Ovarian Hormones (Progesterone, Testosterone and Estradiol) Levels Vary During the Estrous Cycle. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011, no. 9 (34).
16. Gauthier C., Leblais V., Kobzik L., et al. The Negative Inotropic Effect of Beta3-Adrenoceptor Stimulation Is Mediated by Activation of a Nitric Oxide Synthase Pathway in Human Ventricle. *J. Clin. Invest.*, 1998, vol. 102 (7), pp. 1377–1384.
17. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J. Beta-3 Adrenoceptors as New Therapeutic Targets for Cardiovascular Pathologies. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2011, vol. 8 (3), pp. 184–192.
18. Guggilam A., Hutchinson K., West T., et al. In Vivo and in Vitro Cardiac Responses to Beta-Adrenergic Stimulation in Volume-Overload Heart Failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013, vol. 57, pp. 47–58.
19. Lanner J. Ryanodine Receptor Physiology and Its Role in Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012, vol. 740, pp. 217–234.
20. Madsen C., Klausen T., Fabian A., et al. On the Role of TRPC1 in Control of Ca^{2+} Influx, Cell Volume, and Cell Cycle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2012, vol. 303 (6), pp. 625–634.

21. Niu X., Watts V., Cingolani O., et al. Cardioprotective Effect of Beta-3 Adrenergic Receptor Agonism: Role of Neuronal Nitric Oxide Synthase. *J. Am. Cell. Cardiol.*, 2012, vol. 59 (22), pp. 1979–1987.

22. Pérez-Schindler J., Philp A., Hernandez-Cascales J. Pathophysiological Relevance of the Cardiac β_2 -adrenergic Receptor and Its Potential as a Therapeutic Target to Improve Cardiac Function. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, vol. 698 (1–3), pp. 39–47.

23. Stokke M., Rivelrud F., Sjaastad I., et al. From Global to Local: A New Understanding of Cardiac Electromechanical Coupling. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2012, vol. 132 (12–13), pp. 1457–1460.

24. Wray S., Kupittayanant S., Shmygol A., et al. The Physiological Basis of Uterine Contractility: A Short Review. *Exp. Physiol.*, 2001, vol. 86 (2), pp. 239–246.

Tsirkin Viktor Ivanovich

Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Korotaeva Yuliya Vladimirovna

Postgraduate Student, Natural Geography Faculty,
Vyatka State Humanities University (Kirov, Russia)

INFLUENCE OF HISTIDINE, TRYPTOPHAN, AND TYROSINE ON CONTRACTILITY AND ADRENOREACTIVITY OF RIGHT VENTRICLE MYOCARDIUM IN NONPREGNANT RATS

Experiments were carried out on myocardium strips of right ventricular of 30 nonpregnant rats (15 were in proestrus or estrus, i.e. under the dominance of estrogens, and 15 – in metestrus or diestrus, i.e. under the dominance of progesterone). At the same time, we could not reveal any dependence of rat myocardium contractility on the phases of estrous cycle. Histidine, tryptophan and tyrosine (10^{-4} – 10^{-10} g/ml) do not increase the amplitude of myocardium contractions, i.e. these amino acids do not show the positive inotropic effect identified earlier. Histidine, tryptophan and tyrosine (10^{-10} – 10^{-4} g/ml) do not enhance the ability of adrenaline (10^{-9} g/ml) to have a positive inotropic effect, i.e. they are not involved in beta-adrenosensibilizing activity which is usually observed in experiments with rat myometrium. This can be explained by the fact that histidine, tryptophan and tyrosine, while increasing the activation efficiency of β_1 - and β_2 -adrenoreceptors, also increase it in β_3 -adrenoreceptors, which, as is known, results in reduced myocardial contractility. We come to the conclusion that selective beta-adrenoreceptors sensitizers are a necessity having good prospects.

Keywords: *histidine, tryptophan, tyrosine, myocardium contractility, beta-adrenoreceptors.*

Контактная информация:

Циркин Виктор Иванович

адрес: 610002, г. Киров, ул. Свободы, д. 122;

e-mail: tsirkin@list.ru

Коротаева Юлия Владимировна

адрес: 610002, г. Киров, ул. Свободы, д. 122;

e-mail: segecha-meinherz@mail.ru

Рецензент – *Агафонов Ю.В.*, доктор медицинских наук, профессор Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск)