

УДК 612.172.1:615.218.1:615.217.32:615.217.22

А. Н. Караченцев, А. Г. Баранов

Роль периферической холинергической и адренергической рецепции в действии гистамина на изолированные коронарные артерии

Спазм коронарных артерий как одна из причин клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) широко обсуждается в современной научной литературе [2, 3]. Не вызывает сомнения, что вазоспастический механизм может лежать в основе различных форм ИБС, включая не только вариантную и нестабильную стенокардию, но и обычную стенокардию покоя и напряжения [3]. Однако до настоящего времени, этиология и патогенез коронарospазма остаются нерасшифрованными [2, 5]. Удовлетворительных моделей спазма нет, а адаптивные реакции венечных артерий нередко рассматриваются как патологические [5].

Природа коронарospазма многофакторна. Среди возможных причин острой ишемии миокарда вазоспастической природы, ведущую роль играет гистаминовый коронарный спазм [2, 4]. Высвобождаясь из тучных клеток и агрегированных тромбоцитов и базофилов, гистамин обуславливает появление не только первичных клинических признаков коронарной недостаточности, но и может приводить к инфаркту миокарда и (или) внезапной смерти [2, 4]. Важная роль в патогенезе коронарospазма отводится нарушению нервного контроля венечного кровообращения. Провокация спазма адрено- и холиномиметическими препаратами и способность блокаторов вегетативной нервной системы устранять его у людей с коронарной болезнью сердца, свидетельствуют в пользу роли нейрогуморального фактора как пускового механизма, осуществляемого либо через альфа-адренорецепторы, либо через парасимпатические пути [2, 3, 7]; причем именно крупные эпикардальные артерии, где преимущественно наблюдается коронарospазм, наиболее обильно снабжены альфа-адренергическими и парасимпатическими рецепторами [3], а также H_1 -гистаминорецепторами, со стимуляцией которых и связано коронарospастическое действие гистамина. С углублением атеросклероза возрастает чувствительность артерий сердца к суживающим стимулам этого амина [2, 4, 7].

Учитывая, что в регуляции венечного кровообращения гистаминергическая, холинергическая и адренергическая системы оказывают друг на друга взаимное влияние [1—3, 5—7], мы решили, применив фармакологический подход, исследовать влияние введения специфических стимуляторов и блокаторов холино- и адренорецепторов на гистаминовые коронарospастические ответы.

Методика

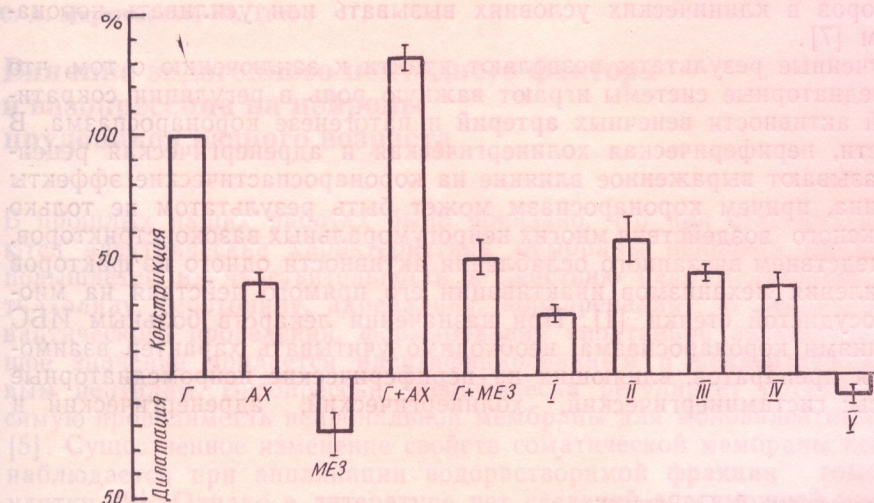
Опыты выполнены на кольцеобразных сегментах (диаметр 1,5—2 мм и ширина 1 мм) передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии половозрелых свиней обоего пола. Материал для экспериментов забирали через 30 мин после электрозабоя животных. Артериальные сегменты помещали в рабочую камеру вместимостью 10 мл, через которую с постоянной скоростью циркулировал оксигенированный (95 % O_2 и 5 % CO_2) раствор Кребса, имеющий pH 7,4—7,5 и температуру $38 \pm 0,2^\circ C$. Исходную

нагрузку (1,2—1,6 г) давали через 60 мин после адаптации артерий к экспериментальным условиям. После стабилизации тонуса миоцитов начинали исследование.

В изометрическом режиме с помощью механотрона 6МХ2Б изучали влияние на сократительную активность гладкомышечных клеток артерий следующих фармакологических препаратов: гистамина дигидрохлорида (10^{-4} моль/л), ацетилхолин-хлорида (10^{-4} моль/л), мезатона ($0,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л), атропина сульфата ($0,7 \cdot 10^{-6}$ моль/л), нонахлазина ($0,4 \cdot 10^{-4}$ моль/л), фентоламина гидрохлорида ($0,7 \cdot 10^{-5}$ моль/л), обзидана ($0,6 \cdot 10^{-6}$ моль/л) и кордарона ($0,9 \cdot 10^{-4}$ моль/л). Цифровые результаты измерений обработаны статистически при Р, составляющем 0,05.

Результаты и их обсуждение

Гистамин во всех опытах вызывал выраженный спазм артериальных сегментов, среднее значение констрикции ($994,4 \text{ мг} \pm 58,97 \text{ мг}$) было принято за 100 %. Сократительные ответы изолированных венечных



Сравнительные значения ответов изолированных коронарных артерий на введение вазоактивных веществ. За 100 % принято среднее значение коронароконстрикции на гистамин. Г — гистамин, АХ — ацетилхолин, МЕЗ — мезатон, Г+АХ — комбинация гистамина и ацетилхолина, Г+МЕЗ — комбинация гистамина и мезатона. Римскими цифрами показано действие гистамина на фоне: атропина (I), фентоламина (II), обзидана (III), кордарона (IV), нонахлазина (V).

артерий на гистамин при фоновом действии исследованных препаратов, влияющих на периферические холинергические и адренергические процессы, представлены на рисунке.

Результаты наших исследований показали, что введение М-холиноблокатора атропина устраняло сократительные ответы ацетилхолина. Отсюда, реализация коронароконстрикции на ацетилхолин связана со стимуляцией М-холинорецепторов, что согласуется с данными других работ [3, 7]. При совместном введении гистамина и ацетилхолина, наблюдалось усиление констрикторного действия по типу суммации их эффектов. Это свидетельствует о синергизме влияния активированных H_1 -гистаминорецепторов и М-холинорецепторов на сократительную активность венечных артерий.

В связи с тем, что в крупных эпикардиальных артериях экспериментальных животных доминируют бета₁-адренорецепторы, стимуляция симпатической нервной системы (в наших опытах — введение мезатона) вызывает расслабление гладких мышц сосудов [7]. Показано, что у больных со спазмом коронарных артерий, блокада бета₁-адренорецепторов может способствовать спазму, позволяя осуществлять констрикторное действие симпатических нервов на альфа-адренорецепторы этих сосудов [3, 6, 7]. Ранее нами установлено, что реализация коронаростенозирующего действия гистамина на уровне миоцитов венечных артерий связана с активацией потенциалзависимых кальциевых каналов и повышением трансмембранного транспорта внеклеточных ионов Са [4]. При стимуляции бета₁-адренорецепторов происходит гиперпо-

ляризация мембраны, ускорение образования цАМФ, уменьшение концентрации ионизированного кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток, в результате чего гладкая мышца расслабляется [7], т. е. H₁-гистаминорецепторы и бета₁-адренорецепторы в регуляции венозного кровообращения антагонизируют друг друга, что проявилось в наших опытах уменьшением коронароспастических ответов при комбинации гистамина и мезатона. Гистамин, возможно, оказывает влияние и на цАМФ-зависимые процессы расслабления гладких мышц [1].

Гистаминовые коронароспастические ответы уменьшались в опытах с атропином (блокатором М-холинорецепторов), обзиданом (блокатором бета-адренорецепторов), кордароном (блокатором альфа- и бета-адренорецепторов) и полностью устранялись, приводя к коронародилатации, после введения нохлазина (стимулятора бета₁-адренорецепторов). Хотя в экспериментах обзидан более, чем наполовину снижал спастические эффекты гистамина, есть данные о способности бета-блокаторов в клинических условиях вызывать или усиливать коронароспазм [7].

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о том, что нейромедиаторные системы играют важную роль в регуляции сократительной активности венечных артерий и патогенезе коронароспазма. В частности, периферическая холинергическая и адренергическая рецепции оказывают выраженное влияние на коронароспастические эффекты гистамина, причем коронароспазм может быть результатом не только комплексного воздействия многих нейрогуморальных вазоконстрикторов, но и следствием внезапного ослабления активности одного из факторов или усиления механизмов инактивации его прямого действия на миоциты сосудистой стенки [1]. При назначении лекарств больным ИБС с явлениями коронароспазма, необходимо учитывать характер взаимодействия препаратов, влияющих на периферические нейромедиаторные процессы: гистаминергический, холинергический, адренергический и другие.

A. N. Karachentsev, A. G. Baranov

THE ROLE OF PERIPHERAL CHOLINERGIC AND ADRENERGIC RECEPTOR SYSTEMS IN THE ACTION OF HISTAMINE ON THE ISOLATED CORONARY ARTERIES

The action of peripheral cholinergic and adrenergic receptor systems on the histamine coronary vasospastic effects are investigated in the experiments on the isolated ring-shaped strips of coronary arteries of pigs with the aid of specific agonists and antagonists. It has been demonstrated that neuromediator systems play a significant role in the regulation of contractile activity of the coronary spasm pathogenesis. When medicines are prescribed to patients with ischemic heart disease it is necessary to take into account the character of the preparations interaction which affect the peripheral neuromediator processes such as histaminergic, cholinergic, adrenergic and others.

Medical Institute Ministry of Public Health
of the RSFSR, Izhevsk

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азин А. Л., Васильев А. Г., Шатохина Т. А. Парадоксальный феномен повышения тонуса гладких мышц артерий сердца при комбинированном действии вазоконстрикторов // Физиол. журн. СССР.— 1988.— 74, № 2.— С. 18—192.
2. Ведерников Ю. П. Исследование предполагаемых механизмов спазма эпикардиальных коронарных артерий человека на изолированных сегментах артерий через 3—5 ч после внезапной смерти // Внезапная смерть: Материалы 4-го сов.-амер. симпози., 7—10 апр. 1985 г., Бирмингем (США).— Вильнюс: Мокслас, 1987.— С. 82—94.
3. Голяков В. Н., Зимин Ю. В. Коронарный спазм и ишемическая болезнь сердца // Терапевт. арх.— 1984.— 56, № 1.— С. 129—134.
4. Караченцев А. Н. Острые гистаминовые коронароспастические нарушения: о путях их реализации на уровне миоцитов венечных артерий и основных принципах