

Н. Ф. ШУСТВАЛЬ

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ГИСТАМИНА, ГИСТИДИНА И ГРАНУЛЯЦИЯ БАЗОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Участие гистамина в регуляции обмена веществ, тонуса сосудов, сосудисто-тканевой проницаемости [10, 14, 22, 26], венозного кровообращения [13, 31, 33] послужило предпосылкой для его изучения при различных формах коронарной недостаточности. В ряде работ [5, 12, 27] показано, что у больных стенокардией возникает выраженная гипергистаминемия, механизм развития которой изучен недостаточно, что, естественно, затрудняет разработку эффективных методов ее коррекции.

Целью настоящего исследования явилось изучение основных показателей обмена гистамина, его предшественника—гистидина и дегрануляции базофилов крови у больных с хронической коронарной недостаточностью, обусловленной атеросклерозом венечных артерий.

Материал и методы. Обследовано 143 больных атеросклерозом венечных артерий I и III стадии [17] с клиническими проявлениями хронической коронарной недостаточности. Среди обследованных было 53 женщины и 90 мужчин. Возраст больных был в пределах 35—75 лет, а длительность заболевания колебалась от 1 года до 25 лет и больше. На основании анализа частоты и интенсивности приступов стенокардии, а также исходя из данных объективного и дополнительного (ЭКГ, ВКГ, ПКГ) обследования, различали три степени хронической коронарной недостаточности [25]. Начальная, I степень коронарной недостаточности была у 48 больных, выраженная—II степень—у 50 и III—тяжелая степень—у 45.

В комплекс обследования больных входило определение содержания гистамина в крови и экскреции свободного гистамина с мочой (по Rosenthal, Tabog с дополнительной экскрецией по Mc. Intire в модификации Е. В. Горяченковой, Г. Н. Кассиль и И. Л. Вайсфельд), гистаминопексии (по Ф. М. Эйдельман), активности сывороточной диаминооксидазы и гистидиндекарбоксилазы (по Ф. М. Эйдельман), содержания гистидина в сыворотке крови, эритроцитах (по Т. А. Горюхиной) и в моче (по А. Е. Браунштейну и Г. Я. Виленкиной), а также активности гистидиназы и урокиназазы сыворотки крови по В. А. Буробину. Активность этих ферментов выражали в микромолях уроцианиновой кислоты, образовавшейся или разложившейся за час инкубации при 37° в расчете на 1 мл сыворотки крови. Поскольку основная масса гистамина сосредоточена в базофильных лейкоцитах, которые относят к тучным клеткам, так как гранулы их окрашиваются метакроматично, как и гранулы тучных клеток [30, 37, 38], мы определяли в крови содержание дегранулированных базофилов (по Н. Т. Фожиной и соавт. в модификации Т. Р. Петровой и А. Д. Вакуленко). Лечение больных проводилось комплексно с включением транквилизаторов (эллинум или оксидин), сосудорасширяющих (но-шпа, папаверин) и препаратов, влияющих на обмен веществ (пиридоксин, цетамифен). Но-шпу и папаверин назначали по 40—80 мг 3 раза в день внутрь в течение 3—4 недель и более или внутримышечно (внутривенно) по 40—80 мг 2 раза в день в начале курса лечения с переходом на прием внутрь в указанных дозах через 4—8 дней. Обследование больных проводили во время приступа стенокардии, на 2, 3, 5, 10, 15-й

день и перед выпиской из клиники. В качестве контроля были использованы данные обследования 40 здоровых людей в возрасте 35—55 лет. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики, достоверность различий оценена с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Из данных табл. 1 следует, что у больных с хронической коронарной недостаточностью I степени во время болевого приступа статистически достоверно повышаются содержание гистамина в крови ($P < 0,001$), количество дегранулированных базофилов ($P < 0,001$) и активность диаминооксидазы ($P < 0,001$), а активность гистидиндекарбоксилазы, гистаминопексия, содержание антигистаминного фактора, экскреция свободного гистамина с мочой, содержание гистидина в сыворотке крови, эритроцитах и в суточном количестве мочи существенно не отличались от соответствующих показателей, полученных у лиц контрольной группы. Как и у здоровых людей, у больных с хронической коронарной недостаточностью I степени гистидиназная и уроганиназная активность сыворотки крови отсутствовала, что соответствует данным других авторов [4].

Полученные данные позволяют заключить, что наиболее вероятной причиной гипергистаминемии у больных с начальными явлениями хронической коронарной недостаточности является освобождение гистамина из базофильных лейкоцитов крови, которое происходит при нормальной гистаминопексии и сопровождается повышением активности диаминооксидазы. В связи с этим свободный гистамин крови подвергается окислительному дезаминированию, связывается сывороткой крови и антигистаминным фактором, поэтому экскреция свободного гистамина с мочой остается нормальной, а содержание гистамина в крови нормализуется уже на 2-й день после приступа стенокардии.

У больных с хронической коронарной недостаточностью II степени во время ангинозного приступа статистически достоверно повышается в крови содержание гистамина ($P < 0,001$), возрастает количество дегранулированных базофилов ($P < 0,05$), активность сывороточной гистидиндекарбоксилазы ($P < 0,001$) и экскреция свободного гистамина с мочой ($P < 0,01$), что сопровождается снижением гистаминопексической активности сыворотки крови ($P < 0,001$) и среднего титра антигистаминного фактора ($P < 0,02$). Среднее значение активности диаминооксидазы у больных этой группы было выше ($P < 0,001$), чем у здоровых лиц, но существенно не отличалось от данных больных с хронической коронарной недостаточностью I степени. Наряду с вышеуказанными сдвигами обмена гистамина у большинства больных этой группы повышается активность уроганиназы ($1,4 \pm 0,08$ ед/мл/час) и гистидиназы ($0,9 \pm 0,06$ ед/мл/час) сыворотки крови, увеличивается содержание гистидина в сыворотке крови ($P < 0,001$) и снижается концентрация гистидина в эритроцитах ($P < 0,05$), а экскреция гистидина с мочой значимо не отличается ($P < 0,2$) от таковой у больных с хронической коронарной недостаточностью I степени.

На 3-й день после приступа стенокардии у большинства больных

Таблица 1

Показатели обмена гистамина, гистидина и дегрануляция базофилов у больных с хронической коронарной недостаточностью ($M \pm m$)

Показатели	Контроль- ная группа n=40	Больные с хронической коронарной недостаточностью					
		I степени (n=48)	P	II степени (n=50)	P	III степени (n=45)	P
Гистамин крови (в мкг%)	$8,6 \pm 0,36$	$11,0 \pm 0,47$	$<0,001$	$13,8 \pm 0,49$	$<0,001$	$15,4 \pm 0,6$	$<0,02$
Гистидиндекарбоксилаза (в мкг/мл)	$0,40 \pm 0,025$	$0,39 \pm 0,01$	$<0,5$	$0,52 \pm 0,015$	$<0,001$	$0,66 \pm 0,015$	$<0,001$
Диаминооксидаза (в мкг/мл)	$2,2 \pm 0,097$	$3,0 \pm 0,13$	$<0,001$	$2,8 \pm 0,14$	$<0,2$	$2,17 \pm 0,10$	$<0,001$
Гистаминопексия (в %)	$30,2 \pm 1,0$	$29,8 \pm 0,94$	$>0,05$	$25,8 \pm 0,94$	$>0,001$	$21,8 \pm 0,4$	$<0,001$
Антигистаминный фактор (в титрах)	$1:352,0$ $\pm 30,4$	$1:283,2$ $\pm 20,7$	$>0,05$	$1:227,0$ $\pm 24,8$	$<0,2$	$1:128,3$ $\pm 13,0$	$<0,001$
Выделение свободного гистамина с мочой (в мкг/24 часа)	$25,6 \pm 1,6$	$25,3 \pm 1,1$	$>0,5$	$31,4 \pm 1,8$	$<0,05$	$36,6 \pm 1,9$	$<0,05$
Гистидин сыворотки крови (в мг%)	$2,1 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,04$	—	$2,44 \pm 0,03$	$<0,001$	$2,60 \pm 0,02$	$<0,001$
Гистидин эритроцитов (в мг%)	$2,7 \pm 0,05$	$2,7 \pm 0,038$	—	$2,60 \pm 0,027$	$<0,05$	$2,50 \pm 0,023$	$<0,01$
Выделение гистидина с мочой (в мг/24 часа)	$98,4 \pm 1,7$	$99,2 \pm 1,4$	$>0,5$	$102,7 \pm 1,7$	$<0,2$	$108,2 \pm 1,3$	$<0,01$
Содержание дегранулированных базофилов в крови (в %)	$6,2 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,6$	$<0,001$	$13,5 \pm 0,7$	$<0,001$	$15,7 \pm 0,7$	$<0,01$
Активность гистидазы (в ед/мл/час)	0	0	—	$0,9 \pm 0,06$	$<0,001$	$1,5 \pm 0,1$	$<0,001$
Активность урокиназазы (в ед/мл/час)	0	0	—	$1,4 \pm 0,08$	$<0,001$	$2,3 \pm 0,2$	$<0,001$

Примечание: P — по сравнению с предыдущей группой.

снижается активность гистидиндекарбоксилазы ($0,40 \pm 0,012$ мкг/мл; $P < 0,001$), уменьшается количество дегранулированных базофилов ($8,7 \pm 0,8\%$; $P < 0,001$), повышается активность диаминооксидазы ($3,6 \pm 0,19$ мкг/мл; $P < 0,001$), нормализуется содержание гистамина в крови ($8,3 \pm 0,30$ мкг%; $P < 0,001$) и экскреция свободного гистамина с мочой ($23,0 \pm 1,4$ мкг/24 часа; $P < 0,001$). На 10-й день повышается гистаминопексическая активность сыворотки крови ($28,6 \pm 1,4\%$; $P < 0,001$) и средний титр антигистаминного фактора ($1:298,5 \pm 26,8$; $P < 0,05$), нормализуется содержание гистидина в сыворотке крови ($2,17 \pm 0,08$ мг%), эритроцитах ($2,60 \pm 0,07$ мг%) и его суточная экскреция с мочой ($99,4 \pm 1,9$ мг/24 часа), что сопровождается снижением активности урокиназы и гистидазы, которая к этому сроку в сыворотке крови уже не определяется.

Из данных табл. видно, что по сравнению с больными с хронической коронарной недостаточностью II степени у больных с хронической коронарной недостаточностью III степени во время болевого приступа статистически достоверно повышаются активность гистидиндекарбоксилазы ($P < 0,001$), количество дегранулированных базофилов ($P < 0,001$), концентрация гистамина в крови ($P < 0,001$) и экскреция свободного гистамина с мочой ($P < 0,05$). При этом снижается гистаминопексия сыворотки крови ($P < 0,001$) и средний титр антигистаминного фактора ($P < 0,001$), а среднее значение активности диаминооксидазы было таким же, как и у лиц контрольной группы ($P < 0,1$), что свидетельствует о появлении диспропорции между содержанием гистамина в крови и активностью диаминооксидазы. Кроме того, у больных этой группы повышается содержание гистидина в сыворотке крови ($P < 0,001$) и в суточном количестве мочи ($P < 0,01$), а в эритроцитах концентрация гистидина уменьшается ($P < 0,01$), что сопровождается повышением активности гистидазы ($P < 0,001$) и урокиназы ($P < 0,001$).

В процессе лечения по мере клинического улучшения у большинства больных на 3—5-й день снижается активность гистидиндекарбоксилазы ($0,48 \pm 0,19$ мкг/мл; $P < 0,001$), уменьшается количество дегранулированных базофилов ($9,6 \pm 0,6\%$; $P < 0,01$), повышается активность сывороточной диаминооксидазы ($3,3 \pm 0,16$ мкг/мл; $P < 0,001$), что сопровождается уменьшением концентрации гистамина в крови ($9,4 \pm 0,4$ мкг%; $P < 0,001$) и экскреции свободного гистамина с мочой ($28,5 \pm 1,7$ мкг/24 часа; $P < 0,001$). На 10—15-й день статистически достоверно повышается гистаминопексическая активность сыворотки крови ($25,6 \pm 1,3\%$; $P < 0,001$), средний титр антигистаминного фактора ($1:274,6 \pm 18,0$; $P < 0,001$), нормализуется содержание гистидина в сыворотке крови ($2,14 \pm 0,05$ мг%), в эритроцитах ($2,7 \pm 0,05$ мг%) и в суточном количестве мочи ($98,6 \pm 2,2$ мг/24 часа), а также снижается активность гистидазы (до $0,18 \pm 0,03$ ед/мл/час; $P < 0,001$) и урокиназы (до $0,29 \pm 0,05$ ед/мл/час; $P < 0,001$).

У 26 больных с выраженной и тяжелой коронарной недостаточ-

ностью, у которых проводимая терапия оказалась неэффективной, нормализации обмена гистамина и гистидина не наступило.

Таким образом, у больных с хронической коронарной недостаточностью возникают выраженные сдвиги в обмене гистамина и гистидина, которые коррелируют с тяжестью заболевания и носят обратимый характер.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных комплексному изучению обмена гистамина, гистидина и дегрануляции базофилов крови у больных с хронической коронарной недостаточностью. Проведенное нами исследование показало, что у больных коронарным атеросклерозом с усугублением коронарной недостаточности усиливается дегрануляция базофильных лейкоцитов крови и повышается активность гистидиндекарбоксилазы, снижается гистаминопексия сыворотки крови и средний титр антигистамина в крови и активностью диаминооксидазы, в связи с чем развивается гипергистаминемия и повышается экскреция свободного гистамина с мочой. Причем, если у больных с хронической коронарной недостаточностью I степени содержание гистамина в крови повышается преимущественно за счет освобождения его из базофильных лейкоцитов (тучных клеток), то у больных с хронической коронарной недостаточностью II и III степени гипергистаминемия развивается в результате усиления освобождения, эндогенного образования, нарушения процессов связывания и окислительного дезаминирования гистамина. Наряду с развитием гипергистаминемии у больных с выраженной и тяжелой коронарной недостаточностью уменьшается содержание гистидина в эритроцитах, повышается концентрация гистидина в сыворотке крови и его суточная экскреция с мочой, что свидетельствует о нарушении тканевого метаболизма гистидина [2, 9], в связи с чем тормозится процесс дезаминирования и возрастает декарбоксилирование гистидина, приводящее к усилению эндогенного образования гистамина [9]. Следовательно, между обменом гистидина и гистамина существует тесная взаимосвязь.

Как известно, в процессах дезаминирования гистидина участвуют гистидидаза и урокиназа, которые содержатся только в печени [4]. При поражении паренхимы печени активность урокиназы и гистидидазы в ней снижается, а в сыворотке крови повышается [8, 15], в связи с чем можно полагать, что повышение активности гистидидазы и урокиназы в сыворотке крови у больных с выраженной и тяжелой коронарной недостаточностью связано с нарушением функционального состояния печени, которое играет важную роль в обмене гистамина и гистидина [2, 9].

Учитывая важную роль гистамина в регуляции коронарного кровообращения [35] и микроциркуляции [40], можно полагать, что активация системы гистамина при ангинозных приступах у больных с хронической коронарной недостаточностью носит защитный характер и направлена на улучшение кровоснабжения миокарда и его трофики. Од-

нако при избыточном накоплении гистамина в тканях и в крови, особенно при нарушении его инактивации, он может превращаться в фактор патогенного значения [1, 19, 21, 23, 32, 33].

В связи с этим лечение больных, страдающих хронической коронарной недостаточностью, должно проводиться комплексно и включать мероприятия, направленные на нормализацию обмена гистамина и гистидина с учетом характера и выраженности этих нарушений. Существенное значение при этом может иметь применение лекарственных препаратов, улучшающих коронарное кровообращение и функциональное состояние печени, тормозящих освобождение и эндогенный синтез гистамина, повышающих связывание и окислительное дезаминирование гистамина. Разрешение этого вопроса позволяет активно вмешиваться в обмен гистамина и гистидина и осуществлять его коррекцию в случае необходимости.

Выводы

1. При хронической коронарной недостаточности I степени повышаются содержание гистамина в крови, дегрануляция базофильных лейкоцитов и активность сывороточной диаминооксидазы, а активность гистидиндекарбоксилазы, гистаминопексия, средний титр антигистаминного фактора и экскреция свободного гистамина с мочой не отличаются от таковых у здоровых лиц.

2. При хронической коронарной недостаточности II и III степени повышается активность гистидиндекарбоксилазы, усиливается дегрануляция базофильных лейкоцитов, снижаются гистаминопексия, средний титр антигистаминного фактора и возникает диспропорция между содержанием гистамина в крови и активностью диаминооксидазы, что сопровождается повышением содержания гистамина в крови и экскреции свободного гистамина с мочой.

3. У больных коронарным атеросклерозом по мере нарастания тяжести коронарной недостаточности повышается активность урокиназазы и гистидазы в сыворотке крови, уменьшается концентрация гистидина в сыворотке крови и его суточная экскреция с мочой, что свидетельствует о нарушении функционального состояния печени и тканевого метаболизма гистидина.

4. В процессе лечения (оксидин, папаверин, но-шпа, пиридоксин, цетамифен) при уменьшении клинических проявлений коронарной недостаточности обмен гистамина и его предшественника—гистидина нормализуется, что указывает на обратимость возникающих нарушений при обострении коронарной болезни.

Ն. Ֆ ՇՈՒՍՏՎԱԼ

ՀԻՍՏԱՄԻՆԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ, ՀԻՍՏԻՂԻՆԻ
ԵՎ ԱՐՅԱՆ ԲԱԶՈՖԻԼՆԵՐԻ ԴԵԳՐԱՆՈՒԼՅԱՑԻԱՆ ՍՐՏԻ ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՆՈՒՆԵՐԻ
ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԱՆՐԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հեղինակները ապացուցել են, որ պսակաձև արյան շրջանառության անբավարարության, արտահայտվածության հետ խանգարվում է հիստամինի հյուսվածքային փոխանակությունը, արագանում է հիստամինի անջատումը և էնդոգեն առաջացումը:

Խանգարվում է նրա կապումը օկսիդիտային դեզամինիրացված հիստամինը:

Դրա հետ կապված դարգանում է հիպեր հիստամինեմիա և բարձրանում է աղատ հիստամինի արտաթորումը մեղի հետ:

N. F. SHOUSTVAL

THE PECULIARITIES OF EXCHANGE OF HISTAMINE, HISTIDINE
AND DEGRANULATION OF BLOOD BASOPHILES IN PATIENTS
WITH CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY

S u m m a r y

The authors have shown that as the chronic coronary insufficiency progressed in the majority of patients the metabolism of tissue of histidine was changed, the release and endogenic development of histamine was intensified, the binding and oxydation of desamidizat'ion of histamine was broken. In consequence hyperhistaminemia was developed, the excretion of free histamine with the urea was increased.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балаховский С. Д., Рывкина Д. Е. Доклады АН СССР, 1949, 1, XV, 3, 397.
2. Браунштейн А. Е. Биохимия аминокислотного обмена, М., 1949.
3. Браунштейн А. Е., Виленкина Г. Я. Вопросы медицинской химии, 1957, 3, 4, 286.
4. Буробин В. А. В кн.: Методы исследования активности некоторых ферментов в клинике. Выпуск VI, М., 1967, 28.
5. Гейфтер В. А. Терапевт. архив, 1968, 2, 68.
6. Горяченко Е. В. Биохимия, 1956, 21, 322.
7. Горюхина Т. А. Украинский биохимический журнал, 1959, 31, 1, 128.
8. Жуков А. В., Буробин В. А. Вопросы мед. химии, 1965, 6, 39.
9. Капланский С. Я. Вестник АМН СССР, 1957, 5, 46.
10. Касаткина Л. В. Кардиология, 1963, 3, 45.
11. Касиль Г. Н., Вайсфельд И. Л. Пат. физиол. и Экспер. терапия, 1959, 3, 18.
12. Куншидзе Н. Н., Баригян Н. К. Терапевт. архив, 1967, 3, 78.
13. Кравков Н. П. Русский врач, 1914, 1, 1, 14.
14. Ломоури А. И. В кн.: Конференция по проблеме атеросклероза, М., 1962, 83.
15. Мансурова И. Д. В кн.: Биохимия печени при болезни Боткина и боткинских циррозах. Душанбе, 1964, 40.
16. Мардашев С. Р., Семин Л. А. Бюлл. Экспер. биол. и мед., 1948, 25, 1, 63.
17. Мясников А. Л. В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность, М., 1956, 229.
18. Никитина М. Н., Рахмелевич Е. М. Лабораторное дело, 1967, 8, 491.
19. Ойвин И. А. Успехи современной биологии, 1958, 15, 2, 168.
20. Петрова Т. Р., Вакуленко А. Д. Лабораторное дело, 1967, 6, 359.
21. Постнов Ю. П., Ананченко В. Г., Улитина П. Д. Архив патологии, 1964, 5, 31.
22. Станкевичен Н. Автореф. дисс. канд., Вильнюс, 1970.
23. Цвейфах Б. В. Пат. физиол. и Экспер. терапия, 1964, 2, 6.
24. Фокина Н. Т. и соавт. Лабораторное дело, 1964, 11, 55.
25. Фогельсон Л. И. Коронарная недостаточность, М., 1961.
26. Чернов В. М. Фармакология и токсикология, 1949, 3, 29.
27. Юренев П. Н., Семенович Н. И. Клиника и терапия аллергических поражений сердца и сосудов. Медицина, М., 1972.
28. Эйдель-

- ман Ф. М. Врачебное дело, 1967, 11, 140. 29. Эйдельман Ф. М. Врачебное дело, 1968, 10, 111. 30. *Arsdel P., Gildon N.* Arch. Internat. Med., 1960, 106, 714. 31. *Gunn J. A. J.* Pharmacol. a. exp. Therap, 1926, 29, 325. 32. *Heinlein H.* Arch. J. Pathol. Anat., 1936, 296, 448. 33. *Leithner J., Weber E.* Injection Helvetica Med. Acta, 1951, 18, 6, 593. 34. *Mc Intire F. C. J.* Biol. Chem., 1947, 170, 2, 537. 35. *Parrat J. R.* Europ. J. Pharmacol., 1969, 6, 203. 36. *Parrot J. L. et al.* J. Physiol., 1935, 45, 1, 211. 37. *Riley J. F.* Ciba found. Sumposium Histamine, London, 1956, 45. 38. *Riley J. F.* The mast cells, London—Edinburgh, 1959. 39. *Rosenthal S. R., Tabor H. J.* Pharmacol. exp. Therap. 1948, 92, 425. 40. *Schayer R. W.* Fed. Proc., 1965, 24, 6, part 1, 1295.