

С. Д. БАЛАХОВСКИЙ и Н. А. ТРОИЦКАЯ

ОБ АНТИГИСТАМИННЫХ СВОЙСТВАХ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ

(Представлено академиком А. И. Опариным 2 VI 1949)

Вопрос о регуляции кровяного давления, принадлежащий области, пограничной между физиологией и биохимией, имеет большое и актуальное значение для медицины, так как нарушением этой регуляции определяется течение ряда страданий, в числе их и гипертоническая болезнь.

Как известно, высота кровяного давления регулируется работой сердца и просветом сосудов; деятельность обоих этих факторов подчинена нервной системе. Кроме того, существуют и химические факторы — прессорные и депрессорные вещества. Они могут оказывать свое влияние, действуя непосредственно на гладкую мышечную клетку, на сердце или же на нервную систему; и наоборот, нервная система участвует в регуляции обмена названных веществ.

К числу встречающихся в организме прессорных веществ (повышающих кровяное давление) относятся: адреналин, тирамин⁽¹⁾, ангиотонин⁽²⁾, недавно выделенный в кристаллическом виде серотонин⁽³⁾ и др. К числу веществ, снижающих кровяное давление, относятся железосодержащий пигмент ферритин⁽⁴⁾ и его белковый компонент апоферритин, аденозиновые соединения, продукты инверсии адреналина и ряд других, менее изученных. Кроме того, к числу этих предположительно участвующих в регуляции кровяного давления веществ следует причислить еще ацетилхолин и гистамин, которые, в зависимости от условий опыта, могут повышать или понижать кровяное давление.

Из приведенного весьма неполного перечня ясно, что количество факторов, участвующих в той или иной степени в регуляции кровяного давления, весьма велико.

Настоящее сообщение посвящено изучению возможной роли одного из них — гистамина.

Обычно введение гистамина в организм вызывает снижение кровяного давления. Однако ряд авторов показал, что введение гистамина животному, находящемуся в состоянии наркоза, может обусловить вместо обычного, вызванного расширением мелких сосудов, снижения кровяного давления — повышение его⁽⁵⁾. Со времени работ Н. П. Кравкова⁽⁶⁾ и Н. Н. Аничкова⁽⁷⁾ стало известно, что гистамин расширяет только мелкие сосуды, тогда как более крупные сужает. По некоторым данным, гистамин в качестве вазоконстриктора (на кроличьем ухе) в 100 раз менее активен, чем адреналин. На изолированной почке Диккер⁽⁸⁾ показал, что пропускание гистамина приводит к значительному снижению пропускной способности сосудов почки, а Н. Н. Аничков еще раньше сделал аналогичные наблюдения на сосудах человеческого паль-

ца. Вазоконстрикторное действие гистамина на сосуды изолированной члестности отмечает М. С. Шварц (9).

К сожалению, приходится признать, что, несмотря на наличие большого экспериментального материала, судить о роли гистамина в регуляции кровяного давления человека затруднительно, так как граница между тем участком кровеносного сосуда, где гистамин действует расширяюще, и тем участком, где он действует сужающе, лежит на разных уровнях у разных животных.

Если допустить, как это сейчас принято, что гистамин находится в тканях в неактивном и вместе с тем лабильном соединении, которое разлагается под влиянием разных причин с высвобождением активного гистамина, и если представить себе, что это высвобождение может произойти в любом участке организма (как это, например, имеет место при воспалительных или болевых процессах), то можно себе так же представить, что в некоторых случаях возможно высвобождение гистамина по ходу кровеносных сосудов, в результате чего возникает спазм гладких мышечных волокон, содержащихся в стенках этих сосудов. Это должно привести к повышению давления выше того места, где спазм обозначился.

Проверить это предположение экспериментальным путем весьма затруднительно, так как непосредственный анализ сопряжен с большими методическими препятствиями. Поэтому целесообразно, как это иногда делается в биохимии, заменить здесь непосредственный анализ фармакологической пробой, т. е. введением в опыт антагонизирующих веществ.

В результате наших работ и работ связанных с нами клиницистов, цитраль (вещество, обладающее, как нам удалось показать, антигистаминной активностью) приобрел широкое клиническое применение (10, 11). В число показаний к его применению входят некоторые формы гипертонической болезни, при которых в части случаев наблюдается снижение кровяного давления. Такого рода наблюдения заставили нас попытаться выяснить, не обладают ли другие применяемые при лечении гипертонии вещества таким же антигистаминным действием.

Исследование было проведено на отрезке кишки морской свинки. Результаты видны из табл. I.

Отметим, что приведенные в табл. I цифры имеют ориентировочный характер, ибо биологический метод определения антагонизма между гистамином и антигистаминным веществом дает непостоянные результаты. Кроме того, надо иметь в виду, что антагонизм, установленный в той или иной мере на одном каком-нибудь тест-объекте, может обнаружиться лишь в измененном виде или вовсе не обнаружиться на другом объекте. Например, нитрит натрия, оказавшийся в наших опытах на кишке неактивным, в опытах Диккера с изолированной почкой проявил себя как активный антигистамин.

Следует, однако, указать, что не вошедший в настоящую таблицу папаверин (одно из часто применяемых средств при лечении гипертонии) обладает, по литературным данным, довольно значительным антигистаминным действием.

Таким образом, наши опыты показывают, что значительная часть применяемых для лечения гипертонии веществ обладает в большей или меньшей степени антигистаминной активностью. Это позволяет, как нам кажется, поставить вопрос о том, не является ли гипертоническая болезнь, хотя бы в некоторой части случаев, результатом расстройств гистаминного обмена.

Такого рода предположение не находится в противоречии с рядом теорий, выдвинутых для объяснения гипертонической болезни. Физиологическая активность гистамина чрезвычайно тесно связана с деятельностью нервной системы. Точно так же она связана и с эндокринной

Таблица 1

Антигистаминная активность некоторых веществ, снижающих кровяное давление (сокращение под влиянием 0,1 μ /мл гистамина сравнительно с таким же сокращением отрезка кишки морской свиной после инкубации в течение 5 мин. в растворе исследуемого вещества, прибавленного к жидкости Тироде; уменьшение сокращения в опыте по сравнению с контролем выражено в процентах)

Вещество	Концентрация										Число опытов
	1 : 100 000		1 : 50 000		1 : 25 000		1 : 10 000		1 : 5 000		
	число проб	% снижения	число проб	% снижения	число проб	% снижения	число проб	% снижения	число проб	% снижения	
Роданистый калий . . .	2	11	—	—	8	51	3	57	—	—	3
Роданистый аммоний . . .	1	0	—	—	5	16	2	40	1	56	2
Нитрит натрия	3	1	2	0	3	0	2	0	—	—	2
Нитроглицерин	—	—	—	—	5	8	3	16	3	57	2
Платифиллин	—	—	8	26	8	31	5	49	2	76	3
Сальсолин	—	—	7	15	8	18,5	5	33	6	59	3
Диуретин	—	—	—	—	8	18	3	44	2	55	3
Люминал	—	—	5	3,5	8	14	5	24	2	40	3
Цитраль*	4	19,5	6	45,5	3	88	—	—	—	—	4
«СДБ 13»	—	—	13	44	24	72	—	—	—	—	8
«СДБ 13»*	4	22,5	3	53,5	2	90	—	—	—	—	3

* Неопубликованные данные С. Д. Балаховского и Д. Е. Рывкиной. Разведения в препарате „СДБ 13“ высчитаны по цитралу (12).

системой. Наконец, мы уже упоминали о работах Диккера, показавшего, что с помощью гистамина можно вызвать в изолированной почке уменьшение просвета кровеносных сосудов и снизить их пропускную способность. Как ныне стало известным, это является одним из условий усиленного образования фермента ренина. Если гистамин освобождается в стенках сосудов и абсорбируется ими, то в крови он вряд ли сможет быть обнаружен, как не удастся его обнаруживать в крови при столь часто наблюдающихся сдвигах гистаминного обмена в тканях.

Нам представляется, что приведенные опыты и литературные данные достаточны для того, чтобы поставить вопрос о возможном участии (прямом или косвенном) гистамина в механизме и, может быть, даже в происхождении гипертонической болезни.

Институт биохимии им. А. Н. Баха
Академии наук СССР

Поступило
27 V 1949

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ D. Cow, Journ. of Physiol., 42, 175 (1911). ² М. Г. Крицман и Т. И. Мерсон, Усп. совр. биохим., 1, 212 (1947). ³ М. М. Rappoport and A. A. Page, Journ. Biol. Chem., 174, 735 (1948); 176, 1237 (1948). ⁴ A. Mazur and E. Schorr, Journ. Biol. Chem., 176, 771 (1948). ⁵ Akkerman and Kutscher, Fujikowa и др., цит. по А. М. Staub, Ann. Inst. Pasteur, 63, 3, 400 (1939). ⁶ Н. П. Кравков, цит. по Скворцову, Курс фармакологии, 1948. ⁷ Н. Н. Аничков, Zs. exper. Med., 35, 43 (1923). ⁸ E. Dickler, C. R. Soc. Biol., 99, 340 (1928). ⁹ М. С. Шварц, Современные проблемы стоматологии, 1935, стр. 154. ¹⁰ С. Д. Балаховский и Е. В. Будницкая, Бюлл. эксп. биол. и мед., 22, 8 (1946). ¹¹ С. Д. Балаховский и Е. В. Будницкая, Клинич. медицина, 24, 12 (1946). ¹² С. Д. Балаховский и Д. Е. Рывкина, ДАН, 65, № 3 (1949).