© ТИМОФЕЕВ А.А., 1996

УДК 612.112.015.3.014.46

А.А.Тимофеев

ДЕЙСТВИЕ ТРОВЕНТОЛА НА СЕКРЕЦИЮ ГИСТАМИНА ИЗ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EFFECTS OF TROVENTOL ON HISTAMINE SECRETION FROM MAST CELLS

A.A.Timofeev

Summary

In order to investigate the molecular mechanisms of action of anticholinergic agents, the effect of troventol on one of initial chains of bronchospasm — histamine release from mast cell — was assessed. The effect of troventol was compared with atrovent (ipratropium bromide) and atropine. It was found that cells incubation with troventol for 5 min evokes inhibition of histamine release by 47%, and there were no distinctions between placebo and atropine or atrovent. The histamine release from mast cells was caused by abrupt increase in cytosol Ca^{2+} concentration. Passive Ca^{2+} uptake velocity was decreased by troventol (56.3%) and by atrovent (28%), atropine had no influence on it. Thus, unlike atrovent and atropine, troventol can inhibit histamine secretion via reduction of cell membrane permeability for Ca^{2+}.

Резюме

С целью исследования молекулярного механизма действия антихолинергического препарата тровентола изучали его влияние на одно из начальных звеньев бронхоспазма — высвобождение гистамина. Препаратами сравнения были: атровент (ипратропиума бромид) и атропина сульфат. Обнаружено, что инкубация клеток с тровентолом в течение 5 минут приводит с снижению секреции гистамина на 47,6%. При этом действие атровента и атропина не отличалось от контроля. Выброс гистамина тучными клетками обусловлен резким возрастанием концентрации цитозольного Ca^{2+}. Тровентол на 56,3% уменьшал начальную скорость пассивного входа Ca^{2+} в клетки, атровент на 28%, атропин не изменял значение данного параметра. Таким образом, тровентол в отличие от атропина и атровента может ингибировать секрецию гистамина опосредованно через уменьшение Са-проницаемости клеточных мембран.

Отечественный бронхолитик тровентол, представляющий собой йодметилат тропинового эфира α-оксиметил-α-фенил масляной кислоты, успешно предупреждает экспериментальный бронхоспазм, вызываемый холиномиметиками. Подобное действие препарата обусловлено высокой селективностью его в отношении м-холинорецепторов трахеи и бронхов [4]. Возможно, поэтому препарат не предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, обусловленное гистамином, в эксперименте [1] и в клинике [2], по сравнению с карбахолиновым бронхоспазмом. При различных патологиях легких обострение воспалительной реакции, одним из медиаторов которой является гистамин, может приводить к бронхоспазму [3]. Поскольку тровентол обладает избирательной к ткани легких противовоспалительной активностью, о чем свидетельствуют недавно полученные в нашей лаборатории результаты [5], мы предположили, что препарат может иметь антигистаминное действие, обусловленное не блокадой гистаминовых рецепторов гладких мышц трахеи и бронхов, а ингибированием секреции биогенного амина.

Исходя из этого целью настоящей работы было изучение механизма действия тровентола на секрецию гистамина клетками перитонеального экссудата, неотъемлемой частью которых являются тучные клетки. В качестве препаратов сравнения были выбраны известные бронхолитики из группы М-холинолитиков — атровент и атропина сульфат.

В работе использовали белых беспородных крыс массой 180—200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Клетки перитонеального экссудата получали по общепринятой методике [6]. В эксперименте использовали суспензию клеток, где число живых клеток составляло более 90%, что определяли с помощью окраски трипановым синим. Секрецию гистамина определяли спектрофотометрически по реакции с о-фталевым диальдегидом [9,10]. Пассивную Са-проницаемость клеточных мембран изучали с помощью включения в клетки флюоресцентного Са-индикатора квина-2АМ ("*Sigma*", США) [8].

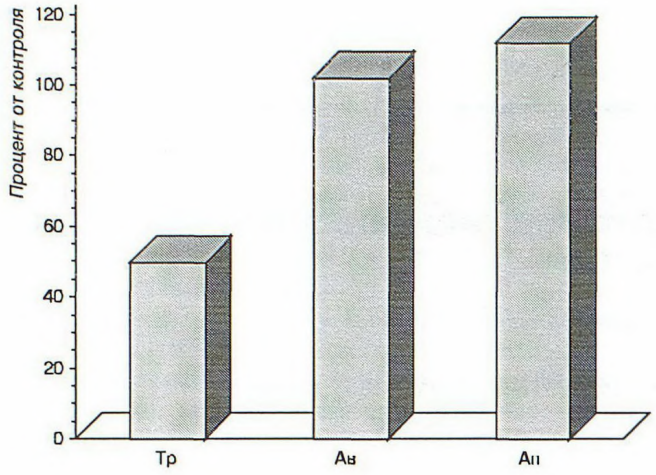

Рис.1. Действие исследуемых бронхолитиков на секрецию гистамина.

Здесь и на рис.2 Тр — тровентол; Ав — атровент; Ап — атропин.

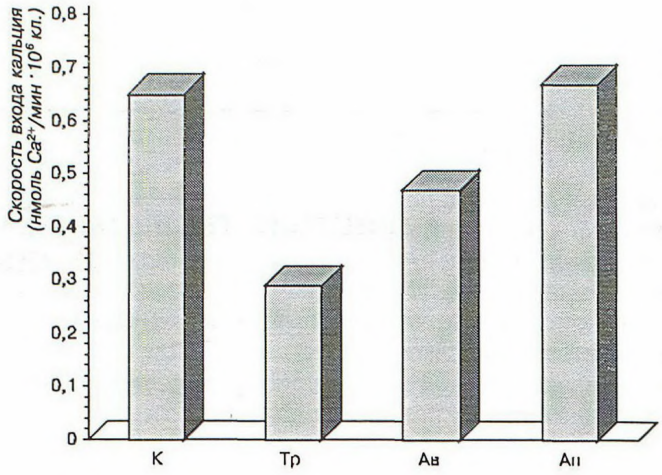

Рис.2. Влияние исследуемых препаратов на пассивный вход ионов Ca^{2+} в клетки. К — контроль.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

После активации клеток перитонеального экссудата форболмиристатацетатом (ФМА) наблюдалась секреция гистамина (рис.1), которая более чем на 20% превышала уровень спонтанной секреции. Тровентол в концентрации 10^{-3} мг/мл на 47,6% от максимального уровня ингибировал секрецию амина в отличие от атровента и атропина. Секреция гистамина во многом определяется внутриклеточной концентрацией ионов Ca^{2+}, которая зависит от Са-проницаемости плазматических мембран клеток [11]. Поэтому интересно было оценить возможное действие тровентола на Са-проницаемость клеточных мембран.

В результате проведенных измерений выявлено, что тровентол в концентрации 10^{-3} мг/мл на 56,3% уменьшает начальную скорость пассивного входа Ca^{2+} в клетки, атровент — на 28%, а атропин не влиял на этот параметр (рис.2).

Итак, тровентол больше, чем атровент и атропин, угнетал вход Ca^{2+} в клетки, так же, как и секрецию гистамина. Видимо, это обусловлено большей селективностью тровентола к м-холинорецепторам [4]. Так как холинорецепторы функционально сопряжены с химически возбудимыми Са-каналами [7], тровентол, ингибируя функцию рецептора, может опосредованно угнетать и Са-проводимость мембраны.

Таким образом, мы предполагаем, что тровентол, в опытах *in vitro* в концентрации 1×10^{-3} мг/мл, уменьшая Са-проницаемость плазматической мембраны, опосредованно угнетает секрецию гистамина клетками перитонеального экссудата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Румянцев Е.А., Шварц Г.Я.* // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1991.— С.256.
2. *Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А.* // Там же.— С.256.
3. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма.— М., 1985.
4. *Шварц Г.Я.* // Новые возможности бронхорасширяющей терапии: Материалы симпозиума.— Л., 1989.— С.7—16.
5. *Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г.* // Бюл. экспер. биол.— 1994.— № 6.— С.619—621.
6. *Bechard D.E., Fisher B.J., Kessler F.K., Carchman R.A., Fowler A.A.* // J. Clin. Lab. Immunol.— 1988.— Vol.26.— P.67—71.
7. *Eldefrawi M.E., Eldefrawi A.T., Penfield L.A., O'Brien R.D., Van Campen D.* // Life Sci.— 1975.— Vol.16.— P.925—936.
8. *Johansson J.J., Haynes D.* // J. Membir Biol.— 1988.— Vol.104.— P.117—163.
9. *Mannaioni P.F., Giannella E., Palmerani B., Pistelli A., Gambassi F., Bani-Sacchi T., Bianchi S., Masini E.* // Agenst and Actions.— 1988.— Vol.23, № 3/4.— P.129—142.
10. *Shore P.A., Burkhalter A., Cohn V.H. Jr.* // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1959.— Vol.127.— P.182—186.
11. *Takei M., Urashima H., Endo K., Muramatu M.* // Biol. Chem. Hoppe-Seyler.— 1989.— Vol.370.— P.1—10.

Поступила 12.07.96.