**Рецепторы к гистамину и клетки её несущие**

**Гистамин** — 2-(4-имидазолил)этиламин, бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде и этаноле, нерастворим в эфире. Биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа, также является регулятором многих физиологических процессов.

Гистамин является биогенным соединением, образующимся в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой.

**Физиологическая роль**

Гистамин является одним из эндогенных факторов (медиаторов), участвующих в регуляции жизненно важных функций организма и играющих важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. При различных патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, обморожения, сенная лихорадка, крапивница и аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ количество свободного гистамина увеличивается. «Высвободителями» («либераторами») гистамина являются d-тубокурарин, морфин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, высокомолекулярные соединения (декстран и др.) и другие лекарственные средства.

Свободный гистамин обладает высокой активностью: он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок, вызывает отёк окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.

Некоторые количества гистамина содержатся в ЦНС, где, как предполагают, он играет роль нейромедиатора (или нейромодулятора). Не исключено, что седативное действие некоторых липофильных антагонистов гистамина (проникающих через гематоэнцефалический барьер противогистаминных препаратов, например димедрола) связано с их блокирующим влиянием на центральные гистаминовые рецепторы.

**Рецепторы гистамина**

В организме существуют специфические рецепторы, для которых гистамин является естественным лигандом. В настоящее время различают три подгруппы гистаминовых (Н) рецепторов: Н1-, Н2- и Н3-рецепторы.

Тип Локализация Эффекты

H1 рецепторы Гладкие мышцы, эндотелий, центральная нервная система (постсинаптические) Вазодилатация, бронхоконстрикция, спазм гладкой мускулатуры бронхов, раздвижение клеток эндотелия (и, как следствие, транссудации жидкости в околососудистое пространство, отек и крапивница), стимуляция секреции гормонов гипофизом.

H2 рецепторы Париетальные клетки Стимуляция секреции желудочного сока.

H3 рецепторы Центральная и периферическая нервная система (пресинаптические) Подавление высвобождения нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолина, серотонина, норадреналина).

Возбуждение периферических Н-рецепторов сопровождается спастическим сокращением бронхов, мускулатуры кишечника и другими явлениями.

Наиболее характерным для возбуждения Н2-рецепторов является усиление секреции желудочных желез. Они участвуют также в регуляции тонуса гладких мышц матки, кишечника, сосудов. Вместе с Н1-рецепторами Н2-рецепторы играют роль в развитии аллергических и иммунных реакций. Существует широкий класс препаратов — блокаторов гистаминовых рецепторов Н1 — антигистаминные препараты.

Н2-рецепторы участвуют также в медиации возбуждения в ЦНС. В последнее время стали придавать большое значение стимуляции Н3-рецепторов в механизме центрального действия гистамина.

------------------------------------------------------------------------------------------------------

В 1966 г. ученые доказали гетерогенность гистаминовых рецепторов, и установили, что эффект от действия гистамина зависит от того, с каким он свяжется рецептором.

Были выделены три типа гистаминовых рецепторов:

Н1- гистаминовые рецепторы;

Н2- гистаминовые рецепторы;

Н3- гистаминовые рецепторы.

Н1- гистаминовые рецепторы расположены, главным образом, на клетках гладкой (неисчерченной) мускулатуры и крупных сосудах. Связывание гистамина с Н1 – гистаминовыми рецепторами приводит спазму мышечной ткани бронхов и трахеи, повышает сосудистую проницаемость, а также усиливает зуд и замедляет атриовентрикулярную проводимость. Через Н1 – гистаминовые рецепторы реализуются провоспалительные эффекты.

Антагонистами Н1-рецепторов являются антигистаминные препараты первого и второго поколений.

Н2-рецепторы присутствуют во многих тканях. Связывание гистамина с Н2- гистаминовыми рецепторами стимулирует синтез катехоламинов, желудочную секрецию, расслабляет мышцы матки и гладкую мускулатуру бронхов, увеличивает сократимость миокарда. Через Н2 – гистаминовые рецепторы реализуются провоспалительные эффекты гистамина. Кроме того, через Н2 – рецепторы гистамин усиливает функцию Т-супрессоров, а Т-супрессоры поддерживают толерантность.

Антагонистами Н2- гистаминовых рецепторов являются буринамид, циметидин, метиламид, ранитидин и др.

Н3 – гистаминовые рецепторы ответственны за подавление синтеза гистамина и его высвобождения в центральной нервной системе.

**Локализация и эффекты гистаминовых рецепторов**

Артерии большие Н1 сужение

малые Н1, Н2 расширение

Бронхи Н1 (преобладают) сужение

Н2 (мало) расширение

Слизистая Н2 стимуляция выделения соляной кислоты

оболочка

желудка

Сердце Н1 увеличение АВ-задержки

сужение коронарных сосудов

отрицательный инотропный эффект

Н2 положительный хронотропый эффект

положительный инотропый эффект

стимуляция аденилатциклазы в желудочках

стимуляция коронарных сосудов

Тучные Н2 обратная информация о высвобождении гистамина

клетки

Венулы Н1 повышение проницаемости капилляров

Н1, Н2 расширение сосудов

Гладкие мышцы, Н1 диарея

кишечник

Миометрий Н2 повышение тонуса

Надпочечники Н2 повышение секреции гормонов

повышение выброса катехоламинов в высоких концентрациях

Нервные Н1 стимуляция, боль, зуд

окончания

При внутрикожном ввдении гистамина развивается т.н. “тройной ответ” (воздействие на Н1 рецепторы)

- припухлость

- потепление

- гиперемия

**Механизмы действия гистаминовых рецепторов**

Н1 повышение диацилглицерола (ДАГ), повышение ИТФ (инозитол3фосфата),

повышение концентрации цАМФ

Н2 повышение концентрации цАМФ

Н3 связь с G-белками

(Н3 рецепторы являются пресинаптическими и локализуются в мозге, мышечном сплетении кишечника)

**Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения**

Diphenhydramine (Дифенгидрамин — димедрол)

Clemastine (Клемастин — тавегил)

Chloropyramine (Хлоропирамин — супрастин)

Promethazine (Прометазин — пипольфен)

Cyproheptadine (Ципрогептадин — перитол)

Hydroxyzine (Гидроксизин - атаракс)

Quifenadine (Хифенадин — фенкарол)

Mebhydroline (Мебгидролин — диазолин)

**Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов II поколения**

Terfenadine (терфенадин)

Astemizole (астемизол)

Сetirizine (Цетиризин — зиртек)

Acrivastine (симпрекс)

Ebastine (Эбастин — кестин)

Mizolastine (мизоластин)

Loratadine (Лоратадин — кларитин)

Mequitazine (прималан)

**Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов III поколения**

Levocetirizine (Левоцетиризин — ксизал)

Fexofenadine (Фексофенадин — телфаст)

Desloratadine (Дезлоратадин — эриус)

**Принята следующая классификация Н2-блокаторов по поколениям**

I-е поколение — циметидин,

II-е поколение — ранитидин,

III-е поколение — фамотидин,

IV-е поколение — низатидин,

V-е поколение — роксатидин.