



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**"КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА У КРВИ
БОЛЕСНИКА СА ИСХЕМИЈСКОМ БОЛЕШЋУ СРЦА"**

-докторска дисертација-

Владимир Здравковић

Крагујевац, 2012

... мојој Јелени и нашем сину Буку

Докторска дисертација, чији сам аутор, није првенствено плод мог труда и знања, већ заједнички циљ на коме је радио тим искусних људи. Навеемо има јако упориште у чињеници да је почетна тачка ове монографије размишљање мог ментора проф. др Мирка Росића о улози хистамина у исхемији миокарда. Реч је о идеји која је сазрела дуго низ година, а своју дефинитивну потврду добила писањем овог текста. Од те тачке је све кренуло....

Уследило је моје ангажовање у одабиру пацијената и сакупљању узорака. Сећам се како појединим колегама на Клиници за кардиологију, др Љиљи Марић, др сци. мед. Виолети Ирић-Ђурић, др Марини Јовић, није било тешко да ми помогну у овом послу.

На ред је дошао експериментални рад.

Сигуран сам да моје, тада скромно, искуство у лабораторијском раду не би било довољно за успешан исход да нисам имао пријатељску подршку и потпуну посвећеност проф. др Сузана Пантовић. Без ње бих, можда, још увек седео у Лабораторији за биомедицинска истраживања и покушавао да завршим мерења.

Мој рад се наставио даноноћним претраживањем светске и домаће литературе уз налажење текстова који се на било који начин могу искористити у изради докторске дисертације.

Сањао сам хистамин....

Ипак, мислим да ми је најтеже било да све што сам скупио "ставим на папир". У тим тренуцима, изолован у својој радној соби, покушавао сам на сваки начин да уобличим све што сам сазнао. Није било лако. Можда не бих ни успео да нисам имао љубав супруге Јелене, пажњу и усмеравање мајке Светлане, подршку оца Слободана и другарске савете брата Немање.

Не знам.....

Текст који следи је много пута коригован са ментором како би био савршен. Завршили смо кад смо схватили да је то немогуће.

Хвала вам свима.

*Аутор
Владимир Здравковић*

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ СРЦА	1
1.1.1. АТЕРОСКЛЕРОЗА	2
1.1.1.1. <i>Атеросклероза и ендотел</i>	2
1.1.1.2. <i>Атеросклероза и стабилна ангина пекторис</i>	5
1.1.1.3. <i>Атеросклероза и акутни коронарни синдром</i>	5
1.1.2. КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ	8
1.1.2.1. <i>Стабилна ангина пекторис</i>	8
1.1.2.2. <i>Акутни коронарни синдром</i>	8
1.1.2.3. <i>Напрасна срчана смрт</i>	10
1.1.3. ПОРЕМЕЋАЈИ СРЧАНОГ РИТМА У ИСХЕМИЈИ МИОКАРДА	10
1.1.3.1. <i>Механизам настанка</i>	11
1.1.3.2. <i>Класификација</i>	13
1.2. ХИСТАМИН	20
1.2.1. МЕТАБОЛИЗАМ ХИСТАМИНА	21
1.2.1.1. <i>Анаболизам хистамина</i>	21
1.2.1.2. <i>Катабилизам хистамина</i>	23
1.2.2. ХИСТАМИНСКИ РЕЦЕПТОРИ	28
1.2.2.1. <i>Хистамински H_1 рецептори</i>	28
1.2.2.2. <i>Хистамински H_2 рецептори</i>	30
1.2.2.3. <i>Хистамински H_3 рецептори</i>	32
1.2.2.4. <i>Хистамински H_4 рецептори</i>	33

1.2.3. ФИЗИОЛОШКИ И ФАРМАКОЛОШКИ ЕФЕКТИ ХИСТАМИНА НА СРЦЕ ...	34
1.2.3.1. Ефекти хистамина на синоатријални (SA) чвор	36
1.2.3.2. Ефекти хистамина на атриовентрикуларни (AV) чвор	36
1.2.3.3. Ефекти хистамина на аутоматизам миокарда	37
1.2.3.4. Ефекти хистамина на контрактилност миокарда	37
1.2.3.5. Ефекти хистамина на крвне судове	38
1.2.4. ХИСТАМИН У ИСХЕМИЈИ МИОКАРДА	39
1.2.4.1. Хистамин и стабилан плак	40
1.2.4.2. Хистамин и нестабилан плак	43
1.2.5. ХИСТАМИН И ПОРЕМЕЋАЈИ СРЧАНОГ РИТМА	53
1.2.5.1. Хистамин и поремећаји срчаног ритма у исхемији миокарда	55
2. ЦИЉ РАДА	61
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	62
3.1. ГРУПА 1	62
3.2. ГРУПА 2	62
3.3. ГРУПА 3	65
3.4. ГРУПА 4	68
3.5. ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ХИСТАМИНА	71
3.6. ОДРЕЂИВАЊЕ КРЕАТИНИН КИНАЗЕ - МБ (СКМВ)	77
3.7. ОДРЕЂИВАЊЕ СЕРУМСКОГ ТРОПОНИНА (сТnI)	77
4. РЕЗУЛТАТИ	79
4.1. ХИСТАМИН И ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ СРЦА	79
4.1.1. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА У ИСПИТИВАНИМ ГРУПАМА	80
4.1.1.1. Група 1. – контроле	80
4.1.1.2. Група 2. - стабилна ангина пекторис (SCAD)	80
4.1.1.3. Група 3. - нестабилна ангина пекторис (ACS-UA)	81
4.1.1.4. Група 4. – инфаркт миокарда (ACS-STEMI)	83

4.1.2. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА У ТРИ ИСПИТИВАНА ПЕРИОДА	84
4.1.2.1. <i>Концентрација хистамина током првих 24h</i>	84
4.1.2.2. <i>Концентрација хистамина од 2. до 4. дана</i>	85
4.1.2.3. <i>Концентрација хистамина од 5. до 8. дана</i>	86
4.1.3. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА У ФУНКЦИЈИ ВРЕМЕНА	87
4.1.4. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА И АНГИНА ПЕКТОРИС	89
4.1.5. ВРЕДНОСТИ КАРДИОСПЕЦИФИЧНИХ ЕНЗИМА У НЕСТАБИЛНОЈ АНГИНИ ПЕКТОРИС И ИНФАРКТУ МИОКАРДА	91
4.1.5.1. <i>Тропонин и нестабилна исхемијска болест</i>	91
4.1.5.2. <i>СКМВ и нестабилна исхемијска болест</i>	92
4.1.6. КОРЕЛАЦИЈА ХИСТАМИНА И КАРДИОСПЕЦИФИЧНИХ ЕНЗИМА У ИНФАРКТУ МИОКАРДА	93
4.1.6.1. <i>Корелација хистамина и тропонина</i>	93
4.1.6.2. <i>Корелација хистамина и СКМВ-а</i>	93
4.2. ХИСТАМИН И АРИТМИЈЕ У ИСХЕМИЈСКОЈ БОЛЕСТИ	94
4.2.1. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА И ПОРЕМЕЋАЈИ СРЧАНОГ РИТМА КОД СВИХ ПАЦИЈЕНАТА СА ИСХЕМИЈСКОМ БОЛЕШЋУ	94
4.2.2. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА И ПОРЕМЕЋАЈИ РИТМА У ИСПИТИВАНИМ ГРУПАМА	95
4.2.2.1. <i>Група 2. - стабилна ангина пекторис (SCAD)</i>	95
4.2.2.2. <i>Група 3. - нестабилна ангина пекторис (ACS-UA)</i>	96
4.2.2.3. <i>Група 4. - инфаркт миокарда (ACS-STEMI)</i>	97
4.2.3. КОНЦЕНТРАЦИЈА ХИСТАМИНА И "ВИСОКО-ХИСТАМИНСКИ" ПОРЕМЕЋАЈИ РИТМА У АКУТНОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМУ	98
5. ДИСКУСИЈА	100
5.1. ХИСТАМИН И АТЕРОСКЛЕРОЗА	100
5.1.1. ХИСТАМИН У НЕСТАБИЛНОЈ АНГИНИ ПЕКТОРИС	104
5.1.2. ХИСТАМИН У ИНФАРКТУ МИОКАРДА СА ST ЕЛЕВАЦИЈОМ	108
5.1.3. ХИСТАМИН И РЕПЕРФУЗИОНА ПОВРЕДА	111

5.2. ХИСТАМИН И АРИТМИЈЕ У ИСХЕМИЈИ МИОКАРДА	113
6. ЗАКЉУЧАК	119
7. ЛИТЕРАТУРА	123
8. ПРИЛОГ	149
КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА	149
KEY WORDS DOCUMENTATION	153
БИОГРАФИЈА АУТОРА	157
БИБЛИОГРАФИЈА АУТОРА	158
ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНА	163

1. У В О Д

1.1. ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ СРЦА

Кардиоваскуларне болести (КВБ) су водећи узрок смрти у високоразвијеним земљама света, а предвиђа се да ће бити и у земљама у развоју (Štambuk K., 2008). Према подацима америчког удружења кардиолога (American Heart Association, 2010) ове болести су партиципирале у трећини укупне смртности у 2002. години, уз тренд сталног пораста за последњих десет година (сматра се да је у 2009. години леталитет од КВБ у Сједињеним Америчким Државама износио 54%).

Најчешћа манифестација кардиоваскуларних болести је исхемијска болест срца, чији је основни патофизиолошки супстрат атеросклеротска интимална лезија са последичним сужењем коронарне артерије. У зависности од типа лезије, односно плака (стабилни, нестабилни), тромботске компоненте и степена опструкције, исхемијска болест срца се клинички може манифестовати као (Štambuk K., 2008):

1. стабилна ангина пекторис (SCAD, од енг. Stable Coronary Artery Disease)
2. акутни коронарни синдром (ACS, од енг. Acute Coronary Sindrome):
 - нестабилна ангина пекторис
(ACS-UA, од енг. Unstable Angina)
 - инфаркт миокарда без ST елевације
(ACS-NSTEMI, од енг. Non ST Elevation Myocardial Infarction)
 - инфаркт миокарда са ST елевацијом
(ACS-STEMI, од енг. ST Elevation Myocardial Infarction)
3. напрасна срчана смрт

1.1.1. АТЕРОСКЛЕРОЗА

Најчешћи узрок исхемијске болести срца код више од 90% болесника је атеросклероза коронарних артерија (Vasiljević Z., 2004). Атеросклероза је хронична инфламаторна и фибропролиферативна болест у којој учествују ћелије крвног суда, посебно ендотелне и глатке мишићне ћелије, али и леукоцити и тромбоцити (Libby P., 2002). Примарно захвата интиму артерија средњег и великог калибра формирајући интимално задебљање, које проминира ка лумену и смањује проток крви. Атеросклеротске лезије се јављају на интактном, али активiranом ендотелу, најчешће на бифуркацијама и унутрашњим кривинама крвних судова: корен, лук, гране аорте (посебно коронарне артерије и брахиоцефалично стабло), бифуркације каротида, илијачне, реналне, плућне артерије (Vink A. et al., 2001).

1.1.1.1 Атеросклероза и ендотел

Ендотел је једноћелијски покривач који облаже целокупни васкуларни систем (Ostojić M., Kanjuh V., 2004). Као саставни, површни део зида крвног суда, који је са једне стране у најнепосреднијем контакту са крвљу и њеним елементима, и са друге стране са глатким мишићним ћелијама, са којима чини зид крвног суда, ендотел има посебан анатомски положај. Изузетан значај му даје његова улога модулятора васкуларног одговора у физиолошким и патолошким условима (Pratico D., 2005). Васкуларни ендотел функционално и структурно интактан, одржава динамичку равнотежу између ендотелних релаксирајућих и контрактилних фактора, инхибиције и промоције раста, анти и протромботичких елемената, анти и проинфламаторних фактора, анти и прооксидативних утицаја.

Дисфункција ендотела представља његову абнормалну (парадоксалну) секреторну активност на физиолошке стимулусе. С тим у вези, фактори ризика доводе до повишеног оксидативног стреса путем више метаболичких процеса, а последично створени слободни кисеоникови радикали реагују са готово свим биолошким молекулима узрокујући

оштећења читавог низа различитих ћелијских система и функција. Долази до промена у структури и функцији ендотела која се огледа у повећавању пермеабилности за плазма протеине, хиперадхезивности за леукоците, функционалној неравнотежи про и антитромбогених фактора, дисбалансу у стимулацији и инхибицији фактора раста, као и деловању вазоактивних супстанци. Ове манифестације се једним именом зову ендотелна дисфункција и играју важну улогу у иницијацији, прогресији и клиничким компликацијама атеросклерозе. (Verma S. and Anderson T.J., 2002; Higashi Y. et al., 2009; Wojcicka G. et al., 2004)

Ендотел преко адхезивних молекула (VCAM-I и ICAM-I) привлачи леукоците (Fotis L. et al., 2012). Адхезија моноцита се види већ у шестој недељи, пенасте ћелије током осме недеље, даље се јављају глатке мишићне ћелије, а узрапредовали атеросклеротски плак након петнаест недеља. На самом почетку присутан је рани ендотелни пролазак атерогених липида у субендотелни простор, где бивају заробљени и модификовани (Nakashima Y. et al., 1998). Липопротеини мале густине (LDL, од енг. Low Density Lipoprotein) се могу модификовати у лумену и субендотелу, а њихово накопљање у субендотелу обезбеђује микросредину која олакшава липопротеинску модификацију (нпр. агрегација и оксидација). Минимално оксидисане LDL партикуле повећавају експресију проинфламаторног моноцитног хемоатрактантог протеина 1 (MCP-1) који привлачи моноците и Т лимфоците у артеријску интиму (Reckless J. et al., 1999; Reape T.J. and Groot P.H.E., 1999; Rollins B.J., 1997). Када се моноцити једном нађу у интими, они сами секретују MCP-1 и привлаче једни друге (Harrington J.R., 2000). Процес се наставља фагоцитовањем оксидисаних LDL партикула од стране моноцитно-макрофагних ћелија, након чега следи њихова трансформација у пенасте ћелије (Ross R., 1995; Hansson G.K. et al., 2006). Наиме, већина ћелија поседује рецепторе за липопротеине мале густине. На тај начин, након преузимања и искоришћења холестерола за метаболичке потребе, ћелија активира механизам негативне повратне спреге, који спречава експресију ових рецептора и даље преузимање холестерола. Макрофагне ћелије немају описани механизам негативне повратне спреге, јер за преузимање липопротеина мале густине користе "scavenger" систем (пут тзв. рецептора чистача). Односно, када фагоцитују довољан број оксидацијом модификованих LDL партикула, не престају са фагоцитозом, већ долази до њиховог претоваривања и распадања. На тај начин се субинтимално стварају депои

екстрацелуларних кристала LDL честица и холестерола (Ostojić M., Kanjuh V., 2004; Lepšanović L., 2004). У тренутку када се идентификују екстрацелуларно депоновани липиди (од пенастих ћелија или заробљени липиди), говоримо о фази транзиторне лезије (Falk E. et al., 2004).

Важно је напоменути да у коронарним крвним судовима дедиференцијација у пенасте ћелије није карактеристична само за макрофаге, него и за мањи број глатких мишићних ћелија, распоређених непосредно испод базалне мембране. Оне у себи садрже липидне инклузије у различитом степену, што указује на различит степен дедиференцијације. Узрок наведеном је ембриолошко порекло коронарних артерија од проепикардног органа (мезенхим), што за последицу има експримирање "scavenger" рецептора на површини глатких мишићних ћелија (Hansson G.K. et al., 2006).

Пенасте ћелије изазивају реакцију глатко мишићних ћелија (SMCs од енгл. smooth muscle cells), које се селе из медије у интиму (Ostojić M., Kanjuh V., 2004). Наиме, SMCs се налазе у медији, одакле могу мигрирати под утицајем цитокина (тромбоцитни фактор раста – PDGF; фактор раста фибробласта - FGF-2; трансформишући фактор раста бета - TGF-β), које луче ендотелне ћелије, макрофази и адхерирани тромбоцити. Долази до њихове трансформације у секреторне ћелије које синтетишу екстрацелуларни матрикс (колаген, еластин, протеогликане) за атеросклеротски плак (Ross R., 1998; Falk E. et al., 2004). Заправо, глатко мишићне ћелије које доспевају из медије формирају фиброзну капу плака и тако учествују у стварању атерома (Ostojić M., Kanjuh V., 2004).

Фиброзни атеросклеротски плак може да доведе до клиничких симптома хроничне исхемије, јер је присутно фиксно сужење коронарне артерије.

Патохистолошки се састоји од:

- централног липидног језгра
- фиброзног омотача
- основице од глатких мишићних ћелија

Плакове делимо на:

- стабилне (ретко прелазе у компликовани атеросклеротски плак)
- нестабилне (често прелазе у компликовани атеросклеротски плак) – велико

ексцентрично постављено липидно језгро, са танком фиброзном капом, уз инфилтрацију инфламаторним ћелијама и повећану неоваскуларизацију (Stone G.W. et al., 2011).

1.1.1.2. Атеросклероза и стабилна ангина пекторис

Стабилан атеросклерозни плак је патофизиолошка база за стабилну ангину пекторис. Ова клиничка манифестација исхемијске болести срца настаје као последица немогућности атеросклерозом сужене коронарне артерије да вазодилатацијом обезбеди довољну количину кисеоника. Заправо, исхемија се јавља у условима повећаних захтева, нпр. током физичког оптерећења, и увек је реверзибилна. Са поновним успостављањем адекватног протока, све настале промене се повлаче (Vasiljević Z., 2004).

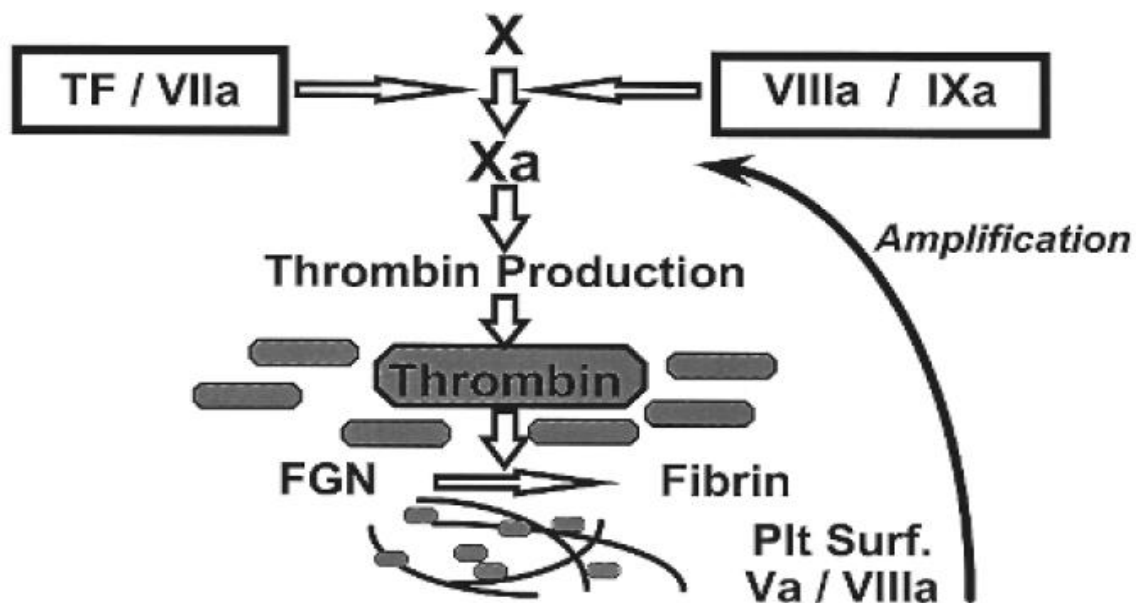
1.1.1.3. Атеросклероза и акутни коронарни синдром

Атеросклероза уз тромбозу је атеротромбоза што је основа акутног васкуларног догађаја (Reiner Ž., 2008). Акутни коронарни синдром (ACS од енгл. Acute Coronary Syndrome) представља животно угрожавајућу манифестацију атеросклерозе. Обично је преципитиран акутном тромбозом која је индукована руптуром (75%) или ерозијом (25%) нестабилног атеросклеротског плака, са или без конкомитантне вазоконстрикције. Овакав след догађаја може да узорокује изненадну и критичу редукцију протока крви (Arbustini E., 1999).

У комплексном процесу дисрупције плака, откривено је да је инфламација кључни патофизиолошки елемент. Наиме, лезије одговорне за настанак акутног коронарног догађаја ("culprit" лезије) садрже доста инфламаторних ћелија (макрофага, неутрофила и мастоцита) које луче бројне инфламаторне супстанце и протеолитичке ензиме. С тим у вези, матриксна металопроотеиназа (ММП) и цистеин протеаза могу ослабити липидну капу и предиспонирати руптуру плака (трансформација стабилног у нестабилни плак) (Hansson G.K., 1996; Falk E. et al., 2004).

Лезије одговорне за ACS су обично ангиографски средњег дијаметра, имају танку фиброзну капу и проминирају у лумен крвног суда (Stone G.W. et al., 2011). Руптуром плака се ослобађа велика количина фосфолипида, ткивног фактора, адхезивних молекула, тромбоцита и вазоконстрикторних супстанци које последично доводе до тромбозе и вазоконстрикције крвног суда са потпуном или делимичном опструкцијом протока (Torol

E.J. and Yadav J.S., 2000). На руптуру плака доминантно утиче нестабилност у самом плаку, док је много ређи тригер механизам везан за лумен крвног суда (нпр. повећан крвни притисак). Иницијално оштећење крвног суда доводи до адхезије тромбоцита преко одговарајућих лиганда (вон Вилебрандов фактор, колаген, фибронектин, витронектин, ламинин), након чега долази до њихове активације, секреције и агрегације (Falk E. et al., 2004). Активирани тромбоцити фосфолипидном површином своје мембране, убрзавају активацију когулационих фактора X у Xa и протромбина у тромбин. Такође, у повећаном стварању тромбина велики значај има и ослобођени ткивни фактор (TF од енгл. tissue factor) који се везује за фактор VII и формира комплекс VIIa/ TF. Наведени комплекс директно доводи до конверзије фактора X у Xa, који у присуству активiranог фактора V значајно повећава претварање протромбина у тромбин (слика 1-1). У наставку процеса коагулације тромбин делује на фибриноген, ствара фибринску мрежицу, која активирањем фактора XIII постаје нерастворљива. На тај начин је омогућена стабилизација и даља пропација тромба на месту оштећеног крвног суда (Elezović I., 2004).



Слика 1-1 Продукција тромбина и формирање фибринске мрежице
(Модификовано из Giugliano R., 2002)

Руптурирана плочица са субинтималном и интраваскуларном тромбозом повећава механичко сужење, које компромитује коронарни проток и доводи до исхемије. Патофизиолошке промене у исхемији могу бити реверзибилне и ирреверзибилне, што је одређено њеним трајањем. Промене су реверзибилне уколико исхемија траје до 20 минута (нестабилна ангина пекторис), а затим се повуче због престанка узрока који су је изазвали. Када исхемија траје дуже од 20 минута (инфаркт миокарда), промене које настају у митохондријама, а затим и у другим ћелијским структурама престају да буду реверзибилне. Јавља се некроза, која захвата све већи део миокарда, ширећи се од ендокарда према епикарду (Vasiljević Z., 2004). Највећи степен некрозе се јавља при потпуном затварању, оклузији, крвног суда. Заправо, део срчаног мишића који је ирадирао захваћена артерија због недостатка кисеоника прелази на анеробни облик гликолизе са стварањем лактата. Након 40 минута јавља се некроза захваћеног срчаног мишића, а у првих 12 сати од појаве инфаркта миокарда долази до елонгације миокардних влакана и сужавања дијаметра миоцита (тзв. "wavy fibers"). У наредних 12-24 сата се јавља хиперезинофилија миоцита као знак коагулационе некрозе, са интактним једром. (Virmani R. et al., 2001). Ако се реперфузија деси у првих 4-6 сати од почетка акутног догађаја, миокард је сачуван и инфаркт личи на субендокардни, без трансмуралне екстензије. У центру инфарктне зоне постоји зона хеморагије окружена некрозом. Неколико сати од почетка реперфузије у пределу некрозе виде се ретки неутрофили, али за разлику од неперфундованог миокарда нису распоређени маргинално. Међутим, реперфуновано ткиво врло често показује зоне некрозе на периферији уз интерпозицију захваћеног здравог ткива. Макрофаги се јављају другог или трећег дана, а 3-5 дана и фибробласти који доводе до акцелерираног оздрављења насупрот неперфундованом ткиву. Након једне недеље видљив је колаген на месту некрозе са елиминацијом неутрофила, присутним макрофагима и лимфоцитима, као и процес ангиогенезе (Virmani R. et al., 2001).

1.1.2. КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ

1.1.2.1. Стабилна ангина пекторис

Стабилну ангину пекторис (SCAD) карактерише бол у грудима који се најчешће јавља у напору, мада може бити провоциран изласком на хладно, узбуђењем или обилним obroком. Другим речима, болесник са стабилном ангином пекторис може да контролише појаву бола избегавањем тригер фактора.

Електрокардиографски запис у овој форми исхемијске болести срца је најчешће нормалан. Ипак, уколико до ангинозног бола дође у време прегледа, могу се запазити промене у електрокардиограму, најчешће у виду негативних Т таласа.

Вредности кардиоспецифичних ензима у периферној крви SCAD болесника су увек у референтном опсегу (Vasiljević Z., 2004).

1.1.2.2. Акутни коронарни синдром

Болеснике са акутним коронарним синдромом на основу електрокардиографских критеријума можемо класификовати у две групе (Hamm C. W., 2011):

1. Болесници са типичним акутним болом у грудима и перзистентном елевацијом ST сегмента у трајању дужем од 30 минута (ACS-STEMI). Терапијски циљ је што пре успоставити реперфузију (перкутаном интервенцијом (PCI) или фибринолизом).

2. Болесници са акутним болом у грудима без перзистентне елевације ST сегмента (NSTE- ACS). Ови пацијенти имају транзиторне или перзистетне ST депресије, негативне или аплатиране Т таласе, псеудонормализацију или нормалан електрокардиограм. Зависно од биохемијских маркера сврставамо их у пацијенте са инфарктом миокарда без ST елевације (ACS-NSTEMI), или у пацијенте са нестабилном ангином пекторис (ACS-UA).

ACS-STEMI је најлеталнија форма акутног коронарног синдрома, са оклузијом коронарне артерије и последичним прекидом циркулације у део који исхрањује захваћена артерија, а електрокардиографски је праћен са елевацијом ST сегмента. Да би се поставила дијагноза неопходно је да пацијент има тегобе дуже од 30 минута, еволутивне промене у електрокардиограму које указују на инфаркт миокарда и позитиван ензимски профил некрозе миоцита (Vasiljević Z., 2004).

NSTE-ACS се такође манифестује болом у грудима, електрокардиографским абнормалностима које искључују перзистентне ST елевације, а на основу ензимског профила их сврставамо у ACS-NSTEMI и ACS-UA пацијенте (Hamm C. W., 2011).

Лабораторијска потврда срчаног оштећења подразумева мултимаркерски приступ. Са открићем креатин киназе, биомаркери срчаног оштећења (креатин киназа (СК), изоензим МБ креатин киназе (СКМБ), лактат дехидрогеназа (LDH)) су добили значајну улогу у дијагнози пацијената са акутним коронарним синдромом. Европско Удружење Кардиолога (ESC) и Амерички Колеџ Кардиолога (ACC) су препознали базичну улогу биомаркера, тако да су (од 2000. године) повећање њихових вредности поставили за камен темељац у дијагнози акутног коронарног синдрома (Babuin L. and Jaffe A. S., 2005). Од свих маркера некрозе миоцита, највећу сензитивност, специфичност и клиничку употребу имају срчани тропонини (сTnI, сTnT), са ослобађањем у циркулацију већ 3 до 4 сата након акутног догађаја. Осим наведених биомаркера, у детекцији миокардне некрозе велики значај има и миоглобин, а карактерише га висока сензитивност и рано појављивање у циркулацији (већ након 2 сата). Ипак, миоглобин није довољно специфичан за миокардно оштећење, јер се ослобађа и из оштећеног скелетног мишићног ткива (Karras D.J. and Kane D.L., 2001; Vasiljević Z., 2004). Додатно, још један протеин мале молекулске масе, FABP, се спомињао као могући маркер акутног коронарног догађаја. Међутим, због релативно уског дијагностичког прозора (24-30 сати од почетка бола) употреба у клиничкој пракси је остала ограничена (Zdravković-Ćirić S. et al., 2008).

Морам напоменути да сви наведени маркери, закључно са тропонином, спадају у касне детекторе акутног коронарног догађаја и да се њихов раст у периферној крви јавља само када постоји некроза миокарда (Hamm C.W. and Katus H.A., 1995; Karras D.J. and Kane D.L., 2001). Како ACS није синоним за некрозу миокарда, јер болесници са нестабилном ангином пекторис имају референтне вредности тропонина, СКМБ и осталих

наведених маркера, данас се све више пажње поклања биомаркерима као што су леукоцитна мијелопероксидаза (МРО) или исхемијом модификован албумин (ІМА) (Morrow D.A. et al., 2008; Bail L. et al., 2008). Наиме, њихове вредности у периферној крви расту у условима миокардне исхемије која није праћена некрозом. Према неким истраживањима, у групи супстанци које би могле да помогну рано откривање срчане исхемије, све значајније место заузима хистамин (Clejan S. et al., 2002).

1.1.2.3. Напрасна срчана смрт

Према неким ауторима напрасна срчана смрт представља надградњу нестабилне форме исхемијске болести срца, те самим тим постоји, како у инфаркту миокарда, тако и у нестабилној ангини пекторис (Fuster V. et al., 1992). Сматра се да изненадна смрт настаје код 25% пацијената са АСS-ом обично пре него што стигну у болницу (Podrid P.J. and Myerburg R.J., 2005). Према класификацији Светске здравствене организације представља посебан ентитет и узрокована је малигним поремећајима ритма, у првом реду вентрикуларном фибрилацијом (Vasiljević Z., 2004).

1.1.3. ПОРЕМЕЋАЈИ СРЧАНОГ РИТМА У ИСХЕМИЈИ МИОКАРДА

Електрична активност миокарда битно је промењена у миокарду изложеном акутној исхемији. Бројни озбиљни коморски поремећаји срчаног ритма јављају се већ у првим сатима након акутног догађаја, а клинички се манифестују вртоглавицама или губитком свести (Nikolić Heitzler V., 2008). С тим у вези, пацијенти са акутним коронарним синдромом су у великом ризику од развоја животно угрожавајућих аритмија, тако да се препоручује њихов пријем у коронарну јединицу (КЈ) и континуирани мониторинг у првих 24-48 сати (Hasin Y. et al., 2005, Drew B.J., 2004).

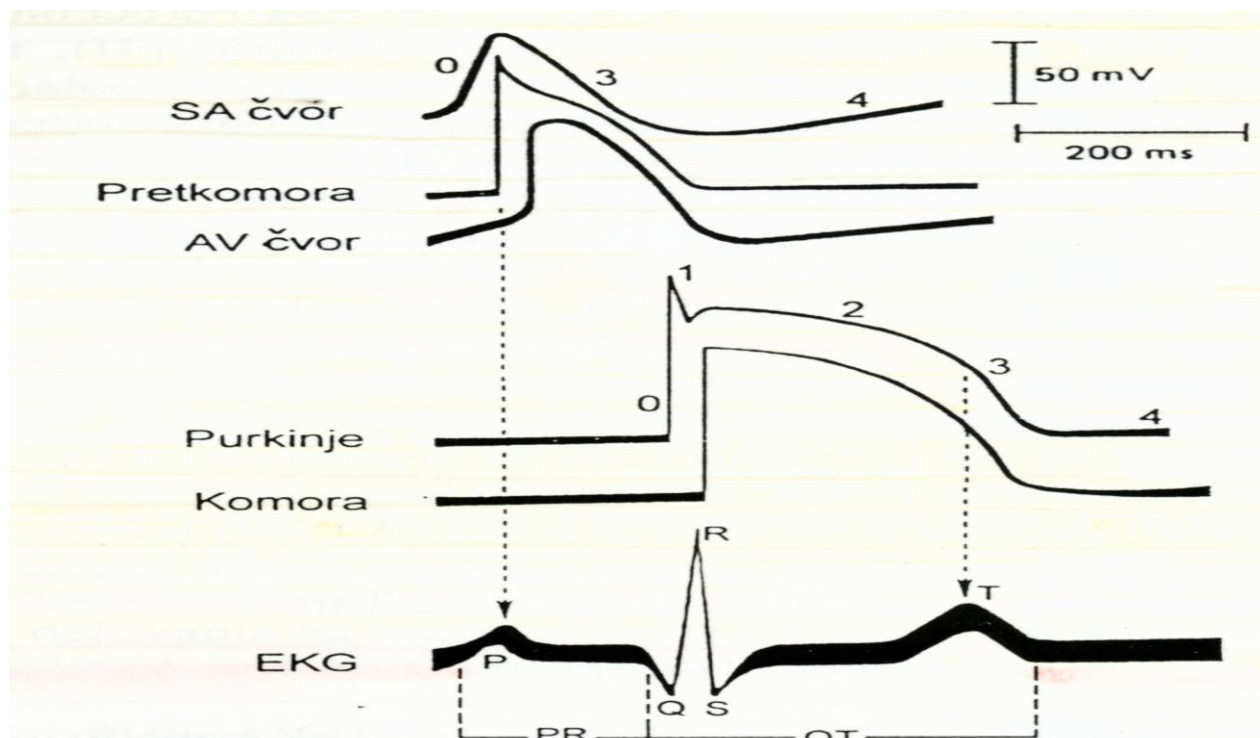
1.1.3.1. Механизам настанка

За настанак неправилног рада срца одговорна су два основна електрофизиолошка механизма (Kažić T., 2004):

- поремећај у стварању импулса
- поремећај у спровођењу импулса

Нормалан срчани рад се одвија аутоматски, под контролом електричних импулса који се стварју у SA (од енг. sinoatrial) чвору, а таласи деполаризације се шире у све делове срца, проводни систем и радну мускулатуру. Поједини миоцити се деполаризују и реполаризују, формирајући акционе потенцијале (AP) фреквенције од 60 до 100 у минути.

Облик и трајање AP-а су одређени активношћу јонских канала у мембранама ћелија, тако да његове карактеристике зависе од начина активације у разним деловима срца. Шематски приказ главних типова нормалне електричне активности у срцу и њихов однос са електрокардиограмом представљен је на слици 1-2.



Слика 1-2. Изглед AP-а у различитим срчаним структурама (Модификовано из Kažić T., 2004)

Ткива која активира инфлукс јона натријума (Na^+) кроз брзе канале (0 фаза) јесу радна мускулатура преткомора и комора, као и Хис-Пуркињеов део проводног система. Ипак, карактеристичан изглед акционог потенцијала са плато фазом у наведеним структурама дефинише инфлукс јона калцијума (Ca^{++}) кроз споре канале и ефлукс јона калијума (K^+). Делови срца у којима деполаризацију узрокује инфлукс јона калцијума (Ca^{++}) кроз споре канале су SA и AV (од енг. atrioventricular) чвор, као и делови преткомора око митралног и трикуспидалног залиска. Међутим, сходно претходно наведеном, коначан изглед акционог потенцијала је и у овим срчаним структурама одређен ефлуксом јона калијума (K^+). Наиме, јони K^+ користе већи број канала да би свој карактеристичан облик имале различите фазе AP-а: фаза 1, плато фаза (фаза 2), фаза реполаризације (фаза 3) и фаза мировања (фаза 4).

Поремећаји у стварању импулса

Стварање импулса у SA чвору, или латентним ектопичним фокусима је поремећено кад се промени трајање AP-а. Нарочито је важан дијастолни интервал који зависи од максималног дијастолног потенцијала, нагиба фазе 4 (у неким срчаним структурама се означава као фаза спонтане дијастолне деполаризације) и празног потенцијала. Ови параметри су под контролом аутономног нервног система.

Поремећај у стварању импулса се може манифестовати на два начина:

1. повећање брзине спонтане дијастолне деполаризације и аутоматизма

Сви генератори импулса, нормални (SA чвор) или патолошки (AV чвор, Хисов сноп, Пуркињеова влакна, радна мускулатура) зависе од нагиба фазе 4 која је под великим утицајем K^+ канала. Ишемија у разним деловима срца може нагло повећати нагиб фазе 4 и изазвати електричну нестабилност која их претвара у "pacemaker" ћелије, односно у ектопичан фокус (Kažić T., 2004).

2. појачана окидачка активност ("trigger activity")

Појачана окидачка активност се развија као рана (EAD од енг. Early AfterDepolarizations) или позна накнадна деполаризација (DAD од енг. Delayed AfterDepolarizations). DAD настаје у ишемији миокарда када су интрацелуларне концентрације Ca^{++} високе, а пулсације мембранског потенцијала велике (Kažić T., 2004).

Поремећаји у спровођењу импулса

Провођење импулса је поремећено када постоји AV блок, блокови грана или много суптилнији, а чешћи, поремећај кружења импулса ("reentry"). У условима "reentry" феномена, један импулс може да надражи делове срца више пута. Ово се догађа када је рефрактерни период краћи од времена провођења које је продужено (Кажић Т., 2004). У условима миокардне исхемије због нехомогених електричних особина исхемијског миокарда, ствара се повољан амбијент за кружење импулса (Randelović M., 2008).

1.1.3.2. Класификација

Позадину аритмија у исхемијској болести срца чине електролитски дисбаланс, анатомске промене срца и неравнотежа нервног система са преминацијом симпатичке активности. Након формирања коронарних јединица код 72-96% пацијената са акутним коронарним синдромом су откривени поремећаји срчаног ритма. Уколико се узме у обзир појава аритмија у најранијем периоду болести, пре доласка у болницу, та инциденца може износити 100% (Aufderheide T.P., 1998).

Традиционална подела аритмија на опасније коморске и, по живот ретко опасне, суправентрикуларске, електрофизиолошки је непрецизна, али практична.

Суправентрикуларни поремећаји ритма

Синусна брадикардија и тахикардија

Чешће су физиолошка реакција него поремећај, а дефинишу се као синусни ритам са фреквенцом испод 60 у минути, односно више од 100 у минути.

Синусна брадикарија је честа у раној фази акутног коронарног синдрома (ACS), нарочито у инфаркту миокарда са дијафрагмалном и постериорном локализацијом. У првом сату има је 40% пацијената, а после четири сата се проценат смањује на 15%

(Stojković A. et al., 2008). Узрок је у већини случајева надржај вегуса, док се ређе јавља као последица исхемије синусног чвора (Vasiljević Z., 2004).

Синусна тахикардија је ритам који се региструје код 30% болесника са акутним инфарктом миокарда приликом пријема у болницу. Узрокована је најчешће стимулацијом симпатикуса због бола, узбуђења, страха (Vasiljević Z., 2004). Може повећати миокардну потрошњу кисеоника, проширити зону инфаркта или представљати знак озбиљнијег степена срчане инсуфицијенције (Stojković A. et al., 2008).

Атријалне екстрасистоле(SVES)

Суправентрикулске екстрасистоле потичу из SA чвора, AV чвора или преткоморског ткива, а представљају превремене контракције због ектопичних деполаризација (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Често се јављају код болесника са ACS-ом и обично не захтевају терапију (Vasiljević Z., 2004).

Нодални ритам

Нодални ритам представља ритам AV чвора који узрокује фреквенцију комора од 35 до 60 у минути. Уколико је фреквенца изнад 60 у минути говоримо о нодалној тахикардији. Она настаје због повећаног аутоматизма атриовентрикуларног чвора и може се јавити у дијафрагмалном срчаном удару (Šmalcelj A., Buljević B., 2008).

Атријална фибрилација(AF)

Атријална фибрилација је веома важна суправентрикулска аритмија у акутном коронарном синдрому и јавља се код 10% до 15% болесника, најчешће првог дана (Vasiljević Z., 2004). Представља хаотично кружење вишеструких таласа деполаризације преткоморским миокардом, тзв. "microreentry" (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Повишен притисак у преткомори и исхемија миокарда преткоморе два су најчешћа разлога њене појаве код болесника са акутним коронарним синдромом (Vasiljević Z., 2004).

Атријална фибрилација може значајно да допринесе погоршању исхемије, узрокујући инфарктну екстензију (Vasiljević Z., 2004). Наиме, код свих пацијента са акутним коронарним догађајем, у већој или мањој мери, је оштећена дијастолна растегљивост миокарда. С тим у вези, атријална систола, која доприноси касном

дијастолном пуњењу леве коморе у условима исхемије, има велики хемодинамски значај. Управо зато, појавом суправентрикуларних поремећаја ритма, посебно атријалне фибрилације долази до смањеног дијастолног пуњења, а самим тим и смањења минутног волумена за 30% (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Додатно, скраћење дијастоле, узроковано атријалном фибрилацијом са брзом фреквенцијом, у значајној мери смањује коронарни проток (Vasiljević Z., 2004).

Атријални флатер

Узрокован је кружењем деполаризацијског таласа већим подручјем преткоморског миокарда, при чему се преткоморе не контракују, већ им зид лепрша. Рефреактерност AV чвора је спасоносна за коморе, јер се спровођење најчешће одвија са блоком 2:1 или 3:1. У ACS-у је обично пролазан, повезан са повишеним тонусом симпатикуса у преткоморама или лошом функцијом леве коморе захваћене акутним инфарктом (Randelović M., 2008).

Вентрикуларни поремећаји ритма

Коморски поремећаји ритма су чести код болесника са акутним коронарним синдромом, а нарочито са инфарктом миокарда (Vasiljević Z., 2004). Према неким ауторима, они се јављају код 70% болесника у првих 12 сати од акутног догађаја (Campbell R.W.F. et al., 1981). Иако је инциденца вентрикуларних аритмија највећа у групи ACS-STEMI пацијената, ове аритмије су повезане са значајно високим интрахоспиталним морталитетом код свих болесника са ACS-ом, чак иако се отклони утицај срчане инсуфицијенције (Fox K.A. et al., 2002). Такође, интрахоспитална појава вентрикулских поремећаја срчаног ритма повезана је са повећаним ризиком од смрти у првих годину дана од акутног догађаја (Al-Khatib S.M. et al., 2003).

Вентрикуларне екстрасистоле(VES)

Вентрикуларне екстрасистоле карактерише ширење деполаризације из коморског жаришта споро и алидромично, тако да су QRS комплекси широки и бизарни (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Узрок њиховог настанка у акутној фази је исхемична, аритмогена зона

са ниским нивоом АТФ-а и хипоксемијом у којој се ослобађају калијум, калцијум и катехоламини (Cott P.B. and Gillis R.A., 1978; Cott P.B. and Sobel B.E., 1978). У овој, практично граничној зони, између исхемичног и здравог ткива су ћелије делимично деполаризоване и имају акционе потенцијале виших амплитуда, што представља погодно тле за развој коморских аритмија (Randelović M., 2008). Касније могу настати као резултат присутног ожилка који окружује вијабилни миокард (Stevenson W.G. et al., 1989).

Коморске екстрасистоле се могу јавити као појединачне, у пару, салвама, моно или полиморфне. Иако се некада сматрало да постоје тзв. "упозоравајуће екстрасистоле", које могу да најаве вентрикулску фибрилацију, студије су показале да се она са истом учесталостју може појавити и у групи пацијената код којих није забележена ниједна коморска екстрасистола (Vasiljević Z., 2004).

Вентрикуларна тахикардија(VT)

Вентрикуларна тахикардија представља ритам који настаје испод Хисовог снопа, у условима повећаног аутоматизма, кружења или подстакнуте активности накнадним деполаризацијама. Делимо је на полиморфну и мономорфну која може бити стална, самоодржавајућа (енг. sustained), или у епизодама (енг. nonsustained) (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Епизоде вентрикуларне тахикардије нису повезане са повећаним морталитетом, док је појава самоодржавајућег облика, у току првих 48 сати од акутног догађаја, удружена са интрахоспиталним морталитетом од 20% (Eldar M. et al., 1992). Додатно, рана вентрикуларна тахикардија носи повећан ризик од морталитета у првих 30 дана након прележаног акутног инфаркта миокарда (Askari A.T. et al., 2009).

Спора вентрикуларна тахикардија

Означава се као убрзани идиовентрикуларни ритам са фреквенцијом од 60 до 120 у минути, а појављује се код 25% болесника у акутном инфаркту миокарда. Обично прати дијафрагмалну локализацију срчаног удара (Vasiljević Z., 2004). Најчешћи узрок њеног појављивања је успостављање протока (реперфузија) оствареног перкутаном коронарном интервенцијом (pPCI), или применом тромболитичке терапије (Gressin V. et al., 1993). У овим условима настаје због испирања лактата, калијума и токсичних метаболита који су се наталожили у исхемијском миокарду (Burke A.P. and Virmani R., 2007).

Вентрикуларни флатер

Коморски флатер је врло брза коморска тахиаритмија, без изоелектричног растојања међу великим осцилацијама, слично синусоиди (Grujić M., 2004). Хемодинамски је погубна, а може се тумачити кружењем спиралног деполаризацијског таласа везаног за патолошки супстрат (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Уколико се одмах не интервенише, прелази у коморску фибрилацију (Grujić M., 2004).

Вентрикуларна фибрилација(VF)

Коморска фибрилација се карактерише поделом спиралног деполаризацијског таласа у делове који хаотично лутају коморским миокардом уз веома често асистолију и кардијални арест (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Заправо, она представља потпуно дезорганизовану електричну активност миокарда комора, које последично, немају никакву координацију у контракцији миофибрила (Grujić M., 2004). У току хоспитализације вентрикуларна фибрилација се појављује код 5% до 10% болесника (Antman E. M. and Berlin J.A., 1992).

Примарна вентрикуларна фибрилација је најчешћи узрок смрти у току инфаркта миокарда. Студије показују да се 60% њених епизода дешава у прва четири сата, а скоро 80% у првих дванаест сати од почетка акутног догађаја (Randelović M., 2008).

За разлику од примарне вентрикуларне фибрилације, која је повезана са исхемијом миокарда, вентрикуларна фибрилација коју изазвају компликације акутног срчаног удара се означава као секундарна или касна. Она је узрокована великом некрозом, тешком срчаном инсуфицијенцијом, анеуризмом, јавља се 48 сати након акутног догађаја и повезана је са лошом прогнозом. Наиме, једногодишњи морталитет болесника са секундарном вентрикуларном фибрилацијом износи 85% (Vasiljević Z., 2004).

Атриовентрикуларни и интравентрикуларни поремећаји ритма

AV блокови

Представљају честу компликацију у акутном коронарном синдрому, а настају због исхемије или некрозе спроводног ткива (Vasiljević Z., 2004).

AV блок првог степена карактерише продужетак PR интервала за више од 200 милисекунди, при чему сваки P талас следи QRS комплекс. Јавља се код 15% пацијената са акутним инфарктом миокарда, а оштећење се по правилу налази на нивоу AV нодуса (Stojković A. et al., 2008).

AV блок другог степена представља повремени прекид у атриовентрикуларном спровођењу, тако да неке P таласе не следе QRS комплекси. Разликујемо три типа:

- Mobitz 1 – постепено продужење PR интервала до појединачног изостанка AV кондукције. Региструје се код 10% пацијената са инфарктом миокарда и чини 90% свих AV блокова другог степена (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Обично се јавља на нивоу атриовентрикуларног чвора, чешће код дијафрагмалног него код инфаркта предњег зида и не траје дуже од 72 сата (Stojković A. et al., 2008).
- Mobitz 2 - периодични изостанак QRS комплекса након P таласа, али без претходног продужења PR интервала. QRS комплекс је обично проширен, јер се блок налази инфрахисално (Šmalcelj A., Buljević B., 2008). Прогностички и електрофизиолошки је неповољнији у односу на претходни, а јавља се код 1% пацијената са ACS-ом. Често прогредира у комплетни AV блок и готово увек је удружен са инфарктом предњег зида (Stojković A. et al., 2008).
- AV блок високог другог степена - провођење на коморе тек половине, или мање атријалних деполяризационих таласа. Хемодинамски сличан је комплетном AV блоку, а може бити чак и опаснији (Šmalcelj A., Buljević B., 2008).

AV блок трећег степена - подразумева потпуни прекид у спровођењу, па су P таласи потпуно одвојени од QRS комплекса. Инциденца у ACS-у износи 5% и увек представља тешку компликацију (Vasiljević Z., 2004). Ако се јави у инфаркту доњег зида, блок је на нивоу AV чвора, са уским QRS комплексима и фреквенцом од око 40 у минути. Смртност износи око 15% до 20%, сем у случају придруженог инфаркта десне коморе, када се морталитет дуплира. Када се јави у инфаркту предњег зида, настаје нагло, или са претходним блоком десне гране, обично у 12-24 сата од почетка инфаркта. Тада електрокардиографски постоји нестабилан ритам измицања са широким комплексима, јер је блок испод Хисовог снопа (Stojković A. et al., 2008). Интрахоспитални морталитет је

значајно већи него у инфаркту дијафрагмалне локализације и износи 60% до 80% (Vasiljević Z., 2004).

Блокови грана

Блокови грана се односе на поремећај у спровођењу кроз десну или леву грану Хисовог снопа.

Блок десне гране се може јавити и код здравих људи, а веома често се јавља код конгениталних срчаних мана и валавуларних болести. Ипак, може представљати тешку компликацију акутног инфаркта миокарда са значајним погоршањем прогнозе ових болесника. Наиме, интрахоспитални морталитет болесника са срчаним ударом и пратећим блоком десне гране износи 65% (Vasiljević Z., 2004).

Блок леве гране обично представља знак патолошког стања, а региструје се у исхемији, постојању аортне мане, у кардиомиопатијама и дуготрајној хипертензији. Заступљеност блока леве гране Хисовог снопа код пацијената са акутним коронарним синдромом је 4,2% и носи повећан ризик од морталитета током хоспитализације, месец и годину дана након хоспитализације (Mijailović V. et al., 2007). С тим у вези, морталитет у акутном инфаркту миокарда који је праћен блоком леве гране износи 47% (Vasiljević Z., 2004).

1.2. ХИСТАМИН

Хистамин, бета-имидазолил-етиламин, спада у аутакоиде (од грч. autos-само, akos-лек, лечеће супстанце-прим.аут) и укључен је у бројне физиолошке и патофизиолошке процесе у организму (Asanuma H. et al., 2006). Овај биогени амин настаје декарбоксилацијом аминокиселине хистидина (Schayer R.W., 1966) и код човека је присутан у свим ткивима (ткивни амин, од грч. histos-ткиво).

Хистамин је први пут синтетисан 1907. године из имидазол пропионске киселине (Windaus A. и Wogt W.), док су природни хистамин, тек три године касније (1910. год.), изоловали Бергер (Barger G.) и Дејл (Dale H.H.). Већ следеће, 1911. године, Дејл (Dale H.H.) и Ледлоу (Ladlow P.P.) дају први опис фармаколошких ефеката хистамина, када је и примећено његово дејство на кардиоваскуларни систем. Каснија истраживања указују на улогу хистамина у многим процесима у организму, у првом реду у алергијским реакцијама, а затим му је приписивана и физиолошка улога у регулацији расподеле крви, секрецији желудачног сока и др. (Riley J.F., 1965).

Хистамин своје дејство остварује преко хистаминских рецептора. Дуго се сматрало да постоји само једна врста хистаминских рецептора. Наиме, све до седамдесетих година овог века истраживања су била фокусирана на испитивање улоге хистамина у алергијским болестима. Ова интензивна истраживања су довела до открића неколико потентних антихистаминика (нпр. мепирамин, прометазин), који су били корисни у инхибицији извесних алергијских симптома. Међутим, примећено је да ови антихистаминици нису могли да антагонизују све ефекте произведене деловањем хистамина, тако да су Еш (Ash A.S.) и Шилд (Schild H.O.) 1966. године претпоставили постојање два типа хистаминских рецептора, H_1 (HH1R) и H_2 (HH2R). Каснија истраживања (Schwartz J.C. et al., 1991) су показала да хистамин има функцију и као неуротрансмитер. Наиме, откривен је пресинаптички, H_3 (HH3R), рецептор за хистамин, који регулише ослобађање и синтезу како самог хистамина (Arrang J.M. et al., 1983), тако и бројних других значајних неуротрансмитера, као што су норадреналин, допамин, серотонин и ацетилхолин

Данас је јасно да многи ефекти хистамина зависе, не само од концентрације хистамина у појединим ткивима, већ и од продуката његове разградње као и активности ензима који учествују у овим процесима. Осим тога, ефекат хистамина зависи од присуства и концентрације хистаминских рецептора, њиховог афинитета према хистамину и његовим метаболитима, њихове међусобне интеракције на нивоу секундарних гласника, као и интеракције са другим системима као што су леукотриени, простагландини, слободни радикали и др. Све ово нас наводи да када говоримо о хистамину заправо говоримо о ХИСТАМИНСКОМ СИСТЕМУ, чија потпуна улога у физиолошким и патолошким процесима у организму преостаје да се разјасни у будућности.

Хистидин декарбоксилаза, ензим који је неопходан за синтезу хистамина, је присутан у ткивима у веома ниским концентрацијама и веома је нестабилан. HDC делује специфично на L-хистидин, а добијени хистамин поседује исту стереохемијску конфигурацију као и аминокиселина из које настаје (Battersby A.R. et al., 1979) (слика 1-3). Једини супстрат, сем L-хистидина, на који делује HDC је H[±]-метилхистидин, али је брзина његове декарбоксилације само 15% од брзине декарбоксилације L-хистидина. Међутим, ова активност би могла да буде добар маркер у истраживању протеина миофибрила (Schwartz J.C. et al., 1973), с обзиром да је ова аминокиселина присутна само у актину.

Хистидин декарбоксилаза је ензим који се састоји од 655 аминокиселинских остатака што је утврђено клонирањем њене cDNA из феталне јетре пацова (Joseph D.R. et al., 1990). Баш ту, у феталној јетри пацова, је пронађена њена највећа активност (Russell D. And Snyder S.H., 1968). Појачана активност овог ензима постоји и у плаценти хрчка (Hakanson R., 1967), мастоцитима (Hammar L. and Hjerten S., 1980; Hammar L., 1983) и желуцу (Lorenz W. et al., 1967). У вези са наведеним, мастоцити поседују високу HDC активност и спадају у ћелије веома богате хистамином (Schwartz J.C. et al., 1979).

Присуство хистидин декарбоксилазе је откривено и у многим другим ткивима и органима: хипоталамусу, средњем мозгу и можданој кори људи (Schwartz J.C. et al., 1986), тиреоидној жлезди паса и свиња (Werle E. and Lorenz W., 1966), хуманим леукоцитима (Krauss S. et al., 1968; Yamauchi K. et al., 1990), говеђем ендотелу аорте (Hollis T.M. and Rosen L.A., 1972), као и у бубрежном ткиву пацова и мишева (Heald J.I. and Hollis T.M., 1976). Додатно, како новија истраживања показују, моноцитно-макрофагне ћелије, присутне у свим стадијумима атеросклерозног процеса (Sasagury Y. And Tanimoto A., 2004), садрже и испољавају високу активност наведеног ензима (Laszlo V. et al., 2001).

Инхибитори хистидин декарбоксилазе

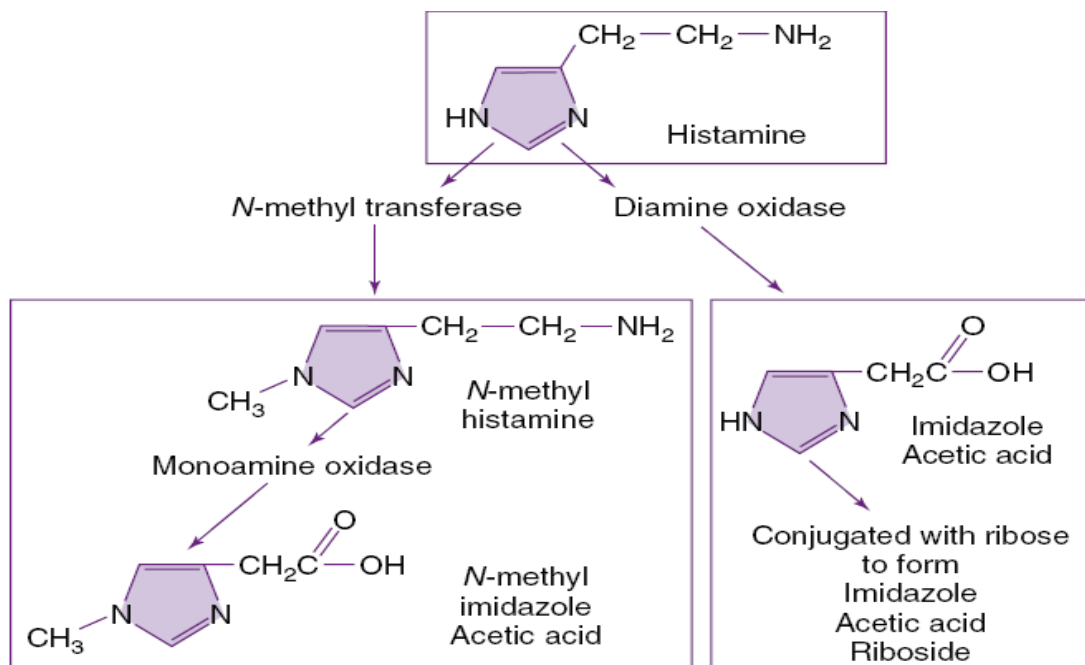
Присуство и велика активност HDC има за последицу повећану синтезу хистамина. Имајући ово у виду, проучавање инхибитора HDC може бити од користи у проналажењу лекова који би били примењени у болестима које се карактеришу повећаним ослобађањем хистамина: алергијски ринитис, уртикарија, пептички улкус, болести кретања. Наша истраживања су показала да се повећане концентрације хистамина такође могу наћи и у

другим болестима као што су исхемијска болест срца или алергијска астма (Rosić et al., 1990), при чему се прецизна улога хистамина у патогенетским механизмима ових обољења још увек истражује. Слични подаци се наводе и у светској литератури (Sakata Y. et al., 1996), што указује на чињеницу да списак обољења која се карактеришу повећаном концентрацијом хистамина још увек није дефинитиван.

Један од инхибитора хистидин декарбоксилазе од кога се много очекује је α -флуорометилхистидин (FMH) (Kollonitsch J. et al., 1978), чија примена «in vivo» редукује до 90% HDC активности. Овај свој ефекат, осим у мозгу и желуцу, FMH остварује тек након поновљене примене (Fukuda H. et al., 1988). С тим у вези, наведени HDC инхибитор би био веома интересантан за клиничку примену, а због особине да му се место активности разликује од места активности антихистаминика (блокатора хистаминских рецептора).

1.2.1.2. Катаболизам хистамина

Два основна пута разградње хистамина су *оксидативна деаминација* и *ринг метилација* (слика 1-4).



Слика 1-4. Катаболизам хистамина (Модификовано из Bakker R.A. et al., 2002)

Оба ова процеса су веома специфична и заступљеност сваког од њих варира у зависности од врсте организма, органа, као и од врсте ткива. Оксидативна деаминација преовладава у већини ткива пацова (Schayer R.W., 1959) и травоједа (Eliassen K.A., 1971), у цревима и крвним судовима сваштоједа и месождера (Holcslaw T. et al., 1984), док је у мозгу сисара ринг метилација основни процес разградње хистамина (Schayer R.W. and Reilly M.A., 1973; Verdiere M. et al., 1974). Разградњу хистамина каталишу тзв. хистамин-катаболишући ензими. Њихова основна улога је да окончају биолошку активност хистамина на месту његовог деловања - рецептору.

Метилација хистамина

Метилација хистамина се може вршити на различитим местима: на нивоу прстена (ринг метилација) и на нивоу бочног ланца хистамина (метилација бочног ланца).

Ринг метилација

Метилацију прстена хистамина катализује ензим који се зове хистамин N-метилтрансфераза (Lindahl K.M., 1960). Овај ензим каталише пренос метил групе од донора, S-adenozil-L-metionina (SAM) на N-теле позицију хистаминског прстена, високо је специфичан за хистамин и за своје деловање не захтева кофакторе.

Према подацима већег броја истраживача верује се да је ово главни пут у разлагању хистамина у мозгу (Fram D.H. and Green J.P., 1968; Schayer и Reilly 1973; Verdiere M. et al., 1974). Као последица ринг-N-метилације хистамина настаје продукт N^τ-метилхистамин (t-MH). N^τ-метилхистамин је нормалан састојак неких ткива као што су гастрична мукоза, слезина, плућа, бубрег, јетра (Schippert B., 1979; Hough L.B. and Domino E.F., 1979) и мозак сисара (Fram D.H. and Green J.P. 1968; Hough L.B. and Domino E.F., 1979). N^τ-метилхистамин има дужи полуживот од хистамина. Када се хистамин ослободи, брзо нестаје из плазме, док су вредности t-MH у плазми високе и после 30 минута (Keyzer J.J. et al., 1985).

N^τ-метилхистамин се под дејством диамино оксидазе (DAO) и моноамино оксидазе типа Б (MAO), оксидативно деаминише до N^τ-метилимидазол-сирћетне киселине (t-

MImAA) (Kapeller-Adler R. and Iggo B., 1957; Waldmeier P.C., 1977; Hough L.B. and Domino E.F., 1979). При овој реакцији оксидације као интермедијер се вероватно јавља N^{π} -метил-имидазолацеталдехид, који се веома тешко да изоловати због свог брзог катаболизма (Hough L.B. and Domino E.F., 1979).

У случају када се организам преоптерети великом количином хистамина, могу да настану неки абнормални изомери: N^{π} -метилхистамин и N^{π} -метилимидазолсирћетна киселина (Karjala S.A, 1955). Ензим који у "in vitro" условима врши катализу до N^{π} -метилхистамина, као и метилацију N^{α} -метилхистамина и $N^{\alpha}N^{\alpha}$ -диметилхистамина је индолетиламин N-метилтрансфераза (ИМТ) (Herman K.S. et al., 1985). ИМТ се разликује од НМТ по својим физикохемијским особинама и специфичности за супстрат. Има нижи афинитет за хистамин ($K_m=5.4 \times 10^{-3} M$) од НМТ, тако да врши метилацију хистамина само када је овај амин присутан локално у високој концентрацији (Maslinski C. and Fogel W.A., 1991).

Инхибитори хистамин N-метилтрансферазе

На активност хистамин N-метилтрансферазе утичу продукти трансметилационе реакције. Показано је да су и N-метилхистамин (Brown D.D. et al., 1959; Gustafsson A. and Forshell G.P., 1964; Schwartz J.C. et al., 1971; Schayer R.W. and Reilly M.A., 1973) и S-аденозил-L-хомоцистеин (Baudry M. et al., 1973; Barth H. et al., 1974), веома јаки НМТ инхибитори. Сем тога и хистамин, као и неки његови аналози који у прстену или бочном ланцу садрже метил групе, имају мање или више изражену НМТ инхибиторну активност (Табела 1-1).

Табела 1-1. Нека једињења која утичу инхибиторно/активационо на активност НМТ (Maslinski C. and Fogel W.A., 1991.)

Назив једињења	НМТ инхибиција	НМТ активација
N-metilhistamin	+	
S-adenozil L- homocistein	+	
S-adenozil D-homocistein	+	
Histamin	+	

H ₂ антагонисти:		
Metiamid		+
Cimetidin		+
Аналози пиримидина:		
Metoprin	+	
Etoprin	+	
Serotonin	+	
Tryptamin	+	
Dopamin	+	
Tyramin	+	
Feniletilamin	+	
3 metiltiramin	+	

Тачан механизам којим биогени амини инхибирају активност НМТ није јасан. Сматра се да би могући механизам инхибиције могао бити заснован на чињеници да је молекул НМТ способан да препозна само етиламински бочни ланац у хистамину. Тако би за инхибицију НМТ било неопходно присуство етиламинске групе у близини хидрофобне групе. Било какве промене у $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ групи, као што су деаминација, ацетилација или хидроксилација би могле да доведу до губитка инхибиторне активности (Tachibana T. et al., 1986).

Метилација бочног ланца хистамина

Метилацијом бочног ланца хистамина настају деривати као N^α -метил-хистамин и N^α N^α -диметилхистамин, који су пронађени у хуманом урину (Kapeller-Adler R. and Iggo B., 1957) и потентни су стимуланси желудачне секреције. Међутим, хистамин са метил групом у бочном ланцу није детектован, нити у хуманој (Dencker H. et al., 1973), нити у желудачној мукози пацова, заморчића, мачке, пса (Maslinski C., 1975), као ни свиње (Schippert B. et al., 1979).

Оксидативна деаминација хистамина

Хистаминаза или диамино оксидаза, представља први описани ензим који учествује у катаболизму хистамина (Best C.H. and McHenry E.W., 1930). Интересантно је истаћи да је активност диамино оксидазе (DAO) у мозгу сисара готово занемарљива (Cotzias G.C. and Dole V.P., 1952; Schwartz J.C. et al., 1971; Shaff R.E. and Beaven M.A., 1976), док је веома изражена у цревима, бубрезима, јетри и семеној течности (Cotzias G.C. and Dole V.P., 1952; Kim K.S. et al., 1969; Shaff R.E. and Beaven M.A., 1976). Под дејством DAO хистамин се оксидише у имидазол ацеталдехид, а затим највећим делом у имидазолсирћетну киселину, а само малим делом у имидазолетанол. У мокраћи се имидазолсирћетна киселина може пронаћи слободна или конјугована као рибозилимидазолсирћетна киселина (Mizuguchi H. et al., 1994). Конјугацију имидазол сирћетне киселине катализује фосфорибозилтрансфераза.

Диамино оксидаза је ензим велике молекулске масе. Јавља се углавном као димер чије субјединице имају масу од 90000 до 125000 далтона (Mondovi B. et al., 1967; Baylin S.B. and Margolis S., 1975; Suzuki O. and Matsumoto T., 1987), а нађени су и агрегати који се састоје од 4 субјединице (Tufvesson G., 1978). DAO у свом молекулу садржи бакар (Mondovi B. et al., 1967), а према неким истраживањима овај ензим у свом саставу има и манган (Crabbe M.J. et al., 1976).

До сада најпознатији инхибитори диамин оксидазе су калијум цијанид и диетилдитиокарбамат, као и супстанце које садрже карбонилну групу: аминогуанидин и семикарбазид (Mondovi B. et al., 1967; Bieganski T., 1983; Suzuki O. and Matsumoto T., 1987).

Остали путеви катаболизма хистамина

Разлагање хистамина у организмима који спадају у ниже врсте, као у неким ткивима кичмењака, не дешава се путем метилације нити оксидације. Наиме, показано је да се инактивација хистамина може вршити и глутамилацијом и ацетилацијом.

Глутамилација хистамина

Глутамилација хистамина је главни пут катаболизма амина у нервном ткиву морског мекушца *Aplysia californica* (Weinreich D., 1979). Код сисара, облик γ -глутамилхистамина је описан у "in vitro" условима у бубрегу и мозгу пацова и "in vivo" у ткиву мозга пацова после додавања [^{14}C]-хистамина (Konishi H. and Kakimoto Y., 1976).

Ацетилација хистамина

Важан пут катаболизма хистамина у нижим врстама је N-ацетилација (Huggins A.F. and Woodruff G.N., 1968). Ова реакција нема битног значаја у ткиву сисара (Schayer R.W., 1959) код којих N-ацетилхистамин, иначе нормалан састојак урина, настаје делом као последица дејства цревних бактерија (Sjaastad O., 1967; Code C.F., 1985).

1.2.2. ХИСТАМИНСКИ РЕЦЕПТОРИ

Хистамин своје ефекте остварује преко четири типа рецептора (H_1 - H_4). Данас се зна да сва четири типа хистаминских рецептора припадају великој фамилији рецептора, који се везују за Г-протеин (G-protein-couple receptors - GPCRs). Хистамински H_1 -рецептори су везани за G_q и активирају фосфолипазу Ц (PLP-C), H_2 -рецептори су везани за G_s и активирају аденилат циклазу, док су H_3 и H_4 -рецептори везани за G_i тако да узрокују инхибицију аденилат циклазног пута (Tanimoto A. et al., 2006).

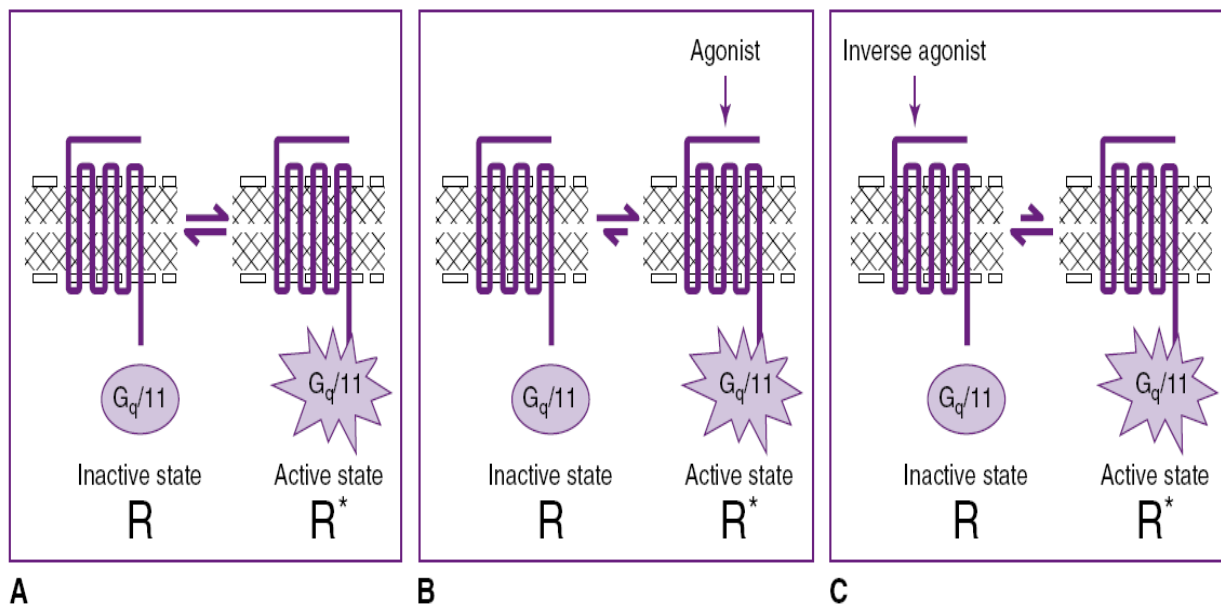
1.2.2.1. Хистамински H_1 рецептори

Термин хистамински H_1 -рецептор (H_1R) је први пут уведен давне 1966. године у пионирским радовима Еша (Ash) и Шилда (Schild). Од тада су извршена многобројна

истраживања у циљу карактеризације хистаминских рецептора. Међутим, тек са развојем техника молекуларне биологије, омогућено је њихово боље познавање.

После многобројних покушаја, 1991. године клонирана је cDNA, која кодира синтезу говеђег H₁-рецепторског протеина (Yamashita M. et al., 1991). Овај протеин је имао секвенцу од 491 аминокиселине и молекулску масу од 56 kDa. Убрзо након овог открића клониране су cDNA секвенце које кодирају синтезу HH1R код пацова (Fujimoto H. et al., 1993), заморчића (Horio Y. et al., 1993; Traiffort E. et al., 1994), миша (Inoue I. et al., 1996) и човека (De Backer M.D. et al., 1993; Fukui H. et al., 1994; Moguilevsky N. et al., 1994). Такође је утврђено да се ген који кодира синтезу хуманог HH1R налази на хромозому 3 (Le Coniat M. et al., 1994). Даља истраживања су показала да хистамински H₁ рецептор садржи аспартат (Asp), који је једна од најважнијих аминокиселина за везивање лиганда (Nonaka H. et al., 1998). H₁-рецепторски протеини су међу собом показали велику хомологију са незнатним разликама у дужини, при чему нису постојале велике разлике у њиховим фармаколошким особинама.

Данас се сматра да деловање на HH1R доводи до нарушавања равнотеже између активног и инактивног стања, која карактерише овај рецептор у миру. Наиме, деловање хистамина и његових агониста доводи до стабилизације рецептора у активном стању, док деловање антагониста пребацује рецептор у инактивно стање (слика 1-5).



Слика 1-5. Поједностављени модел "два стања" (two-state model) хистаминског H₁-рецептора (Модификовано из Leurs R. et al., 2002)

Хистамин посредством H_1R активира ензим фосфолипазу Ц (PLP-C), која катализује стварање инозитол 1,4,5-трифосфата (IP_3) и 1,2 диацилглицерола (DAG). Док створени DAG активира протеин киназу Ц, IP_3 утиче на ослобађање интрацелуларног калцијума. Наиме, у култури глатких мишићних ћелија крвних судова стимулација H_1R доводи до пролазног повећања интрацелуларног Ca^{2+} , што је вероватно последица његовог ослобађања из саркоплазматског ретикулума (Matsumoto T. et al., 1986). С друге стране, показано је да стимулација H_1R у ћелијама неуробластома доводи до повећања интрацелуларног Ca^{2+} углавном преко повећаног уласка екстрацелуларног Ca^{2+} , што доводи до хиперполаризације активирањем K^+ канала (Oakes S.G. et al., 1988). Познато је да Ca^{2+} учествује у регулацији бројних ћелијских функција, тако да повећање интрацелуларне концентрације овог јона стимулацијом H_1 -рецептора, може да објасни различитост ћелијског одговора на хистамин (као што је стварање NO, акумулација cAMP-а и cGMP-а, и активација фосфолипазе A_2 и фосфолипазе Д) (Leurs R. et al., 1995).

Студије са селективним радиолигандима су показале да су H_1R присутни у великом броју ткива у организму, са евидентним разликама у броју рецепторских места (Hill S.J., 1990). Примена великог броја до сада откривених агониста и антагониста H_1 -хистаминских рецептора указала је на постојање како "species", тако и ткивне разлике у погледу броја присутних H_1R , као и њиховог афинитета за поједине лиганде.

1.2.2.2. Хистамински H_2 рецептори

Хипотезу Еша (Ash) и Шилда (Schild) о постојању два типа хистаминских рецептора су потврдили Блек (Black) и сарадници 1972. године синтетисањем нових једињења (буримаид и циметидин), којима је било могуће блокирати ефекте хистамина у желуцу и срцу. Заправо, класа H_2 рецептора (H_2R) је откривена када антагонисти H_1 -рецептора (као мепирамин) нису успели да спрече хистамином изазвану стимулацију гастричне секреције или хронотропни одговор атријума заморчића (Black J.W. et al., 1972).

Ганц (Gantz) и сарадници су 1991. године први клонирали cDNA, добијену од гастричних паријеталних ћелија пса, која кодира синтезу H_2 -рецептора. Овај H_2 -рецепторски протеин је приказао дужину од 359 аминокиселина. Одмах затим клонирани

су гени који кодирају синтезу H_2R код пацова (Ruat M. et al., 1991), заморчића (Traiffort E. et al., 1995), миша (Kobayashi T. et al., 1996) и човека (Gantz I. et al., 1991). С тим у вези, у хуманој популацији се на хромозому 5 налази ген који је одговоран за синтезу H_2R (Traiffort E. et al., 1995). Додатно, упоредна анализа H_2 -рецепторских протеина добијених из различитих извора показала је да се они незнатно разликују по својој дужини и да не показују значајне разлике у фармаколошким особинама. Даља истраживања су показала да H_2R поседује структурне карактеристике хептахеликалног рецептора везаног за G протеин. Такође су детектоване кључне аминокиселине унутар трећег и петог трансмембранског домена, које су неопходне за препознавање лиганда (Del Valle J. and Gantz I., 1997). Претпостављен је модел хистаминског H_2 рецептора, по коме су глутамат или аспартат означени као негативно место на рецептору за које се везује хистамински катјон (Pardo L. Et al., 1991). С тим у вези, Ганц (Gantz) и сарадници су 1992. године потврдили, а истовремено и даље развили, претходно изнет модел. Резултати њиховог истраживања су показали да специфичне аминокиселине рецепторског протеина имају значајну улогу у везивању лиганда и активацији рецептора, односно изазивању ћелијског одговора на хистаминску стимулацију.

Неколико година пре него што су дефинисани H_2R и дат дизајн селективних антагониста, показано је да хистамин стимулише аденил циклазу у ћелијским препаратима добијеним из срца заморчића и да се овај ефекат може блокирати антихистаминицима (Klein I. and Levey G.S., 1971; McNeill J.H. and Muschek L.D., 1972). Даља истраживања су указала да би хистамин-сензитивна аденил циклаза могла бити повезана са H_2 -рецептором (Hegstrand L.R. et al., 1976; Green J.P. et al., 1977), при чему је овај ензим приказао различиту осетљивост на дејство хистамина у зависности од врсте организма и ткива. Повезаност H_2R и аденил циклазе је показана и у истраживањима на срцу и желуцу, што је све довело до стварања модела према коме је cAMP универзални други гласник за дејство хистамина преко H_2 -рецептора (Schwartz J.C., 1991) (слика 3). Према овом механизму хистамин преко H_2R активира аденил циклазу без промене њеног афинитета за супстрат Mg-АТФ. Нуклеотид GTP стимулише ензим и значајно потенцира хистамин-индуковану стимулацију (Rodbell M., 1980). Повећање интрацелуларног садржаја cAMP-а стимулацијом хистаминских H_2 -рецептора доводи

даље до финалног биолошког одговора ћелије преко повећане фосфорилације интрацелуларних протеина.

Повезаност H_2R са аденил циклазним системом у различитим ткивима (мозак, желудац, срце, гастрична мукоза, плућа) је потврђена и у истраживањима Лиурса (Leurs) и сарадника (1995) као и Визуета (Vizuet) и сарадника (1997). Сем тога, и ћелијске линије трансфектоване са клонираним генима за H_2R су приказале H_2 -рецептор-медирано повећање cAMP-а (Leurs R. et al., 1994; Traiffort E. et al., 1992). Ипак, иако је веза H_2 -рецептора са аденил циклазним системом општеприхваћена, нека открића не иду у прилог универзалне улоге cAMP-а. Наиме, описани су нови сигнални путеви за H_2 -рецептор регулисани преко, засад непознатог, cAMP-независног механизма (Leurs R. et al., 1994; 1995).

1.2.2.3. Хистамински H_3 рецептори

Трећа класа хистаминских рецептора (H_3R) је првобитно била откривена у мозгу пацова (Arrang J.M. et al., 1983), да би затим њихово присуство било показано и у дигестивном тракту, срцу, крвним судовима и плућима (Ishikawa S. and Sperelakis N., 1987; Trzeciakowski J.P., 1987). Еранг (Arrang) и сарадници описују овај рецептор као пресинаптички ауторецептор и указују на његову улогу, како у ослобађању хистамина из хистаминергичких неурона (Arrang J.M. et al., 1983), тако и у синтези хистамина (Arrang J.M. et al., 1987.). Данас се зна да је ова синтеза cAMP посредована (cAMP pathway), при чему деловање агониста доводи до смањења количине интрацелуларног cAMP-а (Gomez-Ramirez J. et al., 2001.). Крајем осамдесетих и почетком деведесетих година појављују се бројне студије које повезују H_3R са контролом ослобађања још неких неуротрансмитера (ацетилхолин, допамин, глутамат, норадреналин, серотонин), како у централном, тако и у периферном нервном систему (Schlicker E. et al., 1988, 1989; Clapham J. and Kilpatrick G.J., 1992; Brown R.E. and Reymann K.G., 1996). Наиме, различите студије су описале интеракцију H_3 рецептора са волтаж-зависним Ca^{2+} каналима у неуронима туберомамиларних једара пацова (Schlicker E. et al., 1994), чиме је показан утицај уласка Ca^{2+} на инхибицију ослобађања норадреналина. И новија истраживања потврђују ову

улогу H_3R . Тако, Бландизи (Blandizzi) и сарадници 2001. године објашњавају инхибицију ослобађања интестиналног ацетил-холина путем деловања агониста на H_3R , који је медиран преко N-типа Ca^{2+} канала. После пуних 15 година од откривања рецептора клонирана је cDNA која кодира синтезу хуманог H_3 рецептора (445 аминокиселина) (Lovenberg T. W. et al., 1999). Само годину дана касније иста група аутора клонира и cDNA секвенцу која одређује синтезу H_3R код пацова (Lovenberg T. W. et al., 2000).

Нумани ген за H_3 рецептор лежи на дугом краку 20. хромозома, а истраживања из 2001. године јасно указују да кодира синтезу већег броја подтипова H_3 рецептора. Наиме, Коуц (Coge) и сарадници су описали три изоформе, и то: H_3 (445 ак) - тзв. оригинална форма, H_3 (Delta TM2, 431 ак) и H_3 (Delta i3, 365 ак) овог рецептора, које карактерише различит начин преноса сигнала. Изоформе хистаминског рецептора су описане и код пацова. Дефинисане су три активне форме: H_3A , H_3B и H_3C и једна неактивна, скраћена, H_3T . Све изоформе овог рецептора су различито везане за Г протеин, при чему њиховом активацијом долази или до инхибиције аденил циклазног пута или стимулације још увек недовољно разјашњеног сигналног пута (активација протеин киназе - MAPK) (Drutel G. et al., 2001). Ова студија је, такође, показала различитост у погледу ткивне (мозак) дистрибуције и ефеката који се остварују преко изоформи H_3R . Тако нпр. H_3B и H_3C изоформа доводе до блокаде ослобађања норадреналина и серотонина директним везивањем хистамина и његових деривата, као и до инхибиције ослобађања допамина и ацетилхолина индиректним путем.

1.2.2.4. Хистамински H_4 рецептори

Дуго је било познато да хистамин, један од најважнијих медијатора у маст ћелијама, има многобројне ефекте на функције еозинофила. Међутим, ови ефекти нису могли бити у потпуности објашњени, јер је показано да еозинофили немају H_1 и H_2 хистаминске рецепторе преко којих би хистамин остваривао своја дејства. Наиме, хистамином индуковано повећање Ca^{2+} у цитосолу хуманих еозинофила није могло бити блокирано класичним H_1 и H_2 антагонистима, већ само H_3 антагонистом, тиоперамидом. Даља истраживања су указала на постојање новог хистаминског рецептора који би по

својим карактеристикама био сличан HH3R (Raible D.G. et al., 1994). Његово присуство је детектовано у леукоцитима периферне крви, слезини, тимусу, танком цреву, колону, костној сржи итд. (Oda T. and Matsumoto S., 2001). Користећи технике молекуларне биологије покушано је да се овај нови хистамински H₄ рецептор (HH4R), што боље опише. Резултати истраживања су показали да новооткривени H₄ рецептор такође припада фамилији рецептора који се везују за Г-протеин, при чему је 37% протеинских секвенци приказало хомологију са H₃ рецептором (Nguyen T., 2001; Morse K.L. et al. 2001; Yuan Z. et al., 2001; Oda T. and Matsumoto S., 2001; Liu C. et al., 2001), док је у трансмембранском региону идентичност чак 58% (Nguyen T., 2001). Откривено је да се ген који кодира HH4R налази на 18. хромозому код човека, док је дужина протеинског транскрипта 390 аминокиселина (Nguyen T., 2001.). Студије са обележеним молекулима су указале да HH4R има јединствену фармакологију (Nguyen T., 2001) и да везивање хистамина за овај рецептор резултира у "down"-регулацији нивоа интрацелуларног cAMP-а (Oda T. and Matsumoto S., 2001). Такође је показано да присуство H₃-рецептор-селективних супстанци значајно инхибира висок степен везивања H₄ рецептора за хистамин (Morse K.L. et al., 2001).

Иако се чине велики напори у истраживању HH4R, тачан молекуларни механизам као и биохемијски путеви преко којих хистамин (и његови деривати) везујући се за овај рецептор остварује своје дејство, још увек нису разјашњени. Откриће овог рецептора је, мора се признати, умногоме искомпликовало разумевање улоге хистамина у имуном систему, посебно у погледу разумевања алергије и астме (Shin N. et al., 2002).

1.2.3. ФИЗИОЛОШКИ И ФАРМАКОЛОШКИ ЕФЕКТИ ХИСТАМИНА НА СРЦЕ

Хистамин је детектован у свим ткивима у организму, при чему је највећа концентрација овог биогеног амина нађена у плућима, мозгу, дигестивном тракту, утерусу и кожи (Wolf A.A. and Levi R., 1986; Beaven M., 2009). Присутан је, такође, у високој концентрацији и у срчаном ткиву скоро свих животињских врста и човека (Hill S.J. et al.,

1997; Asanuma H., et al. 2006), при чему учествује у различитим ћелијским процесима стимулацијом четири различита хистаминска рецептора (H₁R-H₄R) везана за G протеин (G-protein-couple receptors - GPCRs).

Примарни извор хистамина у срцу су ткивни мастоцити. Примећено је да су ове ћелије неједнако заступљене у појединим деловима срчаног ткива, тако да им је највећа густина у ткиву десне преткоморе, а најмања у левој комори (Wolf A.A. and Levi R., 1986). Због тог кранио-каудалног и десно-левог градијента у дистрибуцији мастоцита у срцу имамо и различиту концентрацију хистамина у појединим деловима срчаног ткива, која у просеку износи од 0.9 до 2.8 µg/g (Wolf A.A. and Levi R., 1986, Rydzynski et al., 1988). Сем мастоцита и друге ћелије у срцу имају способност да синтетишу и метаболишу хистамин, то је тзв. немастоцитни пул хистамина, а чине га ендотел, ендокард и глатки мишићи крвних судова (Orlidge A. and Hollis T.M., 1982; Yoshitomi I. et al., 1989).

Многобројни експерименти су показали да у срцу постоји интеракција између хистаминергичког и адренергичког система. Тако нпр. хистамински H₂ блокатори повећавају позитиван хронотропан ефекат симпатичке стимулације (Gross S.S. et al., 1984). Сматра се да је механизам хистаминско-адренергичке интеракције у срцу на нивоу рецептора и активације аденил-циклазе, односно да долази до компетиције између H₂ и β₁ рецептора на нивоу G_s протеина (Giacomini V.A. and Reis C.C., 1986). Поред тога је експериментално показано да хистамин преко H₃ рецептора регулише неуротрансмисију у миокарду и на тај начин инхибира ослобађање норадреналина из срчаних симпатичких завршетака (Luo X.X., 1991)

Најраније уочени ефекти хистамина на срце су позитивно инотропно и позитивно хронотропно дејство хистамина (Trendelenburg U., 1960). Ови ефекти хистамина на срце су уочени још пре открића хистаминских рецептора, а новија истраживања углавном су била усмерена на идентификацију типа рецептора чија је стимулација одговорна за одређени ефекат хистамина на срце. У свим радовима који се односе на позитивно инотропно и хронотропно дејство хистамина, уочено је да ови ефекти непосредно зависе од концентрације хистамина и да су са већом концентрацијом овог биогеног амина и ефекти израженији.

1.2.3.1. Ефекти хистамина на синоатријални (SA) чвор

Хистамин има позитиван хронотропан ефекат на SA чвор (Levi R. et al., 1982; Wolff A.A. and Levi R., 1986) који се остварује преко HH2R. Међутим, изгледа да и HH1R учествују у овом ефекту хистамина, јер је утврђено да код неких животињских врста (зечеви) антагонисти H₁ и H₂ рецептора доводе до смањења тахикардије (McNeill J.H., 1984). Такође је показано да пириламин појачава позитиван хронотропни ефекат хистамина на људско срце (Prell G.D. and Green J.P., 1986), док аденозин и карбахол (Endoh M., 1979) демаскирају негативни хронотропни ефекат изазван преко H₁ рецептора.

1.2.3.2. Ефекти хистамина на атриовентрикуларни (AV) чвор

Многобројна истраживања су показала да је деловање хистамина на провођење импулса кроз атриовентрикуларни чвор сложено и да укључује директне и индиректне ефекте (Levi R. et al. 1982; Wolff A.A. and Levi R., 1986). Индиректан ефекат се односи на смањење брзине провођења импулса кроз AV чвор, а догађа као последица позитивног хронотропног дејства хистамина на SA чвор и сумације рефракторности (Levi R. et al. 1982; Wolff A.A. and Levi R., 1986). Директан дромотропан ефекат хистамина је испитиван на изолованом AV чвору пса, при чему је регистрована брзина провођења импулса. Утврђено је да хистамин доводи до иницијалног продужавања времена AV провођења и то делујући преко HH1R, након чега следи краткотрајно скраћење провођења, које је посредовано преко HH2R (Motomura S. and Hashimoto K., 1989). Присуство H₂ рецептора у AV чвору, који посредују у позитивном дромотропном ефекту и повећању аутоматизма под дејством хистамина, потврђено је и у другим електрофизиолошким испитивањима (Borchard U. and Hafner D., 1986, Sanchez-Chapula J. and Elizade A., 1987). С обзиром да супстанце које спречавају поновно преузимање и инактивацију ослобођеног аденозина (дипиридамола) појачавају негативан дромотропан ефекат хистамина, претпоставља се да је део негативног дромотропног ефекта хистамина последица ослобађања аденозина (Genovese A. et al., 1988).

1.2.3.3. Ефекти хистамина на аутоматизам миокарда

Ефекти хистамина на срце огледали су се и у извесним променама у аутоматизму миокарда. Показало се да хистамин повећава аутоматизам и спонтану активност у ћелијама SA, AV чвора, Пуркињеовим влакнима и изазива абнормалан аутоматизам у радној мускулатури преткомора и комора (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Истраживања рађена на Пуркињеовим влакнима (Amerini S. et al., 1985), папиларном мишићу заморчића (Tajima T. and Dohi Y., 1985) и AV чвору зеца (Sanchez-Capula J. and Elizade A., 1987) показала су да хистамин ове ефекте остварује делујући преко HH2R.

1.2.3.4. Ефекти хистамина на контрактилност миокарда

Као што је већ раније споменуто, један од најраније уочених ефеката хистамина на срце је његово позитивно инотропно дејство, први пут описано још средином прошлог века (Trendelenburg U., 1960). Код већине сисара хистамин повећава снагу срчане контракције делујући преко HH2R (Bristow M.R. et al., 1982). Ипак, код неких животињских врста HH1R учествују у позитивном инотропном дејству хистамина (Hattori Y. and Kanno M., 1985). Тако је нпр. експериментално показано да се код заморчића позитиван инотропан ефекат у левом атријуму остварује преко H₁ рецептора, док се овај исти ефекат у десном атријуму и у коморама остварује преко H₂ рецептора (Hattori Y. and Kanno M., 1985). Код зеца се позитиван инотропан и хронотропан ефекат хистамина у десном и левом атријуму остварује преко HH2R, а у десном вентрикулу и папиларним мишићима преко HH1R (Hattori Y. et al., 1988).

Супротно горе наведеним подацима, експериментално је показано да хистамин преко H₁ рецептора може да произведе и негативан инотропан одговор, што је демонстрирано на изолованом срцу заморчића (Levi R. et al., 1982) и на људским преткоморама (Genovese A. et al., 1988). Међутим, испољавање овог ефекта захтева блокаду H₂ рецептора. Иако овај ефекат хистамина веома ретко доминира, може да буде веома значајан у току исхемије миокарда када се ослобађају велике количине хистамина и аденозина (Wolff A.A. and Levi R., 1988; Belardinelli L. et al., 1989) и када долази до инхибиције аденил циклазе под дејством аденозина (Hattori Y. and Levi R., 1984; Genovese A. et al., 1988).

1.2.3.5. Ефекти хистамина на крвне судове

У погледу одговора васкуларног одговора на хистамин, постојала су извесна неслагања различитих аутора, како у погледу ефеката хистамина на крвне судове, тако и у погледу рецептора који су одговорни за ове ефекте хистамина (Ercan Z.S. et al., 1974; Levi R. and Kuye J.O., 1974). Касније се испоставило да су сва ова неслагања настала као последица веома различитих и вишеструких ефеката овог молекула, како на глатке мишићне ћелије, тако и на ендотел крвних судова и зависе од врсте организма, примењене дозе хистамина, дијаметра и иницијалног тонуса крвног суда, као и његове локације унутар циркулације (Van de Voorde J. et al., 1987; Van de Voorde J. et al., 1994; Levi R. et al., 1991). Наравно, у свему томе не смемо заборавити заступљеност и тип хистаминског рецептора који је ту локализован, као и интактност ендотела. Наиме, показано је да хистамин делујући преко H_{1R} на глатким мишићима крвних судова доводи до вазоконстрикције, док преко H_2 и ендотелних H_1 рецептора изазива директну, односно индиректну (преко NO и простацилина) вазорелаксацију.

Трансмембрански сигнални механизми који су одговорни за дејство хистамина на глатку мускулатуру крвних судова укључују: хидролизу фосфоинозотида (H_1 констрикција), повећање концентрације cAMP (H_2 дилатација) и повећање концентрације cGMP (ендотел зависна релаксација посредством ендотелних H_1 рецептора). Показано је да вазодилатацији доприноси и дејство хистамина на пресинаптичке H_{3R} који се налазе на постганглијским симпатичким нервним завршецима крвних судова, а чија стимулација доводи до смањења ослобађања симпатичких неуротрансмитера (Ishikawa S. and Sperelakis N., 1987) и на тај начин узрокује инхибицију неурогеног повећања крвног притиска (Malinowska B. and Schliker E., 1991), као и деловање на постсинаптичке H_3 рецепторе на самим крвним судовима, чије је присуство доказано на аорти заморчића (Rosic M.A. et al., 1991) и церебралним артеријама зеца (Kim L. and Oudart N., 1988).

Ефекти хистамина на коронарне крвне судове

Истраживања ефеката хистамина на коронарне крвне судове су показала да овај молекул делује као вазоконстриктор на изолованим коронарним артеријама зечева (Saari J.T., 1986), свиња (Davies J.M. et al., 1987) и људи (Toda N., 1983; Kalsner S. and Richards R., 1984) и да се овај ефекат остварује преко H_{1R} локализованим на глатким мишићним

ћелијама (Nakane T. and Chiba S., 1987). Овај ефекат потенцирају H_2 антагонисти, као и отклањање ендотела или његово оштећење атеросклеротичним процесом (Keitoku M. et al., 1988). С друге стране, хистамин се сматра ендотел-зависним вазодилататором који се везује за H_1 на ендотелним ћелијама и тада активира ендотелну NO синтазу (Lantoine F. et al., 1998). Такође, показано је да хистамин изазива коронарну вазодилатацију преко H_2 , која није ендотел-зависна (Nakane T. and Chiba S., 1987), као и преко H_2/H_3 зависног механизма који обухвата стварање NO-а (Pierpaoli S. et al., 2003).

Постоји разлика у деловању хистамина на проксималне и дисталне коронарне артерије. Велики епикардијални судови реагују на хистамин вазоконстрикцијом (Vigorito C. et al., 1986) преко H_1 рецептора на глатким мишићима, док дистални мањи крвни судови реагују ендотел-зависном вазодилатацијом преко H_2 рецептора, што резултира повећањем коронарног протока (Vigorito C. et al. 1986). У малим крвним судовима хистамин, делујући преко H_1 , утиче на дистрибуцију протока у правцу субендокарда, док преко H_2 усмерава проток и кроз субендокардне и субепикардне делове миокарда (Christensen C.W. et al., 1983).

Ипак, када је у питању атеросклерозно измењен крвни суд, делујући на H_1 рецепторе, хистамин је вазокостриктор (Nakane T. and Chiba S., 1987).

1.2.4. ХИСТАМИН У ИСХЕМИЈИ МИОКАРДА

Бројна истраживања током последњих тридесет година показују да је хистамин вазоактивни метаболит који се у коронарној и периферној циркулацији појављује током исхемије и некрозе миокарда (Kalsner S. and Richards R., 1984; Laine P. et al., 1999; Clejan S. et al., 2002). С тим у вези, његова концентрација у крви јасно корелира са величином инфарктне зоне и инциденцом вентрикуларних аритмија (Liemas J. et al. 1999; Wolf A.A. and Levi R., 1988).

Данас се зна да у ослобађању хистамина током миокардне исхемије учествују маст ћелије (Frangogiannis N.G. et al., 1998) и активирани тромбоцити (Masini E. et al., 1998;

Nakahodo K. et al., 1994). Такође, како новија истраживања показују, повећаној концентрацији хистамина у коронарној циркулацији доприносе лимфоцити, као и моноцитно-макрофагни систем (Beaven M.A., 2009). Дегранулацијом маст ћелија настаје брзо и краткотрајно ослобађање велике количине хистамина, док лимфоцити и моноцитно-макрофагни систем секретују мање количине хистамина у дужем временском периоду (Tanimoto A. et al., 2006).

1.2.4.1. Хистамин и стабилан плак

Процес атеросклерозе доводи до акумулације липида у зидовима коронарних крвних судова, што утиче на активацију кардијалних маст ћелија и последично ослобађање хистамина (Lindstedt K.A. et al., 2007). У прилог наведеном говоре експерименталне студије на пацовима, које су показале да инфузија оксидисаног LDL холестерола доводи до активације и дегранулације маст ћелија (Bot I. and Biessen A.L., 2011). Активирани кардијални маст ћелије учествују у прогресији атеросклерозног процеса тако што везују LDL партикуле задржавајући их дужу у зиду коронарног крвног суда. Такође, оне ослобађају хистамин и цитокине (IL-6, IL-8, TNF α) који утичу на појачано преузимање LDL-а од стране макрофага (Huang M. et al. 2002).

Атеросклеротска интимална лезија садржи ендотелне и глатко мишићне ћелије, ћелије моноцитно-макрофагног система и Т-лимфоците који заједно представљају хистаминско-цитокини систем (Sasagury Y. and Tanimoto A., 2004). Овај систем активно учествује у модулацији хроничног инфламаторног процеса и прогресији атеросклерозе (Tanimoto A. et al., 2006).

Постоји могућност да су сва четири типа хистаминских рецептора (H1R-H4R) укључена у патогенезу атеросклерозе. Наравно, с обзиром да су хистамински H₁ (H1R) и хистамински H₂ (H2R) рецептори раније откривени, те самим тим и дужу истраживани, ефекат хистамина на атеросклерозни процес се у највећој мери описује деловањем на ове рецепторе (Tanimoto A. et al., 2006). Ендотелне (ECs од енгл. endothelial cells) и глатко мишићне (SMCs од енгл. smooth muscle cells) ћелије атеросклеротске интималне лезије садрже H1R (Takagishi T. et al., 1995). Моноцитно-макрофагне ћелије, присутне у свим стадијумима атеросклерозног процеса, имају и H1R и H2R. Ипак, у процесу сазревања

макрофага долази до трансформације хистаминских H_2 у хистаминске H_1 рецепторе, тако да макрофази углавном садрже HH1R (Sasaguri Y. and Tanimoto A., 2004). Додатно, моноцитно-макрофагне ћелије испољавају активност хистидин декарбоксилазе (HDC од енг. histidine decarboxylase), кључног ензима у продукцији хистамина (Laszlo V. et al., 2001). При томе оне ослобађају хистамин дифузијом у малим концентрацијама, обезбеђујући дуготрајне и хроничне ефекте овог амина на процес атеросклерозе (Tanimoto A. et al., 2006). Сумарно, присуство HDC и HH1R у моноцитно-макрофажним ћелијама, као и присуство HH1R у ендотелним и глатко мишићним ћелијама указује на ауто-паракрино деловање хистамина у атеросклерозном плаку. Додатно, ослобођени хистамин посредством HH1R доводи до дегранулације мастоцитних ћелија, при чему се обезбеђује нова количина овог амина (Singh M. and Saini H., 2003). Делујући на глатко мишићне ћелије (SMCs), хистамин узрокује њихову пролиферацију и миграцију из медије у интиму крвног суда. Овај важан корак, задебљавање интима ("intimal thickening"), у патогенези атеросклерозе се остварује посредством HH1R (Miyazawa N. et al. 1998; Sasaguri Y. et al., 2005). Поједина истраживања, међутим, доводе у питање утицај хистамина на SMCs, наводећи да су претходни експерименти углавном вршени у култури ћелија и да не одражавају у потпуности догађаје приликом формирања плака "in vivo" (Rozenberg I. et al., 2010). Ипак, овакви наводи су малобројни и још увек непотврђени. Ефекти хистамина на ендотелне ћелије (ECs) су вишеструки. Посредством HH1R хистамин доводи до повећаног ослобађања интерлеукина (IL-6 и IL-8) и појачане експресије већег броја адхезивних молекула (P-selectin, VCAM-1 и ICAM-1) на ECs (Tanimoto A. et al., 2006). Експресија адхезивних молекула, селектина (P, E и L), VCAM-1 (од енг. vascular cell adhesion molecules) и ICAM-1 (од енг. intercellular adhesion molecules) и њихов значај у прихватању и субинтималној миграцији инфламаторних ћелија су најважнији елементи ране фазе атеросклерозног процеса (Blankenberg S. et al., 2003). Даље, делујући на исте рецепторе, хистамин повећава пропустљивост ендотела за LDL партикуле омогућавајући им субинтимално продирање (Rozenberg I. et al., 2010).

Ефекти хистамина у процесу атеросклерозе нису посредовани искључиво H_1 рецепторима. Наиме, испитујући ефекте блокатора хистаминских H_2 рецептора, група аутора (Takeuchi Y. et al., 2007) је дошла до закључка да циметидин спречава адхезију полиморфонуклеара за ендотелне ћелије. У прилог наведеном, новија истраживања

показују да повећана експресија ICAM-1 у ендотелним ћелијама, једним делом, може бити последица агонистичког деловања на HH2R (Singh M. and Saini H.K., 2003). Дакле, хистамин у процесу адхезије инфламаторних ћелија за ендотел крвних судова учествује посредством и HH1R и HH2R. Додатно, оба типа рецептора учествују у напредовању атеросклерозног процеса повећавајући концентрацију LDL-а уз смањење заштитног HDL-а у плазми. Наиме, на анималном моделу је показано да хистамин доводи до смањења броја LDL рецептора у јетри (посредовано HH2R), као и броја HDL партикула у плазми (посредовано HH1R) (Liao W. et al., 1997). Када је реч о касније откривеним хистаминским H₃ (HH3R) и H₄ (HH4R) рецепторима и њиховој улози у патогенези атеросклерозе, потребна су додатна истраживања. За сада се само претпоставља да су HH3R укључени у овај процес, вероватно индиректно и без јасно дефинисане улоге (Takahashi K. et al., 2002), док се HH4R доводе у везу са хемотактичном активношћу у атеросклерозном плаку (Dunford P.J. et al., 2006).

Сумарно, у атеросклерозној интималној лезији, хистамин учествује у формирању супстрата састављеног од инфламаторних ћелија (полиморфонуклеари, моноцити, макрофагне ћелије) и LDL партикула, који доводи до даљег напредовања инфламаторног процеса. Оксидисане LDL партикуле у интими крвног суда бивају фагоцитоване од стране макрофагних ћелија при чему се формирају пенасте ћелије. Пенасте ћелије изазивају реакцију SMCs, које се из медије селе у интиму формирајући фиброзна капу плака (Libby P., 2002). У процесу пролиферације и миграције SMCs значајну улогу има и хистамин, посредством HH1R (Sasaguri Y. et al., 2005). Даље, процес атеросклерозе напредује све већим продирањем инфламаторних ћелија, углавном моноцита-макрофага, у интиму крвног суда. Наставља се фагоцитоза оксидисаних LDL партикула на чије субинтимално продирање значајно утиче хистамин (Rozenberg I. et al., 2010). С обзиром да макрофагне ћелије немају негативну повратну спрегу, оне настављају са фагоцитозом LDL-а, претоварују се и распадају, тако да се субинтимално стварају депои екстрацелуларних кристала LDL партикула и холестерола. Формира се атером, који, уколико постоји повећано присуство LDL честица у плазми, напредује (Ostojić M., Kanjuh V., 2004). Хистамин, делујући на HH2R, учествује у повећању концентрације LDL честица у плазми, чиме утиче на прогресију интималне лезије и даље повећање атерома (Liao W. et al. 1997). Напредовањем атероматозног плака временом долази до сужења лумена крвног суда и

последичног компромитовања протока. Када процес у коронарним крвним судовима унапредује, јавља се симптоматологија у напору карактеристична за стабилну ангину пекторис. Дакле, у основи стабилне ангине пекторис лежи стабилна атеросклеротична плоча која физички сужава коронарну артерију узрокујући исхемију миокарда (Vasiljević Z., 2004). Миокардна исхемија и последична хипоксија доводе до ослобађања нове количине медијатора из кардијалних маст ћелија, утичући на додатно повећање хистамина у коронарној циркулацији (Laine P. et al., 1999).

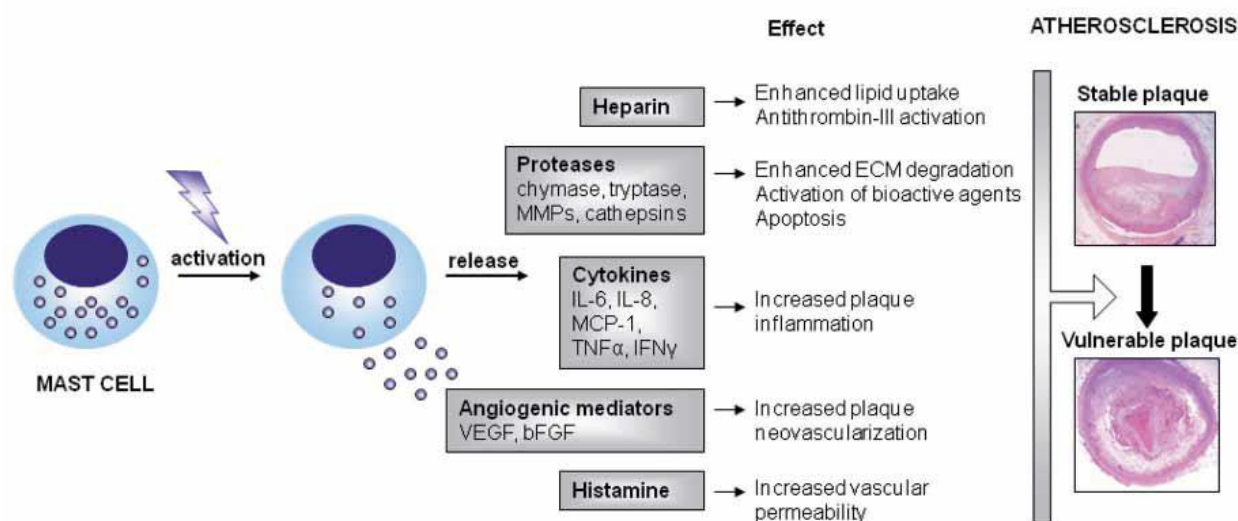
Повећано присуство хистамина у коронарној циркулацији и његову повезаност са клиничким испољавањем исхемијске болести су још 1991. године описали Кунис (Kounis N.G.) и Заврас (Zavras G.M.). Ипак, његова дефинитивна улога у атеросклерозном процесу се још увек испитује и предмет је бројних истраживања у последњој деценији. За сада се о хистамину говори као о потентном инфламаторном медијатору, који има вишеструке ефекте на прогресију атеросклерозног процеса (Насо F. et al., 2008). Наиме, сматра се активним учесником у процесу сужавања епикардних коронарних артерија која доводе до неадекватног снабдевања срчаног мишића крвљу - исхемије. Додатно, повећана концентрација хистамина у крви исхемијских болесника корелира са тежином коронарне болести. Тако болесници са стабилним обликом болести (стабилна ангина пекторис) имају двоструко веће вредности хистамина у периферној крви у односу на здраве испитанике (Clejan S. et al., 2002).

1.2.4.2. Хистамин и нестабилан плак

Атеросклероза се данас сматра хроничном инфламаторном болешћу коју карактерише акумулација липида у зиду артеријског крвног суда и последично формирање атеросклеротичне плочице (Bot I. and Biessen A.L., 2011). Раст атеросклеротичне плочице може да буде постепен или скоковит, са наглим повећањем стенозе због њене дестабилизације. Дестабилизација плочице настаје ерозијом или руптуром фиброзне капе која се компликује субинтималном и интраваскуларном тромбозом, чиме се повећава степен опструкције коронарне артерије (Vasiljević Z., 2004).

Иако улога хистамина у ерозији и руптури плочице није у потпуности дефинисана, све више радова повезује хистамин са дестабилизацијом плака (Clejan S. et al., 2002). С тим у вези, испитује се значај хроничне активације кардијалних маст ћелија са

последичним ослобађањем хистамина у дестабилизацији плака (Lindstedt K.A. et al., 2007). Наиме, годинама уназад је познато да је број активираних адвентицијалних маст ћелија у коронарној артерији највећи у нивоу руптуре плака (Laine P. et al., 1999). Такође, патохистолошком обрадом је потврђено да је број активираних кардијалних маст ћелија у нивоу лезије код болесника са нестабилном ангином пекторис значајно већи од броја ових ћелија у нивоу сужења коронарне артерије у стабилном облику болести. Дакле, нестабилни облик болести карактерише већи број активираних кардијалних маст ћелија, чиме се сугерише да заступљеност и активација маст ћелија у коронарном крвном суду корелира са тежином исхемијске болести (Kaartinen M. et al., 1998). С тим у вези, најновије, "in vivo", студије потврђују да мастоцити, поред активног учешћа у постепеној прогресији атеросклерозног процеса, њеном развоју доприносе директно узрокујући ерозију или руптуру плака (слика 1-6).

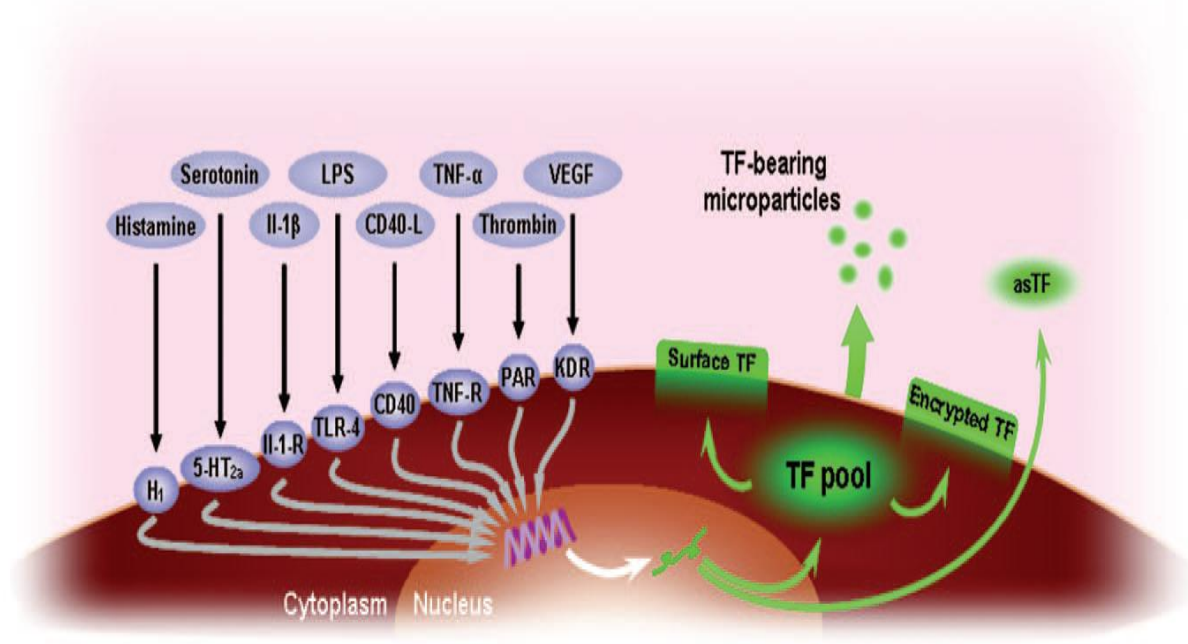


Слика 1-6. Улога маст ћелија и њихових медијатора у дестабилизацији плака (Модификовано из Bot I. and Biessen A.L., 2011)

Заправо, након дегранулације маст ћелија долази до ослобађања медијатора, у првом реду хистамина и неутралних протеаза (химаза, триптаза), који доводе до активације матриксне металопротеиназе. Наведени ензим, пореклом из макрофага и глатко-мишићних ћелија, узрокује слабљење фиброзне капе са последичном руптуром плака (Kaartinen M. et al., 1998). Такође, мастоцити и њихови медијатори доприносе неоваскуларизацији у плаку чиме додатно утичу на његову дестабилизацију. Наиме,

интима коронарних артерија нема нутритивну капиларну мрежу, тако да интималне ћелије кисеоник и хранљиве материје добијају дифузијом из лумена артерија. Напредовањем атеросклерозног процеса долази до миграције глатко-мишићних ћелија са последичним задебљавањем интима ("intimal thickening") што узрокује хипоксију у атеросклерозном плаку. Као одговор на хипоксију долази до неоваскуларизације, у чему велику улогу имају активирани маст ћелије и њихови медијатори (слика 1-6). Заправо, интималне и адвентицијалне маст ћелије ослобађају медијаторе ангиогенезе, у првом реду bFGF (од енг. basic fibroblast growth factor), који стимулишу развој нових крвних судова у плаку (Lappalainen H. et al., 2004). Међутим, развој нових крвних судова је, због деловања хистамина, праћен хеморагијом у плаку са последичном дестабилизацијом (слика 1-6). Дакле, повећана концентрација хистамина код болесника са нестабилном ангином пекторис директно утиче на клинички ток болести, јер доводи до дестабилизације плака (Bot I. and Biessen A.L., 2011). Додатно, у дестабилизацији плака директно учествују и медијатори ангиогенезе (слика 1-6). Наиме, bFGF доприноси ремоделовању плака утичући на смањену продукцију колагена од стране глатко-мишићних ћелија, а наведени ефекат неминовно води ерозији или руптури фиброзне капе са последичном тромбозом (Kaartinen M. et al., 1994). У прилог наведеном, патохистолошки је потврђено повећано присуство bFGF у нивоу вулнерабилних плакова у коронарним артеријама код болесника са нестабилним обликом исхемијске болести (Lappalainen H. et al., 2004). Дакле, све описано указује да активирани кардијалне маст ћелије и њихови медијатори, у првом реду хистамин, активно учествују у руптури плака и развоју нестабилног облика исхемијске болести срца (Kaartinen M. et al., 1998). Ослобођени хистамин, затим, посредством HH1R, доводи до додатне дегранулације мастоцитних ћелија, при чему се обезбеђује нова количина овог амина у коронарној и периферној циркулацији (Singh M. and Saini H., 2003).

Производња хистамина у нестабилној исхемијској болести није ексклузивно везана за мастоците. Наиме, оштећени ендотелијум активира тромбоците који поред ADP-а (од енг. Adenosine diphosphate), фактора раста, серотонина (Wu K.K., 1996), секретују и хистамин (Kovanen P.T. et al., 1995). Ослобођени хистамин, посредством HH1R у макрофагним и ендотелним ћелијама, повећава експресију ткивног фактора (слика 1-7), који доприноси тромбози коронарног крвног суда (Steffel J. et al., 2005).



Слика 1-7. Улога хистамина у експресији и ослобађању ткивног фактора (TF)
(Модификовано из Steffel J. et al., 2006)

Наиме, након руптуре плака, ткивни фактор (TF од енг. tissue factor) покреће коагулациону каскаду и директно учествује у стварању интракоронарног коагулума (Moons A.H. et al., 2002). С тим у вези, патохистолошки је потврђено да је концентрација TF-а у зиду коронарне артерије на месту лезије код болесника са нестабилном ангином пекторис и инфарктом миокарда значајно већа од његове концентрације у нивоу сужења коронарне артерије у стабилном облику болести (Annex B.H. et al., 1995; Ardissino D. et al., 1997). Такође, нестабилни облик болести карактерише већа концентрација циркулишућег TF-а у коронарним артеријама (Misumi K. et al., 1998; Marco J. et al., 2000), који може значајно допринети расту тромба (Mackman N. et al., 2004).

Сумарно, хистамин, ослобођен из дегранулисаних кардијалних маст ћелија и активираних тромбоцита, повећава експресију ткивног фактора (Steffel J. et al., 2005) и доприноси хиперкоагулабилном стању у нестабилној исхемијској болести (Moons A.H. et al., 2002). Активира се коагулациона каскада која доводи до ослобађања тромбина (фактор II заједничког пута коагулације) и формирања фибринске мрежице (Elezović I., 2004). Овакво стање резултује интракоронарном тромбозом, а последична исхемија и хипоксија миокарда због компромитованог протока доводе до ослобађања нове количине хистамина из маст ћелија и тромбоцита (Flores N.A. et al., 1994; Fu L.W. and Longhurst J.C., 2002).

Такође, тромбин, делујући на активирание тромбоците, додатно доприноси повећаној концентрацији хистамина у коронарној циркулацији (Masini E. et al., 1998). Дакле, ствара се позитивна повратна спрега, која резултује повећањем концентрације TF-а и даљим растом интракоронарног коагулума, који последично повећава степен миокарне исхемије (Steffel J. et al., 2005).

Како је раније наведено, нестабилну исхемијску болест карактерише дестабилизирани плак са руптурираном фиброзном капом, који се даље компликује коронарним спазмом и тромбозом. Дакле, у нестабилној исхемијској болести су заступљени и механичко (атеросклероза са тромбозом) и динамско (спазам) сужење коронарне артерије који заједно доводе до исхемије. С тим у вези, промене изазване исхемијом могу да буду реверзибилне или иререверзибилне, што је одређено њеним трајањем (Vasiljević Z., 2004). У нестабилној ангини пекторис оштећени ендотел, активирани тромбоцити и спазам коронарних крвних судова увек доводе до реверзибилне исхемије (Fuster V. et al., 1992), што се потврђује негативним вредностима кардиоспецифичних ензима (тропонин, СКМВ). Када је реч о спазму, чија улога у патофизиологији нестабилне ангине пекторис може бити кључна (Vasiljević Z., 2004), његовом испољавању у значајној мери доприноси хистамин (Nakane T. and Chiba S., 1987). Наиме, у атеросклерозно измењеном крвном суду, у условима постојања ендотелне дисфункције, хистамин је вазоконстриктор. У прилог наведеном, експерименталне студије у којима је интракоронарно апликован хистамин описују појаву спазма само у атеросклерозно измењеним сегментима коронарних артерија (Laine P. et al., 1999). С тим у вези, спазам коронарних артерија може да буде једини узрок миокардне исхемије код болесника са нестабилном ангином пекторис (Vasiljević Z., 2004), а Саката (Sakata Y.) и коаутори (Sakata Y. et al., 1996) су код ових болесника забележили повећање концентрације хистамина у коронарној и периферној крви непосредно пре појаве коронарног спазма. Без обзира да ли је реч само о динамском сужењу или се спазам даље компликује интракоронарном тромбозом, код свих пацијената са нестабилном ангином пекторис се бележи повећана концентрација хистамина у коронарној и периферној циркулацији у односу на пацијенте са стабилним обликом болести (Clejan S. et al., 2002).

Закључно, у нестабилној ангини пекторис хистамин ослобођен из дегранулисаних маст ћелија и активираних тромбоцита доприноси појави спазма (Laine P. et al., 1999) и

тромбогенези (Steffel J. et al., 2005). Наведени процеси компромитују проток у коронарним артеријама, узрокују исхемију и хипоксију миокарда, што последично доводи до ослобађања нове количине хистамина (Nakahodo K. et al., 1994; Steffel J. et al., 2005). Ствара се зачарани круг који резултује повишеним вредностима хистамина код ових болесника од тренутка ерозије или руптуре атеросклеротичне плоче до периода њене стабилизације.

С тим у вези, организам у стабилизацији вулнерабилног плака учествује путем активације различитих механизма који могу да лизирају тромб и доведу до зарастања ерозије у плаку. На тај начин се ствара чвршћа фиброзна капа, стабилизује плак и нормализује коронарни проток (Ostojić M, Kanjuh V., 2004). Са стабилизовањем плака вредности хистамина у периферној крви ових болесника се приближавају вредностима хистамина у стабилном облику болести.

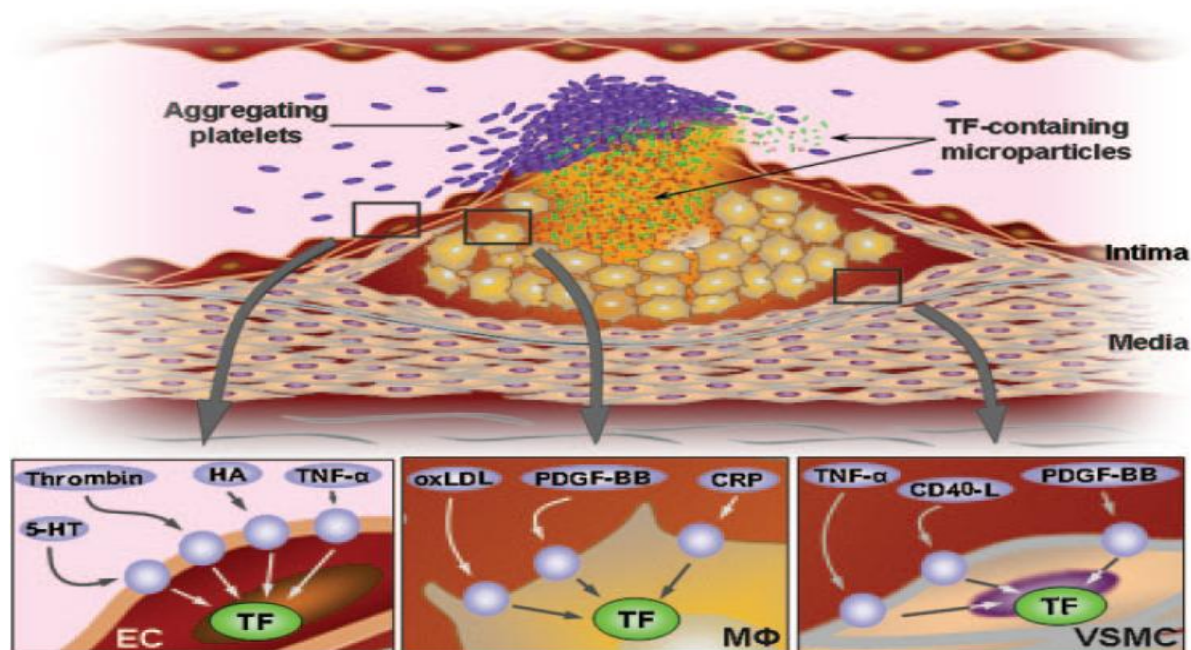
Хистамин и STEMI

ACS-STEMI (од енгл. ST segment Elevation Myocardial Infarction), односно инфаркт миокарда са ST елевацијом (инфаркт миокарда са Q зупцем - прим.аут.) је најтежи клинички облик исхемијске болести срца, који заједно са нестабилном ангином пекторис спада у акутни коронарни синдром (Vasiljević Z., 2004). Карактерише га иреверзибилна исхемија са некрозом миокардног ткива, која је узрокована оклузијом коронарне артерије (Fuster V. et al., 1992). Иреверзибилну исхемију, односно некрозу срчаног мишића, карактерише раст кардиоспецифичних ензима у серуму, тропонина и СКМВ-а. Повећане вредности наведених маркера у серуму са високом специфичношћу указују на трајно оштећење срчаног мишића (Vasiljević Z., 2004). У суштини, трајно оштећење срчаног мишића, узроковано затварањем коронарног крвног суда и престанком циркулације у делу миокарда, је последица динамичке интеракције атеросклерозног процеса (нестабилна атеросклеротична плочица), вазоспазма и тромбогенезе (оклузивни тромб) (Steffel J. et al., 2005). Другим речима, узрок наглог прекида коронарне циркулације је вулнерабилан плак са руптуром ендотела, који покреће низ патолошких реакција које се завршавају стварањем оклузивног тромба (Fuster V. et al., 1992).

Како је раније наведено, годинама уназад је познато да је број активираних маст ћелија у коронарној артерији повећан у нивоу руптуре плака (Laine P. et al., 1999). С тим у

вези, сегменти коронарних артерија одговорни за инфаркт су имали највећи број активираних адвентицијалних, медијалних (Laine P. et al., 1999) и субендотелијалних (Kelley J.L. et al., 2000) маст ћелија. Наиме, патохистолошком обрадом је потврђено да је број кардијалних маст ћелија у нивоу лезије код болесника умрлих од инфаркта миокарда био значајно већи од броја ових ћелија на месту руптуре плака у коронарној артерији пацијената са нестабилном ангином пекторис (Kaartinen M. et al., 1998). Дакле, тежи облик исхемијке болести карактерише већи број активираних кардијалних маст ћелија, чиме се сугерише да заступљеност и активација маст ћелија у коронарном крвном суду корелира са тежином исхемијске болести.

Када је реч о нестабилној исхемијској болести, те самим тим и о инфаркту миокарда, повећаној количини хистамина у циркулацији ових болесника, поред маст ћелија, доприносе и активирани тромбоцити (Kovanen P.T. et al., 1995). Наиме, на месту патолошки промењеног зида коронарног крвног суда (фисура, ерозија, или руптура фиброзне капе нестабилног плака) долази до интерреакције између субендотелног матрикса и тромбоцита. У првој фази се јавља везивање тромбоцита за колаген и микрофибриле субендотелног матрикса, тзв. адхезија тромбоцита. Тромбоцити добијају псеудоподе након чега се распростиру дуж повреде на крвном суду (Elezović I., 2004). У другој фази долази до активације тромбоцита. Односно, јавља се секреција из ендогених гранула тромбоцита при чему се у циркулацију ослобађају ADP, серотонин, фактори раста, фактори коагулације (Wu K.K., 1996) и хистамин (Kovanen P.T. et al., 1995). Активирани тромбоцити се затим слећују (агрегација) и убрзавају активацију коагулационих фактора X и II (протромбин), што има за последицу убрзани развој интракоронарног коагулума (Elezović I., 2004). Такође, активирани фактор II (тромбин), делујући на тромбоците, додатно доприноси повећаној концентрацији хистамина у коронарној циркулацији (Masini E. et al., 1998). Како је раније наведено, ослобођени хистамин у тромбогенези учествује повећањем експресије ткивног фактора (слика 1-7), као и повећањем концентрације циркулишућег TF-а у коронарним артеријама (Misumi K. et al., 1998, Steffel J. et al., 2005). Наиме, након руптуре плака у коронарну циркулацију се ослобађа високо прокоагулантни материјал, који укључује и микропартикуле које садрже ткивни фактор (слика 1-8). Наведени процес иницира и убрзава тромбогенезу, која за последицу може имати оклузију коронарног крвног суда (Steffel J. et al., 2006)



Слика 1-8. TF у атеросклерозном плаку (EC-ендотелна ћелија, МФ-макрофаг, VSMC-глатко-мишићна ћелија) (Модификовано из Steffel J. et al., 2006)

Дакле, TF у активацији и прогресији процеса коагулације има кључну улогу (Elezović I., 2004), а патохистолошки је потврђено да је његова концентрација у зиду коронарне артерије на месту лезије код болесника са инфарктом миокарда значајно већа од његове концентрације у нивоу сужења коронарне артерије у стабилном облику болести (Annex B.H. et al., 1995; Ardissino D. et al., 1997).

Сумарно, хистамин ослобођен из кардијалних маст ћелија и тромбоцита утиче на стање хиперкоагулабилности, које доводи до стварања тромба и последичног компромитовања коронарне циркулације код болесника са инфарктом миокарда (Moons A.H. et al., 2002). Додатно, узимајући у обзир улогу HH1R у атеросклерозно измењеном крвном суду (Nakane T. and Chiba S., 1987), хистамин може изазвати дуготрајни вазоспазам са додатним смањењем протока у коронарној артерији (Antman E. M. et al., 1996). Ствара се позитивна повратна спрега, јер раст тромба и вазоспазам узрокују исхемију и хипоксију, што последично доводи до активације мастоцита и тромбоцита, уз ослобађање нове количине хистамина (Nakahodo K. et al., 1994).

Наведени механизам повећања концентрације хистамина у коронарној и периферној циркулацији карактерише све клиничке облике нестабилне исхемијске болести. Ипак, у инфаркту миокарда са ST елевацијом (ACS-STEMI), због оклудираног коронарног крвног суда и обимне некрозе миокарда праћене разарањем великог броја кардијалних маст ћелија, ослобађа се додатна, велика количина хистамина. Самим тим, у односу на нестабилну ангину пекторис, инфаркт миокарда подразумева уништење великог броја маст ћелија и последично већу количину хистамина у коронарној и периферној циркулацији (Laine P. et al., 1999).

Хистамин и реперфузија

Поновно успостављање протока у претходно затвореном крвном суду, реперфузија, применом перкутане транслуминалне коронарне ангиоплатике (PTCA) или тромболитичких агенаса је предуслов за опстанак срчаног мишићног ткива. Ипак, реваскуларизација у инфаркту миокарда са ST елевацијом у експерименталним, али и у клиничким условима може довести до реперфузионе повреде (Singh M. and Saini H.K., 2003). Концепт да реперфузија у исхемичном миокарду може довести до парадоксалног проширења исхемичног оштећења (реперфузиона повреда) је данас опште прихваћен, а први пут се спомиње у раду Џенингса (Jennings) и сарадника из 1960.године. Трошење АТФ-а (Jennings R.B. et al., 1975), рН парадокс (Yellon D.M. and Hausenloy D.J., 2007), генерисање реактивних кисеоничних једињења (ROS) (Korthuis R.J. and Ganger D.N., 1993), инфламација (Yellon D.M. and Hausenloy D.J., 2007) и повећање интрацелуларног калцијума (Yamamoto S. et al., 2000) представљају патофизиолошке основе реперфузионе повреде. Она доводи до дисфункције у раду срчаног мишића коју карактерише раст енд-дијастолног притиска (LVEDP од енг. Left Ventricle End Diastolic Pressure) и оштећење истисне моћи леве коморе (смањење dp/dt -а; dp/dt - ехокардиографски параметар који одражава инотропно стање леве коморе - прим аут.) (Satoshi Y. et al., 2004).

Улогу кардијалних маст ћелија и њихових медијатора у реперфузионој повреди је први претпоставио Џоли са сарадницима (Jolly S.R. et al., 1982), док је Франгођианис то касније потврдио (Frangogiannis N.G. et al., 1998). Наиме, описан је пораст броја срчаних маст ћелија са ослобађањем велике количине медијатора током реперфузије у миокарду.

Ослобођени медијатори, у првом реду хистамин (посредством HH1R), повећавају експресију адхезивних молекула (p-selektin, VCAM-1 и ICAM) на ендотелним ћелијама узрокујући, прво пријањање леукоцита за ендотел (Ley K., 1994), а затим и њихово субендотелно продирање (инфилтрација леукоцита) (Gaboru J.P. et al., 1995). Под утицајем хистамина леукоцити, затим, продукују велику количину ROS-а (од енг. Reactive Oxygen Species), која доводи до значајног оштећења срчаних мишићних ћелија (Stremoukhov A.A., 2001). Наведена улога ROS-а у оштећењу миоцита, односно у патогенези реперфузионе повреде миокарда, је јасно документована код лабораторијских животиња (Dhalla N.S. et al., 1999) и у хуманој популацији (Grech E.D. et al., 1996). Додатно, хистамин учествује у продукцији слободних радикала и активацијом ендотелне азот-моноксид синтазе (eNOS). Наиме, посредством HH1R (Lantoin F. et al., 1998) и HH2R (Kishi F. et al., 1998), хистамин повећава продукцију NO-а, који у условима оксидативног стреса доводи до стварања велике количине NOS-а (од енг. Nitric Oxygen Species) (Li H. et al., 2003). Сумарно, стварање слободних радикала (ROS и NOS), у условима реперфузионе повреде, узрокује ослобађање нове количине хистамина из кардијалних маст ћелија. Тако се ствара зачарани круг у коме хистамин узрокује стварање слободних радикала, који последично доводе до његовог додатног ослобађања. Наведени механизам значајно доприноси ширењу миокардног оштећења (Mannaioni P.F. and Masini E., 1988).

Насупрот наведеном, хистамин може имати протективну улогу у постинфарктном миокардијуму. Наиме, прекомерно ослобађање катехоламина код болесника са инфарктом миокарда узроковано појачаном симпатичком активношћу, разлог је повећане инотропне активности и повећаних захтева миокарда за кисеоником. Ови повећани метаболички захтеви у исхемичном миокарду могу довести до ширења миокардног оштећења и појаве срчане слабости (Kubler W. and Strasser R.H., 1994). С тим у вези, велики број клиничких и лабораторијских истраживања указује на инхибиторну улогу хистамина у ослобађању норепинефрина, посредством HH3R (Hatta E. et al., 1997; Koyama M. et al., 2003). Судећи према овим истраживањима, делујући на HH3R, хистамин може довести до смањења реперфузионе повреде (Imamura M. et al., 1994).

1.2.5. ХИСТАМИН И ПОРЕМЕЋАЈИ СРЧАНОГ РИТМА

О утицају хистамина на срчани ритам се говори још од времена његовог открића 1910. године (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Данас се зна да се његовом администрацијом повећава брзина стварања импулса у синусном чвору (позитивни хронотропни ефекат), успорава провођење кроз атриовентрикуларни чвор (негативни дромotropни ефекат) и подстичу коморски поремећаји ритма (позитивни батмотропни ефекат) (Levi R., Allan G., 1980). Ипак, испољавање и интензитет наведених ефеката зависи од дозе и начина администрације хистамина, као и од врсте сисара којој је апликован (Altura B.M, Halevy S., 1978). Када је реч о ендогено ослобођеном хистамину, добро је познато да подстиче поремећаје у стварању импулса утичући на повећавање аутоматизма и окидачке активности ("triggering activity") и на нивоу комора и на нивоу преткомора (Genovese A. and Spadaro G., 1997). Ово позитивно батмотропно дејство хистамина је медирано H_2R (Zavacz J.H. and Levi R., 1976). Такође, делујући на H_1R , може да доведе до атриовентрикуларног блока трећег степена, односно потпуног прекида у спровођењу импулса према Хис-Пуркињеовим влакнима комора (Vigorito C. et al., 1983).

Ипак, успорено провођење кроз AV (од енг. atrioventricular) чвор и поремећаји у стварању импулса на нивоу комора су ефекти хистамина који, удружено, најчешће доводе до малигних вентрикулских аритмија (Qiu R. and Guo Z., 1988).

Начин на који хистамин доводи до поремећаја у стварању импулса на нивоу комора, било да је реч о Хис-Пуркињеовом проводном систему или радној мускулатури вентрикула, се у највећој мери може приписати неком од следећих механизма:

- 1) повећању нагиба фазе 4-спонтане дијастолне деполаризације (Levi R., 1979)
- 2) смањењу трајања акционог потенцијала (Hattori Y. et al., 1983)
- 3) развоју накнадне деполаризације (окидачка активност) (Senges J. et al., 1977)

Карактеристике акционог потенцијала зависе од начина његове активације у различитим деловима срца. Ћелије радне мускулатуре комора и Хис-Пуркињеовог система активира инфлукс јона натријума (Na^+) кроз брзе канале, али карактеристичан изглед акционог потенцијала са плато фазом дефинише инфлукс јона калцијума (Ca^{++}) кроз споре канале и ефлукс јона калијума (K^+). Јони K^+ користе већи број канала разних

карактеристика тако да утичу на фазу 1, плато фазу (фаза 2) и фазу реполаризације (фаза 3) акционог потенцијала. Такође, заједно са јонима Na^+ одређују изглед фазе 4, која у наведеним срчаним структурама представља фазу спонтане дијастолне деполаризације (Kažić T., 2004; Guyton A.C., 1996). Дакле, промена нагиба фазе 4 настаје као резултат измењене пропустљивости за калијумове и/или натријумове јоне (Guyton A.C., 1996; Levi R. and Zavec J.H., 1979). С тим у вези, на анималном моделу је доказано да хистамин, повећањем нагиба фазе спонтане дијастолне деполаризације, убрзава достизање праговоног потенцијала и доводи до повећања аутоматизма на нивоу комора (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Како се овај ефекат хистамина може спречити циметидином (блокатор хистаминских H_2 рецептора-прим. аут.), сматра се да је медиран H_2R (Shigenobu K. et al., 1979). Други споменути механизам којим хистамин доводи до поремећаја у стварању импулса на нивоу комора је скраћење трајања акционог потенцијала (Hattori Y. et al., 1983). Он овај ефекат остварује посредством H_2R повећавајући број расположивих спорих- Ca^{++} канала. Ово се чини парадоксалним, с обзиром да ће последично већи инфлукс јона калцијума довести до пролонгирања плато фазе, односно дужег трајања акционог потенцијала (Sperelakis N., Vogel S., 1982). Међутим, плато фаза је резултат баланса улазне калцијумове и излазне калијумове струје (Vassalle M., 1982). С тим у вези, бројна истраживања су потврдила да појачани улазак Ca^{++} јона вишеструко убрзава излазак K^+ јона узрокујући снажну излазну калијумову струју (Coraboeuf E., 1982). Описани ефекат неминовно доводи до скраћења трајања акционог потенцијала (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Поред наведеног, такође, делујући на H_2R , хистамин појачава окидачку активност подстичући позну накнадну деполаризацију (DAD од енг. Delayed AfterDepolarizations) у ћелијама радне мускулатуре комора (Senges J. et al., 1977). Заправо, позна накнадна деполаризација настаје током фазе 4 акционог потенцијала када је интрацелуларна концентрација Ca^{++} јона висока, а пулсације мембранског потенцијала велике (Kažić T., 2004). У оваквим условима једна екстраситола може покренути групну екстрасистолију, вентрикулску тахикардију или фибрилацију комора (Rosen M.R. and Reder R.F., 1981; Kažić T., 2004).

Сви описани механизми настанка аритмија на нивоу комора настају због поремећаја у стварању импулса. Ипак, хистамин може да изазове вентрикулске аритмије доводећи до поремећаја у спровођењу импулса кроз Хис-Пуркињеов систем и радну

мускулатуру комора. Овај његов ефекат се јавља због подстицања развоја "slow response" акционог потенцијала (Mugelli A. et al., 1980). Реч је, наиме, о акционом потенцијалу који настаје само инфлуксом јона калцијума, без типичног много бржег уласка натријумових јона кроз брзе канале (Genovese A. and Spadaro G., 1997). Сходно томе, карактеришу га спори раст фазе 0 и мања амплитуда акционог потенцијала, тако да се последично јавља успорено провођење и стварају услови за кружење импулса ("reentry") (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Другим речима, стварају се услови да један импулс надражи делове комора више него једном (Rosen M.R. and Reder R.F., 1981; Kažić T., 2004).

Осим у коморама хистамин доводи до успореног провођења импулса и на нивоу атриовентрикуларног чвора (Levi R., 1972). Овај негативни дромотропни ефекат је медиран НН1R и представља добру основу за развој вентрикулских поремећаја ритма. Наиме, успорено кретање импулса кроз АВ чвор омогућава развој ектопичних импулса које хистамин подстиче на нивоу комора. Самим тим, ствара се повољан амбијент у коме појачан аутоматизам у Хис-Пуркињеовим влакнима и радној мускулатури комора може да покрене малигне тахиаритмије (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Када је реч о атриовентрикуларном чвору, неопходно је напоменути да је успорено провођење импулса доминантан ефекат хистамина (Levi R., 1972), али не и једини. Наиме, делујући на НН2R хистамин може у одређеним условима да повећа аутоматизам АВ чвора, баш као што то чини и у SA (од енг. sinoatrial) чвору (Capurro N. and Levi R., 1975). Ови ефекти хистамина настају повећањем нагиба фазе спонтане дијастолне деполаризације у нодалним ћелијама (Verma S.C. and McNeill J.H., 1977).

1.2.5.1. Хистамин и поремећаји срчаног ритма у исхемији миокарда

Хис-Пуркињеов систем и радна мускулатура комора

Улога хистамина у стварању ектопичних фокуса у исхемичном миокарду комора је претпостављена још у раду Хариса (Harris) објављеном у часопису "Circulation" давне 1950. године. Од тада је урађен велики број студија, углавном на анималним моделима, о аритмогеним ефектима хистамина у исхемијској болести. Поједини аутори су изазивали вентрикулске поремећаје ритма у инфарктном срцу екзогеним апликовањем хистамина (Podzuweit T., 1982). Други, као Гејд (Gaide M.S.) и сарадници су појаву спонтане

вентрикуларне екстраистолије и тахикардије у инфаркту миокарда старом 24 сата повезали са ендогено ослобођеним хистамином (Gaide M.S. et al., 1984). С тим у вези, Деи (Dai S.) је закључио да хистамин узрокује ране вентрикулске тахикардије у нестабилној исхемијској болести, као и да употреба блокатора H_2R смањује учесталост њиховог појављивања (Dai S., 1987). Радећи са изолованим срцем замораца, Кемерон (Cameron J.S.) је са коауторима објавио да хистамин доводи до коморских аритмија далеко чешће у исхемичном него у здравом срцу (Cameron J.S. et al., 1985).

Данас се сматра да се вентрикулски поремећаји ритма у акутном инфаркту миокарда са ST елевацијом (оклудирана коронарна артерија-прим. аут.) најчешће јављају у две фазе:

1) у раној фази, која обухвата првих сат времена од тренутка оклузије коронарне артерије, долази до епизода коморских мултифокалних екстрасистола и/или тахикардије које често прогредирају у фибрилацију. О механизму настанка ових аритмија постоје опречна мишљења. Једни сматрају да појачана окидачка активност и аутоматизам узрокују њихов развој (Janse M.J. et al., 1980; Kažić T., 2004), док други да, нарочито код људи, разлог настанка ових малигних поремећаја ритма лежи у феномену кружног кретања импулса -"reentry" (Vasiljević Z., 2004). Изгледа да оба наведена механизма имају учешће у појави вентрикулских тахиаритмија током ране фазе (Campbell R.W.F., 1994).

2) у касној фази, која настаје неколико сати (по неким ауторима 4h до 8h) након акутног догађаја, долази до појаве вентрикулских екстрасистола, које се могу регистровати као мултифокалне, у пару или низу (Lazzara R. et al., 1978). Такође, могу се појавити епизоде вентрикулске тахикардије која ретко прогредира у фибрилацију (Vasiljević Z., 2004). У овој фази је "reentry"-феномен основни механизам настанка коморских аритмија (Campbell R.W.F., 1994).

С обзиром да хистамин појачава аутоматизам и окидачку активност и да се ослобађа у исхемијом оштећеном миокарду, сматра се да би могао да буде један од покретача вентрикулских аритмија ране фазе (Levi R. and Zavecz J.H., 1979). Са друге стране, његова улога у развоју "slow response" акционог потенцијала који резултује кружним кретањем импулса (Mugelli A. et al., 1980), нарочито долази до изражаја у инфаркту миокарда. Наиме, због значајног смањења мировног мембранског потенцијала у исхемичној регији, потенцирају се ефекти хистамина на брзину провођења импулса и

стварају услови за "reentry"-феномен (Wolff A.A. and Levi R, 1988). Дакле, хистамин би могао да буде значајан узрок развоја вентрикулских аритмија у обе фазе акутног инфаркта миокарда, што је кроз бројна истраживања потврђено. С тим у вези, глобална, али и већа фокална исхемија доводе до ослобађања хистамина у довољним количинама да се изазову коморски поремећаји ритма. Заправо, количина хистамина довољна да иницира вентрикулске аритмије у исхемијом оштећеном срцу значајно је мања од оне потребне за изазивање истих аритмија у неоштећеном миокарду (Cameron J.S. et al., 1990). Вулф (Wolff A.) и Леви (Levi R.) су, радећи на анималном моделу, објавили да током акутног инфаркта миокарда концентрација хистамина у коронарном синусу и периферној циркулацији расте истовремено са развојем коморских аритмија. Такође, добили су позитивну корелацију између концентрација хистамина и тежине испољених аритмија. Говорећи о наведеном, вентрикулска тахикардија, а нарочито фибрилација су увек биле праћене највећом количином хистамина у коронарној и периферној циркулацији (Wolff A.A. and Levi R, 1988). Пораст концентрације хистамина у коронарној и периферној циркулацији током појаве коморских аритмија је објавио и Робертсон са сарадницима, додајући да се сличан тренд јавља и приликом регистровања реперфузионих аритмија (Robertson D.A. et al., 1985). Значај хистамина у развоју коморских екстраситола, тахикардије и фибрилације се потврђује и у новијим истраживањима. Наиме, Имаџо (Imajo N.) и сарадници наводе да се раном активацијом маст ћелија постиже значајна редукција опасних коморских аритмија, сугеришући да кинетика ослобађања хистамина из маст ћелија има значајну улогу у узроковању аритмија (Imajo N. et al., 2005). Ово је потврђено и у другим радовима, али је такође сугерисано да је разарање маст ћелија у инфаркту миокарда са ослобађањем велике количине хистамина увек повезано са развојем коморске тахиаритмије (Davani S. et al., 2002).

Узимајући у обзир све наведено, јасно је да хистамин ослобођен у инфаркту миокарда није само неми посматрач, већ има кључну улогу у аритмогенези (Wolff A.A. and Levi R, 1988).

Синоатријални и атриовентрикуларни чвор

Добро је познато да хистамин повећава брзину стварања импулса у SA чвору, док на нивоу AV чвора успорава провођење. Наведени ефекти хистамина су потврђени код

замораца (Flynn S.B. et al., 1979), мачака (Flynn S.B. and Gristwood R.W., 1979), мајмуна (Hattori Y. et al., 1983), као и у хуманој популацији (Wollemann M. and Papp J.G., 1979).

Позитиван хронотропни ефекат се остварује посредством H_2R , при чему се повећани аутоматизам остварује повећањем нагиба фазе спонтане дијастолне деполаризације (Verma S.C. and McNeill J.H., 1977). Наведени ефекат хистамина је директан и не зависи од утицаја симпатичког нервног система (постоји и у условима блокаде кардијалних бета рецептора или деструкције адренергичких нервних завршетака) (Levi R. et al., 1979).

Негативни дромотропни ефекат је медиран H_1R и увек надјачава повећани аутоматизам на навоу AV чвора, који у есперименталним условима хистамин може да изазове делујући на H_2R (Capurro N. and Levi R., 1973). Додатно, на анималним моделима је доказана дозна зависност, тако да већа количина хистамина узрокује веће успорење провођења импулса кроз атриовентрикуларни чвор (Alpert J.S., Braunwald E., 1984). С тим у вези, постоје радови који указују на значајно веће концентрације хистамина у периферној крви пацијената са AV блоковима у односу на контролну групу. Ове повећане концентрације су се одржавале све време трајања поремећаја у спровођењу импулса кроз AV чвор (Seghaye M.C. et al., 1996).

Сходно свему наведеном, логично је очекивати да се у условима исхемије миокарда, која је увек повезана са ослобађањем хистамина, јаве описани ефекти. Ипак, морамо узети у обзир још неке факторе који у условима исхемије долазе до изражаја:

- *Симпатички нервни систем*

Улога симпатикуса у изазивању синусне тахикардије и различитих коморских аритмија је одавно позната (Malliani A. et al., 1980). Ипак, у условима исхемије, ови ефекти норадреналина могу бити значајно умањени због последичног ослобађања хистамина. С тим у вези, објављено је више радова који су потврдили да хистамин доводи до успоравања синусне тахикардије узроковане норадренергичном стимулацијом (Hageman G.R. et al., 1979; Gross S.S. et al., 1984). Овај свој ефекат хистамин остварује делујући на инхибиторне рецепторе адренергичких нервних завршетака у миокарду, односно делујући на H_3R (Luo X.X. et al., 1991). Данас се сматра да су H_3R у физиолошким условима у стању мировања, јер у циркулацији нема довољне количине

хистамина за њихову активацију (Levi R. and Smith N.C., 2000). Међутим, у условима миокардне исхемије, ослобођени хистамин остварује ефекте везујући се за ове рецепторе. Заправо, хистамин инхибира ослобађање норепинефрина из адренергичких нервних завршетака у условима акутне и дуготрајне исхемије, што је доказано и на анималним и на хуманим експерименталним моделима (Imamura M. et al., 1996; Hattat E. et al., 1997). На тај начин хистамин може у значајној мери да успори срчани рад и умањи аритмогени потенцијал активираниог симпатикуса (Levi R. and Smith N.C., 2000). Ипак, без обзира што је количина хистамина потребна да активира HH3R значајно мања од оне која је потребна за активацију HH1R и HH2R (Cheng Z.Q. et al., 2002), током инфаркта миокарда се ослобађа довољна количина хистамина за активацију свих хистаминских рецептора. Како је већ наведено, ефекти хистамина на HH2R су директни и не зависе од утицаја симпатикуса (Levi R. et al., 1979). С тим у вези, хистамин у условима исхемије, делујући на SA чвор и миокард комора, доводи до повећања аутоматизма и потенцира аритмогенезу (Levi R. and Allan G., 1980). Дакле, логичана последица деловања хистамина на SA чвор у инфаркту миокарда је, као и у физиолошким условима, синусна тахикардија (Verma S.C. and McNeill J.H., 1977).

- *Аденозин*

Аденозин је ендогени нуклеозид, који у условима миокардне исхемије испољава кардиопротективна дејства (Lasley R.D. and Mentzer R.M., 1992; Thornton J.D. et al., 1992). Она се огледају у успоравању срчаног рада (Vinten-Johansen J. et al., 1999), дилатацији коронарних артерија (Ely S.W. and Berne R.M., 1992), редукцији инфарктне зоне (Lasley R.D. and Mentzer R.M., 1992) и реперфузионе повреде (Vinten-Johansen J. et al., 1999). Своје ефекте остварује делујући на аденозинске рецепторе (A1, A2A, A2B, A3). Међутим, иако су сви заступљени у кардиомиоцитима, доминантну улогу имају A1 рецептори (Auchampach J.A. and Bolli R., 1999). Аденозин посредством ових рецептора умањује ефекте активираниог симпатичког нервног система у инфаркту миокарда, узрокујући смањење аутоматизма и могућност појаве аритмија (Belardinelli L. et al., 1995; Ely S.W. and Berne R.M., 1992). Поред наведеног, испољава директне ефекте на проводни систем срца, нарочито на SA и AV чвор. С тим у вези, карактеришу га негативно хронотропно и негативно батмотропно дејство (Ely S.W. and Berne R.M., 1992). Другим речима, доводи до смањења аутоматизма на нивоу SA чвора и продуженог провођења у AV чвору

успоравајући срчану активност. Ови његови ефекти се значајно потенцирају у условима миокардне исхемије, када се његова продукција вишеструко повећава (Stark U. et al., 2001). У наведеним условима успорава синусну активност узрокујући брадикардију, док на нивоу атриовентрикуларног чвора подстиче развој блокова различитог степена (Headrick J. and Willis R.J., 1988).

Ефекти хистамина на повећану продукцију аденозина су описани у последњој деценији. Наиме, активирајући екто-5-нуклеотидазу (енг.ecto-5'-nucleotidase) хистамин утиче на повећано стварање аденозина у инфаркту миокарда (Obata Y. et al., 2001). Сходно свему наведеном, хистамин у условима исхемије доприноси развоју AV блокова на два начина, директно (сопственим негативним дромотропним деловањем (Levi R. and Zavec J.H., 1979)) и индиректно (повећаном продукцијом аденозина (Headrick J. and Willis R.J., 1988)). Међутим, остаје отворено питање, шта се дешава са аутоматизмом на нивоу SA чвора, јер хистамин и аденозин имају супротне ефекте, а до данас нису објављени радови који би расветлили последице њихових удружених ефеката.

2. ЦИЉ РАДА

Генерални циљ докторске дисертације је да се утврди да ли би концентрација хистамина у крви могла да буде клинички параметар у дијагностиковању исхемијске болести срца и процени њене озбиљности.

У складу са овим општим циљем поставили смо и следеће специфичне циљеве:

1. Утврдити да ли је концентрација хистамина у крви особа које болују од исхемијске болести срца значајно различита у односу на здраве испитанике
2. Испитати да ли концентрација хистамина у крви зависи од облика исхемијске болести срца (SCAD, ACS-UA или ACS-STEMI)
3. Испитати да ли се концентрације хистамина у крви болесника са различитим облицима исхемијске болести разликују у функцији времена
4. Утврдити да ли постоји значајна корелација између хистамина и маркера миокардне некрозе код ACS-STEMI болесника
5. Испитати да ли постоји значајна разлика у концентрацијама хистамина између исхемијских болесника са поремећајима срчаног ритма и исхемијских болесника код којих поремећаји ритма нису регистровани
6. Утврдити да ли постоји значајна разлика у концентрацијама хистамина код SCAD, ACS-UA и ACS-STEMI болесника у односу на врсту поремећаја ритма који се региструју у наведеним облицима исхемијске болести

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Нашим испитивањем су биле обухваћене одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 80 година које су се због исхемијске болести срца лечиле у Центру за кардиологију Клиничког центра у Крагујевцу. Као контролу смо узели одрасле особе одговарајућег пола и старости које никада нису биле лечене, нити су имале симптоматологију, знакове или електро и ехо кардиографске промене које би указивале на постојање исхемијске болести срца. Хоспитализованим болесницима су у циљу дијагностиковања и адекватног лечења урађене неопходне лабораторијске анализе и дијагностичке процедуре које обухватају крвну слику, липидни статус, ниво серумских ензима (тропонин-сTnI, СКМВ), ЕКГ, ехокардиограм. Одређеном броју пацијената је према индикацијама урађен ерготест (тест оптерећења напором) и/или коронарографија.

Сви испитаници су сврстани у четири групе.

3.1. Група 1

Контролна група је формирана од особа одговарајућег пола и узраста, које не болују од исхемијске болести срца и немају забележена алергијска испољавања.

Коришћен је упитник за анкетирање и селекцију здравих испитаника са питањима која су се односила на факторе ризика за настанак исхемијске болести срца, постојање симптоматологије која би указивала на исхемијску болест срца, или позитивну породичну анамнезу за наведену групу болести. Наведени упитник је садржао посебна питања којима је искључено постојање атопијске конституције, окултне или манифестне алергијске болести.

3.2. Група 2

Особе које болују од стабилне коронарне артеријске болести (SCAD, од енг. Stable Coronary Artery Disease), што је процењено на основу анамнестичких података о

постојању ангинозног бола, ергометријским, ехокардиографским и коронарографским испитивањем.

Како је анамнеза од изузетног значаја за постављање дијагнозе стабилне ангине пекторис, она је имала значајну улогу у селекцији ових пацијената. Коришћен је упитник за анкетирање и евиденцију испитаника са суспектном стабилном ангином пекторис. Наведени упитник је обухватио питања која се односе на околности у којима се јавља најзначајнији симптом ове болести – ангинозни бол, његово трајање, као и начин на који пролази. Такође је имао питања о пратећим симптомима као што су малаксалост, презнојавање, гушење. Важан део упитника се односио на постојање фактора ризика за настанак исхемијске болести срца, у првом реду мајор фактора (хипертензија, дуван, дијабетес, хиперхолестеролемија, наслеђе).

Свим болесницима је урађен електрокардиограм, основне лабораторијске анализе (ККС, гликемија, липидограм, фибриноген, креатинин киназа, креатинин киназа-МБ), ехокардиограм и ерготест.

Методологија теста физичким оптерећењем

Ергометрија, или тест оптерећења напором, је основни тест којим се провоцира ангинозни бол, односно исхемија. Наведени тест се обавља у контролисаним условима при чему се посматрају ефекти повећане миокардне потребе за кисеоником тако да фиксна и значајна стеноза коронарне артерије резултује електрокардиографским доказом исхемије.

Опрема потребна за извођење теста оптерећења напором подразумева покретну траку са могућношћу повећања брзине и степена успона (treadmill), систем за континуирани ЕКГ мониторинг (ЕКГ мониторинг свих шест прекордијалних одвода уз три униполарна и три биполарна одвода), опрема за реанимацију и дефибрилатор. Важно је напоменути да сензитивност теста варира од 23-100% (са просечном осетљивошћу 67%), док је специфичност теста од 17 до 100% (са просечном специфичношћу 70%).

Индикације за тест физичким оптерећењем:

1. Евалуација пацијената са високом вероватноћом за опструктивну коронарну болест

- ангина пекторис
- аритмије

- синкопа
- након необјашњене епизоде срчаног попуштања
- постојање значајне опструктивне болести периферних крвних судова (каротидна стеноза, болест доњих екстремитета)

2. Евалуација и прогноза познате коронарне болести

3. Евалуација функционалног капацитета код одређених срчаних болести

(болести валвула, кардиомиопатије итд.)

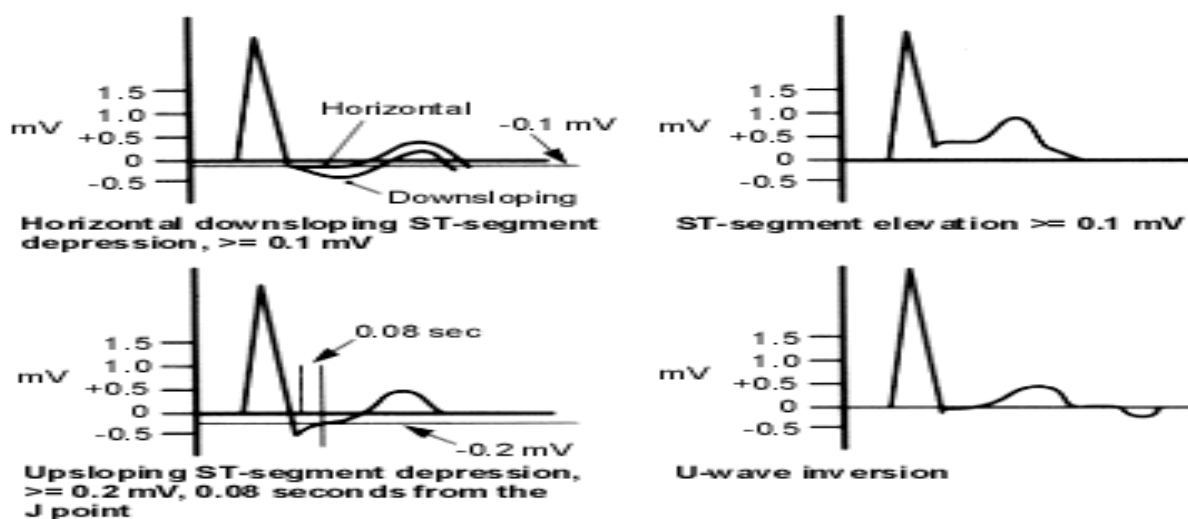
4. Евалуација ефекта лечење/интервенције, само у слушају постојања знакова исхемије.

Тумачење теста:

У сваком тесту се описују следећи параметри: базични ЕКГ, симптоми током теста, разлог прекида теста, вредност ТА, присуство аритмија, промене у ЕКГ запису током теста. Закључак теста може бити следећи: позитиван, негативан, граничан, тест који се не може тумачити. Обавезно је напоменути да ли је достигнут циљ теста као максималан или субмаксималан.

Међу клиничким знацима који индикују позитиван тест су: хипотензија индикована физичким оптерећењем, ангина изазвана оптерећењем, појава трећег и четвртог тона или шума током теста.

Електрокардиографски критеријуми који указују на позитиван тест наведени су на слици 2-1.



Слика 3-1. Електрокардиографски критеријуми за позитиван тест физичким напором

Уз све наведене критеријуме, појава раних вентрикуларних поремећаја (мултифокалне екстраситоле, вентрикуларна тахикардија) на степену оптерећења мањем од 70% максималне срчане фреквенције сугерише постојање позитивног теста.

За правилно тумачење теста је потребно нагласити да је постигнута максимална или субмаксимална срчана фреквенција, односно да ли је тест максимални или субмаксимални. Максимални тест подразумева достизање одговарајућег нивоа оптерећења, задате вредности срчане фреквенције или временског лимита за пацијента. Одређивање задате вредности срчане фреквенције се добија помоћу формуле:

$$\text{Циљана срчана фреквенција} = (220 - \text{године старости пацијента}) \times 0.85$$

Субмаксимални тест је онај код кога није достигнута задата срчана фреквенција. У случају да су узроци субмаксималног теста смањена могућност за физички напор или екстракардијални узроци, користе се друге неинвазивне методе ипитувања индуцибилне исхемије, нпр. ехокардиографија.

Код свих испитаника у нашем истраживању код којих се клиничким прегледом и неинвазивним дијагностичким методама није могла поставити јасна дијагноза стабилне ангине пекторис, урађена је корорнарна ангиографија. Ова метода представља златни стандард у дијагностици исхемијске болести срца.

3.3. Група 3

Особе са нестабилном ангином пекторис (ACS-UA, од енг. Unstable Angina), што је процењено на основу симптома који се јављају у миру, еволутивних електрокардиографских промена (негативни Т таласи, депресија ST сегмента), нивоа кардиоспецифичних ензима у серуму, ехокардиографским и коронарографским испитивањем.

С обзиром да ACS-UA болеснике карактерише појава ангинозног бола независно од напора, састављен је упитник за анкетирање и евиденцију испитаника са суспектном нестабилном ангином пекторис, који је обухватио питања која се односе на околности у

којима се јавља ангинозни бол. Такође је испитано његово трајање, интензитет, као и пратећа симптоматологија (малаксалост, презнојавање, гушење, мучнина, повраћање).

Свим болесницима су урађени електрокардиограм, одговарајуће лабораторијске анализе (ККС, гликемија, липидограм, фибриноген, креатинин киназа, креатинин киназа МБ, тропонин) и ехокардиограм.

Посебна пажња је била усмерена на електрокардиографске промене које подразумевају појаву негативних Т таласа или псеудонормализацију истих, као и појаву ST депресије од најмање 0.5мм у два или више одвода. Електрокардиограм је урађен непосредно након пријема, као и приликом сваке епизоде болова у грудима током периода испитивања.

Кардиоспецифични ензими, креатинин киназа МБ и тропонин, су узимани у интервалима од 6 сати током првог дана, као и приликом сваке епизоде болова у грудима током периода испитивања.

Ехокардиографским испитивањем је праћена кинетика леве коморе, односно постојање сегментних испада, који заједно са смањењем глобалне ејекционе фракције указују на постојање болести.

Методологија ехокардиографског прегледа

Ехокардиографским прегледом се може проценити глобално стање срчаног мишића, смањење или губитак покретљивости срчаног мишића услед исхемије или исхемијског догађаја, постојање срчаних мана и дефеката, присуство туморских и страних маса у срцу, као и стање срчане овојнице (пре свега присуство перикардног излива). Стандардна метода је трансторакални ултразвук, где се визуелизација остварује постављањем ултразвучне сонде на предњи зид грудног коша пацијента. Ултразвучна сонда се поставља у 4 основна положаја: парастернални, апикални, субкостални, субрастернални, тако да се добија више стандардних пресека.

Стандардни пресеци су:

1. Парастернални

- Дуги парастернални, којим се процењује величина аорте, леве преткоморе, леве коморе, дебљина срчаних зидова, глобална и регионална покретљивост

септалног и инферорног зида леве коморе. Такође, doppler ехокардиографијом се могу добити процене компетентности валвула (митралне и аортне).

- Кратки парастернални, којим се добија пресек леве (сви зидови) и десне коморе (предњи зид) и којим се процењује покретљивост њихових зидова. У истом пресеку се процењује покретљивост и компетентност митралних листића. Приликом овог прегледа померањем сонде се визуелизују пулмонална артерија са бифуркацијом, трикуспидна валвула и интератријални септум.

2. Апикални

- 4 шупљине - којим се визуелизују лева и десна комора (септум и латерални зидови), као и лева и десна преткомора. У овом пресеку се процењује покретљивост зидова, као и протоци над митралним и трикуспидним ушћем.
- 5 шупљина - визуелизује се лева комора (излазни тракт) и десна комора, обе преткоморе и митрална и трикуспидна валвула.
- 2 шупљине - визуелизује се лева комора (доњи и предњи зид), као и митрална валвула.
- 3 шупљине - визуелизује се лева комора (задњи зид и предњи септум), лева преткомора, аортна валвула.

3. Субкостални, којим се визуелизују 4 срчане шупљине као и доња шупља вена. Наведени притуп се најчешће користи када визуелизација кроз парастернални и апикални није адекватна.

4. Супрастернални, који се користи за визуелизацију аортног лука.

Напомена: Свим пацијентима у нашем истраживању је ехокардиографско испитивање рађено на апарату "GE VIVID 4".

Сви болесници у нашем истраживању, којима је клиничким прегледом и неинвазивним дијагностичким методама постављена радна дијагноза нестабилне ангине пекторис, су у циљу сигурне дијагностичке потврде и дефинисања даље терапије били упућени на коронарну ангиографију.

3.4. Група 4

Особе са инфарктом миокарда са ST елевацијом (ACS-STEMI, од енг. ST Elevation Myocardial Infarction), што је процењено на основу симптома, еволутивних електрокардиографских промена (елевација ST сегмента), нивоа ензима у серуму (тропонин, СКМВ), ехокардиографијом и коронарографијом.

С обзиром да ACS-STEMI болеснике, односно болеснике са трансмуралним инфарктом карактерише интензиван бол у грудима са продуженим трајањем, коришћен је упитник за евиденцију ових болесника. Наведени упитник је обухватио питања која се односе на интензитет ангинозног бола, његово простирање, трајање и околности у којима престаје. Такође је имао питања о појави пратећих симптомима као што су малаксалост, презнојавање, гушење, мучнина, повраћање.

Свим болесницима су урађени електрокардиограм, одговарајуће лабораторијске анализе (ККС, гликемија, липидограм, фибриноген, креатинин киназа, креатинин киназа МБ, тропонин) и ехокардиограм.

Електрокардиограм је снимљен непосредно након пријема, као и приликом сваке епизоде болова у грудима током периода испитивања. Значајном је сматрана појава елевација ST сегмента од најмање 1мм у два или више одвода.

Кардиоспецифични ензими, креатинин киназа МБ и тропонин, су узимани у интервалима од 6 сати током првог дана, као и приликом сваке епизоде болова у грудима током периода испитивања.

Ехокардиографским испитивањем је праћена кинетика леве коморе, односно постојање сегментних испада, који заједно са смањењем глобалне ејекционе фракције указују на постојање болести.

Болесници код којих је клиничким прегледом и неинвазивним дијагностичким методама постављена дијагноза инфаркта миокарда са ST елевацијом, су упућени у анги-салу где је у циљу дефинитивне дијагностичке потврде и могућег спровођења инвазивне терапије урађена коронарна ангиографија.

Методологија коронарне ангиографије

Коронарна ангиографија или коронарографија (од грч. angeion - суд-крвни суд и graphein - написати или записати) је инвазивна дијагностичка процедура у којој се под

контролом рентгена обавља преглед унутрашњости (лумена) крвних судова срца. Наведена процедура се обавља убризгавањем радио непрозирног хидросолубилног контрастног средства кроз специјално направљене катетере, који се уводе у крвни суд. На тај начин се крвни судови срца трајно снимају (просветљавањем X зрацима), применом рентген технике (флуороскопије). Овако добијени запис крвних судова срца зове се ангиограм.

Индикације

Табела 3-1. Клинички критеријуми за извођење коронарне ангиографије

Категорије	Индикације
I категорија Обољења (стања) код којих је индикована хитна коронарографија	• Акутни инфаркт миокарда • Механичке компликације акутног инфаркта миокарда • Нестабилна ангина пекторис, укључујући постинфарктну ангину, резистентна на максималну медикаментозну терапију, са електрокардиографским променама и/или хемодинамском нестабилношћу
II категорија Обољења (стања) код којих је индикована коронарографија у року од 30 дана	• Стабилна ангина пекторис са позитивним тестом за провоцирање исхемије на ниском нивоу оптерећења • Ангина пекторис код болесника којима је раније урађена перкутана или хируршка реваскуларизација миокарда, са електрокардиографским променама и/или позитивним тестом за провоцирање исхемије на ниском нивоу оптерећења • Симптоматска тешка аортна стеоза • Малигни поремећаји ритма исхемијске етиологије • Сумња на системске емболије кардиогеног порекла, у случајевима када је индиковано оперативно лечење • Тумори срца, уколико је индиковно оперативно лечење, а постоји значајан ризик за постојање удружене коронарне болести

III категорија Обољења (стања) код којих је индикована коронарографија у року од 90 дана	• Стабилна ангина пекторис са позитивним тестом оптерећења на вишем нивоу оптерећења, укључујући и болеснике са прележаним инфарктом миокарда, односно претходним перкутаном или хируршким реваскуларизацијом миокарда • Стечене срчане мане са прогресивним погоршањем функционалног статуса и/или срчане функције, уколико је индиковано оперативно лечење, а постоји значајан ризик за постојање удружене коронарне болести и/или је за постављање коначне индикације за операцију неопходна катетеризација срца • Обољења (стања) код којих је индикована коронарографија у особа које обављају професионалну делатност која може угрозити друге особе
IV категорија Обољења (стања) код којих је индикована коронарографија у року од 12 месеци	• Болесници код којих је индикована коронарографија у склопу преоперативне припреме пре планираног неког другог оперативног захвата • Типична ангина пекторис, али без електрокардиографских промена и без валидног теста за провоцирање исхемије

Поступак

Коронарографија почиње прављењем малог реза на кожи у пределу бутине како би се кроз начињени отвор добио приступ бутној артерији. Кроз тај отвор се у бутну артерију убацује специјална метална флексибилна жица и лаганим померањем гура кроз аорту све до ушћа коронарних артерија. Преко жице се затим навлачи катетер, коме жица служи као водич. Када катетер доспе у аорту, у његов лумен се убризгава контрастно средство, а флуроскопом (рендгеном) прати њено кретање кроз аорту и коронарне артерије. Слика (ангиограм) настала током ангиографије визуелно ће приказати да ли постоји било каква блокада, анеуризма, сужење или нека друга абнормалност у артеријама срца.

У оквиру друге, треће и четврте групе су посебно анализирани болесници код којих се јављају поремећаји срчаног ритма током прва 24 сата. Испитивана је повезаност између

концентрације хистамина у крви болесника и појаве одређених типова срчаних аритмија. С тим у вези, узети су у обзир само новонастали поремећаји срчаног ритма, односно они који се јављају у склопу исхемијске болести. Тако су у свакој од наведених група болесници били подељени у седам подгрупа. Прву подгрупу су представљали испитаници код којих није регистрован ниједан облик поремећаја срчаног ритма. У другој подгрупи (SVES) су се налазили болесници са преткоморским екстрасистолама, преткоморском парасистолијом и пароксизмалном суправентрикулском тахикардијом, док су трећу (AF) чинили они код којих су регистровани атријална фибрилација и атријални флатер. Четврту подгрупу су представљали болесници са синусном брадикардијом, док су се у петој налазили они са сметњама у атриовентрикуларном спровођењу (AV блокови). Шесту и седму подгрупу су чинили болесници код којих се региструју поремећаји у стварању импулса на коморском нивоу. Тако су испитаници са појавом коморских екстрасистола (мономорфних: појединачних, у пару, у низу; полиморфних: куплета, триплета, у низу) или појавом коморске парасистолије били сврстани у шесту групу (VES), док су болесници са појавом вентрикулске тахикардије, вентрикулског флатера или фибрилације били сврстани у седму групу (VF).

Сви поремећаји ритма су документовани електрокардиографским записом.

3.5. Одређивање концентрације хистамина

Из крви пацијената, која је узимана за рутинске анализе, је одређиван још један параметар, а то је концентрација хистамина. Концентрација хистамина у периферној крви пацијената је одређивана из узорак који се прикупљају:

- у току прва 24 сата од акутног догађаја (ACS-UA и ACS-STEMI болесници) и то одмах након њихове медицинске стабилизације, односно, унутар прва 24 сата од њихове хоспитализације у Клиничком центру Крагујевац (SCAD болесници)
- у интервалу од другог до четвртог дана од дана пријема (сви пацијенти)
- у интервалу од петог до осмог дана од дана пријема (сви пацијенти)

У свакој од наведених група код одређеног броја болесника су одређиване концентрације хистамина свакодневно у периоду од 8 дана. Број болесника са стабилном ангином пекторис којима је свакодневно одређивана концентрација хистамина је износио 28, док је свакодневно одређивање концентрације хистамина урађено код 26 болесника са нестабилном ангином пекторис. У групи болесника са инфарктом миокарда број оних којима је свакодневно узимана крв за утврђивање концентрације хистамина је био 27.

У нашем истраживању смо за одређивање концентрације хистамина у периферној крви користити флуориметријску, модификовану методу по Шору (Shore P.A. et al., 1959). Метода је једноставна, осетљива и специфична за хистамин. Обухвата екстракцију хистамина у n-бутанолу из крви која је мешана са перхлорном киселином ("РСА"), враћање хистамина у водени раствор и флуориметријски есеј, односно кондензацију хистамина са о-фталалдехидом ("о-РТ"). Наведени поступци доводе до стварања продукта (флуорофор) са јаком и стабилном флуоресценцом која се може мерити спектрофлуориметром ("Perkin-Elmer LS-5B").

За испитивање концентрације хистамина узимани су узорци (5 ml) пуне венске крви пацијената који се лече од исхемијске болести срца. Узорци су одмах мешани са перхлорном киселином, снажно мућкани и центрифугирани, а добијени супернатант се користио за екстракцију хистамина.

За контролне узорке концентрације хистамина у крви је узимано 5 ml пуне венске крви здраве популације, а за екстракцију хистамина је коришћен претходно наведени потупак.

Материјал

а) Реагенси:

У нашем експерименталном истраживању смо користили следеће реагенси:

1. перхлорна киселина (HClO_4 ili PCA, Uvasol R, Merck, Darmstadt) 0.4N,
2. натријум-хидроксид, NaOH (Merck, Darmstadt), раствори 5N, 1N, 0.1 N, 0.05N,
3. натријум-хлорид, NaCl solid (Alkaloid, Skoplje),
4. n-бутанол (Riedel de Haen, Seelze), 100%-тни раствор,
5. n-хептан (Merck, Darmstadt), 99%-тни раствор,
6. сумпорна киселина, H_2SO_4 (Merck, Darmstadt) раствори: 2N, 0.1N и 0.05N,

7. хистамин-хидрохлорид (Sigma Chemical Company, U.S.A.) који је коришћен за прављење Stock раствора у 0.05N раствору H_2SO_4 , Solutio A, Solutio B и одговарајући стандардни раствори,

8. о-фталдехид (Merck, Darmstadt) који је растваран у концентрацији 10 mg/ml (1%) у апсолутном метанолу.

б) Лабораторијски прибор:

Поред уобичајеног лабораторијског прибора потребни су и:

- за ЕКСТРАКЦИЈУ ХИСТАМИНА
 1. пипетори за дозирање органских растварача (п-бутанола и п-хептана) у чијем се недостатку могу користити пипете од 10 ml са пропипетама (гумицама)
 2. Pastuer-ова пипета и водена пумпа за раздвајање и аспирацију течних фаза
- за ФЛУОРОМЕТРИЈСКИ ЕСЕЈ (fluorometric assay) ХИСТАМИНА СА О-РТ-ом у метанолу и ФЛУОРОМЕТРИЈСКО МЕРЕЊЕ (fluorometric measurement)
 1. посебне бочице за растворе хистамин-дихидрохлорида (Stock Solutio A, Stock Solutio B и стандардне растворе хистамина)
 2. посебна тамна бочица за чување О-РТ-а
 3. посебна тамна бочица за растварање О-РТ-а у метанолу са добрим запушачем
 4. мале кивете (cuvette) за флуорометрију (промера 1 cm) са сталком
 5. микропипете од 1.5, 10, 15, 100, 200 μl и варијабилног волумена (20-200 μl и 200-1000 μl) са одговарајућим наставцима за микропипете
 6. штоперица

Процедура

Поступак се састоји из три фазе:

1. фаза: припрема крви и екстракција хистамина
2. фаза: флуорометријски есеј (fluorometric assay) хистамина са О-РТ-ом
3. фаза: флуорометријско мерење (fluorometric measurement)

Екстракција хистамина

Узорак крви из кубиталне вене (волумен узорка 5 ml) се иницијално добро промеша (10 до 20 пута) или вортексује у трајању од 5 минута са 4.5 ml 0.4N перхлорном киселином, након чега следи центрифугирање на 3000 обртаја/мин. у трајању од 5 минута (Напомена: пре центрифугирања се садржај може чувати на температури од -20 до -10 степени по Целзијусовој скали у дужем временском периоду). Наведеним поступком је извршена припрема узорка за екстракцију хистамина која је текла следећим редоследом:

а) у 2 ml супернатанта (добијен након центрифугирања) + 0.75 g NaCl solid-а се додаје 0.25 ml 5N NaOH + 5 ml n-бутанол, добро се промућка, затим вортексује у трајању од 5 минута, након чега се приступа центрифугирању на 4000 обртаја/мин. током 5 минута. Након центрифугирања су формиране две течне фазе у кивети, горња и доња.

б) одбацује се доња (водена фаза) помоћу Pastuer-ове пипете и у преосталу горњу фазу (која је сада доспела на дно кивете) се додаје 2.5 ml 0.1N NaOH + сатурисани NaCl solid. Садржај кивете се вортексује у трајању од 5 минута, а затим центрифугира на 3000 обртаја/мин. током 5 минута. Након центрифугирања су формиране две течне фазе у кивети, горња и доња.

в) у 2 ml горње (бутанолске фазе) се додаје 1.25 ml 0.1 N H₂SO₄ + 3.75 ml n-хептана. Садржај се вортексује 1 минут, а затим центрифугира на 3000 обртаја/мин. током 5 минута.

г) аспирира се горња фаза помоћу водене пумпе или Pastuer-ове пипете, а преостала доња фаза (приближно 1 ml) се користи за флуориметријско одређивање хистамина тј. есеј са ортофталдиалдехидом (o-PT). Тачније, остаје 0.8 ml, од чега се као волумен екстракта (vol.ext.) 0.4 ml користи за пробу (П), а других 0.4 ml за бланк (Б).

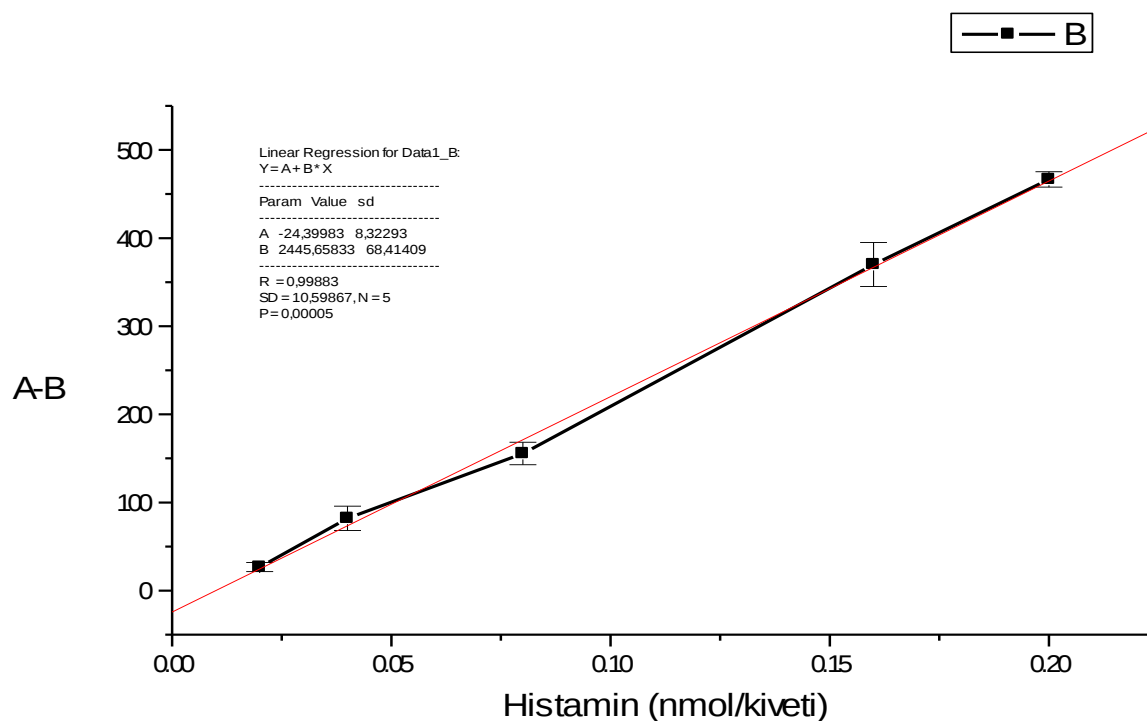
Напомена: аспирација се може извршити и након 24h, али се тада кивете са узорцима (добро затворене запушачима) морају чувати на температури + 4 степена по Целзијусовој скали. Уколико се узорци морају чувати дуже, остављају се на температури -20 до -10 степени по Целзијусовој скали.

Флуориметријски есеј хистамина

Есеј се изводи у малим киветама и то са две групе кивета: пробом (П) и бланком (Б). За референтну вредност се узима дејонизована вода која такође има своју пробу и бланк. Стандардни раствори хистамина, такође, имају своју пробу и бланк. У току извођења есеја у прве четири кивете се ставља по 0.4 ml дејонизоване воде у пробне стандардне и бланк стандардне кивете по 0.4 ml стандардног раствора хистамина у растућим концентрацијама, док се у остале кивете ставља по 0.4 ml садржаја који су добијени екстракцијом хистамина. Затим се у све кивете додаје по 0.2 ml 0.5N NaOH. Поступак се наставља стављањем 50 μ l о-РТ претходно раствореног у метанолу (концентрација 10mg/ml, 1%) у пробни (П) низ кивета. У исти низ кивета се у року од 4 минута додаје 0.1 ml 2 N H₂SO₄. Овим поступком се снижава рН вредност медијума и прекида реакција везивања хистамина са о-РТ-ом. За разлику од пробног низа у бланк (Б) низ кивета се прво додаје 0.1 ml 2 N H₂SO₄, па тек након тога 50 μ l 1% раствора о-РТ-а у метанолу.

Флуориметријско мерење

Флуориметријско мерење кондензованог производа хистамина са о-РТ-ом се врши на спектрофотометру "Perkin-Elmer LS-5B". Таласна дужина емисионе светлости износи 360 nm, док је таласна дужина ексцитационе светлости 450 nm (A 360/450). Након што су измерене, вредности за све кивете приступа се израчунавању. Израчунава се разлика (П-Б) између пробе (П) и бланка (Б) за све кивете појединачно и означава се са ΔA . На основу две ΔA вредности за кивете са дејонизованом водом добија се њихова средња вредност $\underline{B}$. Све вредности ΔA , добијене за стандарде и узорке хистамина, се умањују за вредност $\underline{B}$ ($\Delta A - \underline{B}$). Добијене вредности $\Delta A - \underline{B}$ за стандарде хистамина се деле са вредностима nmol/кив за сваки стандардни раствор хистамина појединачно. На тај начин се добијају вредности означене са ф. Уношењем вредности nmol/кив на x осу координатног система, а на y осу вредности $\Delta A - \underline{B}$ конструише се стандардна крива за хистамин (графикон 3-1).



Графикон 3-1. Стандарна крива за хистамин

На основу стандардне криве и формуле $\Sigma \phi/n = \Phi$ (н је број стандардних раствора хистамина) израчунава се фактор флуоросценције (Φ). Након тога се вредности Φ уносе у формулу за израчунавање концентрације хистамина у крви:

$$\text{концентрација хистамина у кивети} = [(\Delta A - \underline{B}) / \Phi] / \text{волумен екстракта}$$

$$\text{конц. хистамина у узорку} = (\text{конц. хистамина у кивети} / \text{волумен узорка}) \times k$$

Напомена: k је корекциони фактор за волумен. У нашој процедури корекциони фактор за волумен био је 4, јер смо два пута смањивали волумен узорка за половину (2×2)

Одређивање креатинин киназе - МБ (СКМВ)

За квантитативно одређивање изоензима креатин киназе-МВ (СКМВ) у серуму је коришћен ензимски имуноинхибициони тест на Olympus анализаторима.

Креатин киназа катализује реакцију између креатин фосфата и ADP-а, при чему се стварају креатинин и АТР. Створени АТР, у присуству глукозе и хексокиназе производи ADP и Глукоза-6-фосфат. Створени глукоза-6-фосфат у присуству глукоза-6 фосфат дехидрогеназе, реагује са NADP формирајући 6-фосфоглуконат и NADPH. Присуство мишићних антитела која инхибишу активност СК-ММ у овој мешавини, дозвољава одређивање резидуалне активности СК-В (СК-МВ и СК-ВВ). Активност СК-МВ-а се добија множењем активности СК-В са два. Мерењем варијације апсорбанце изазване трансформацијом NADP у NADPH у временском интервалу на 340 nm, могуће је израчунати резидуалну активност у испитиваном узорку.

Напомена: Узорци крви се узимају у епруветама које садрже Na₂-EDTA.

Одређивање серумског тропонина (сТnI)

Узорци крви се узимају у епруветама које садрже Na₂-EDTA (1.5 mg/ml). По узимању узорака, они се одлажу у посуду са леденом водом, а затим центрифугирају на 4000 обртаја (г.р.м) на 4°C током 15 минута. ВИДАС ултра есеј за одређивање кардијалног Тропонина И је лабораторијска анализа уз помоћ које се дијагностикује акутни инфаркт миокарда. Принцип рад есеја кобинује једностепени имуноесеј сендвич метод са коначном флуоресцентном детекцијом (ЕЛФА). Узорак се пребацује у епрувету која садржи анти-кардијална тропонинска антитела (мишји моноклонски имуноглобулини) обележена са алкалном фосфатазом (конјугат). Конјуговани ензим катализује хидролизу супстрата у продукар, чија се флуоресценција одређује на 450 nm. На крају, резултате аутоматски израчунава инструмент уз помоћ 2 калибрационе криве које су у меморији апарата.

#####

Резултати овог истраживања су изражени као вредност $\pm$ стандардна грешка (SE). Добијени подаци су статистички обрађени у SPSS програму верзија 13. Представљени су табеларно и графиконима, а значајност је тестирана анализом варијансе (ANOVA), студентовим t тестом, Манвитнијевим тестом (Mann-Whitney U test) и Спирмановим коефицијентом корелације. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 ХИСТАМИН И ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ СРЦА

Нашим истраживањем су уз здраве испитанике, као што је наведено у делу Материјал и методе, били обухваћени и пацијенти који болују од различитих облика исхемијске болести срца (SCAD, ACS-UA и ACS-STEMI болесници).

Класични фактори ризика који предиспонирају настанак атеросклерозе, а самим тим и исхемијску болест срца, су испитани у наведеним групама.

Табела 4-1. Класични фактори ризика за настанак атеросклерозе

	Контрола	SCAD	ACS-UA	ACS-STEMI
старост (године)	54±20	56±18	56±20	58±18
мушки пол %	56	58	60	60
хипертензија %	20	78	77	74
diabetes mellitus %	10	42	23	21
дуван %	62	63	65	59
наслеђе %	31	47	55	58
хиперлипидемија %	30	84	77	82

Као што се из табеле 4-1. може видети, испитиване групе се нису разликовале у односу на пол, године старости и заступљеност пушача. Хипертензија, дијабетес, наслеђе и хиперлипидемија су се 1.5 до 3 пута чешће јављали код исхемијских болесника у односу на контролну групу. У исхемијској болести, број дијабетичара у групи са стабилном ангином пекторис (SCAD) је био двоструко већи него у групи болесника са акутним коронарним синдромом (ACS-UA и ACS-STEMI). Међутим, наслеђе је као ризико-фактор за више од 15% било заступљеније код ACS-UA и ACS-STEMI у поређењу са SCAD болесницима.

Употреба лекова, како се могло и очекивати, разликовала у појединим групама. У групи пацијената са стабилним обликом исхемијске болести је употреба бета блокатора била највећа (80%), док је у контролној групи била најмања (10%). Наведене лекове је у својој терапији имало 60% болесника са нестабилном ангином пекторис (ACS-UA) и 25%

болесника са инфарктом миокарда (ACS-STEMI). Блокаторе калцијумских канала су у својој терапији најчешће имали SCAD и ACS-UA болесници (40%), док је коришћење ових лекова било знатно мање у групи болесника са инфарктом миокарда (25%). Само 5% испитаника у контролној групи је употребљавало наведене лекове. ACE инхибиторе су готово подједнако користили сви пацијенти са исхемиском болешћу (50%), али је њихова употреба у контролној групи испитаника била знатно мања (10%). Ниједан контролни испитаник није у својој терапији имао органске нитрате, док су наведени лекови у великом проценту (80%) били заступљени код свих исхемијских болесника. Антитромбоцитне лекове, као Clopidogrel, су у својој терапији имали само болесни са акутним коронарним синдромом. Фибринолитици су коришћени само у групи пацијената са инфарктом миокарда. Сви исхемијски болесници су у својој терапији имали ацетил-салицилну киселину, док је наведени лек користило 40% испитаника у контролној групи. Ниједан испитаник, било да је реч о контролној групи или исхемијским болесницима, није у својој терапији имао блокаторе хистаминских рецептора.

Веома је важно напоменути да без обзира на различиту терапију која је ординирана пацијенатима у оквиру исте групе, није забележена статистички значајна разлика у концентрацији хистамина у њиховој крви ($p > 0.05$).

4.1.1. Концентрација хистамина у испитиваним групама

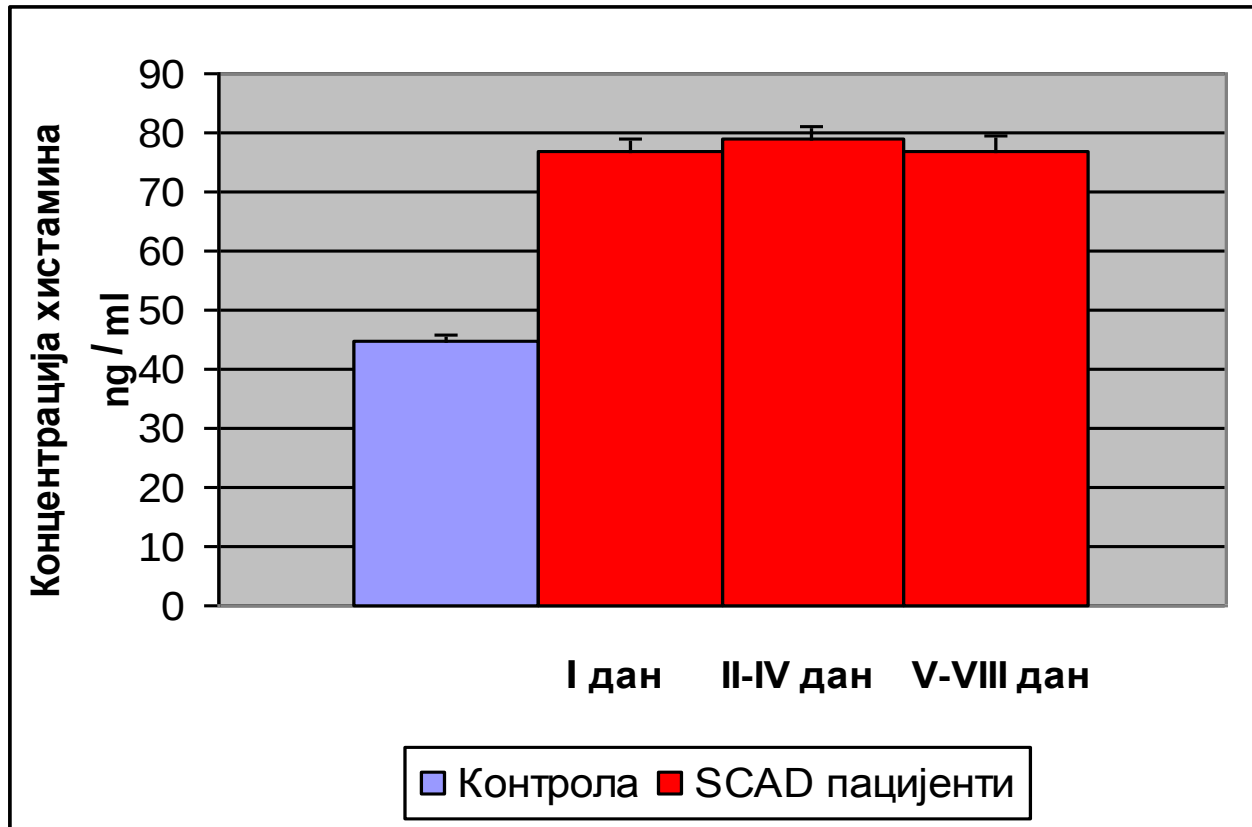
4.1.1.1. Група 1. - контроле

Број испитаника у контролној групи је износио 32, а измерена вредност концентрације хистамина у периферној крви $44.87 \pm 1.09 \text{ ng ml}^{-1}$.

4.1.1.2. Група 2. - стабилна ангина пекторис (SCAD) (током прва 24h, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана)

Код свих болесника ове групе ($n=39$), у сва три наведена периода, је забележено статистички значајно повећање нивоа хистамина у периферној крви у односу на контролне испитанике ($p < 0.01$). Највеће вредности су забележене током другог испитиваног периода (од 2. до 4. дана) и износиле су $78.98 \pm 1.84 \text{ ng ml}^{-1}$, док су вредности

за први и трећи испитивани период биле готово идентичне 76.92 ± 2.02 и $76.88 \pm 2.35 \text{ ng ml}^{-1}$ (граф. 4-1).



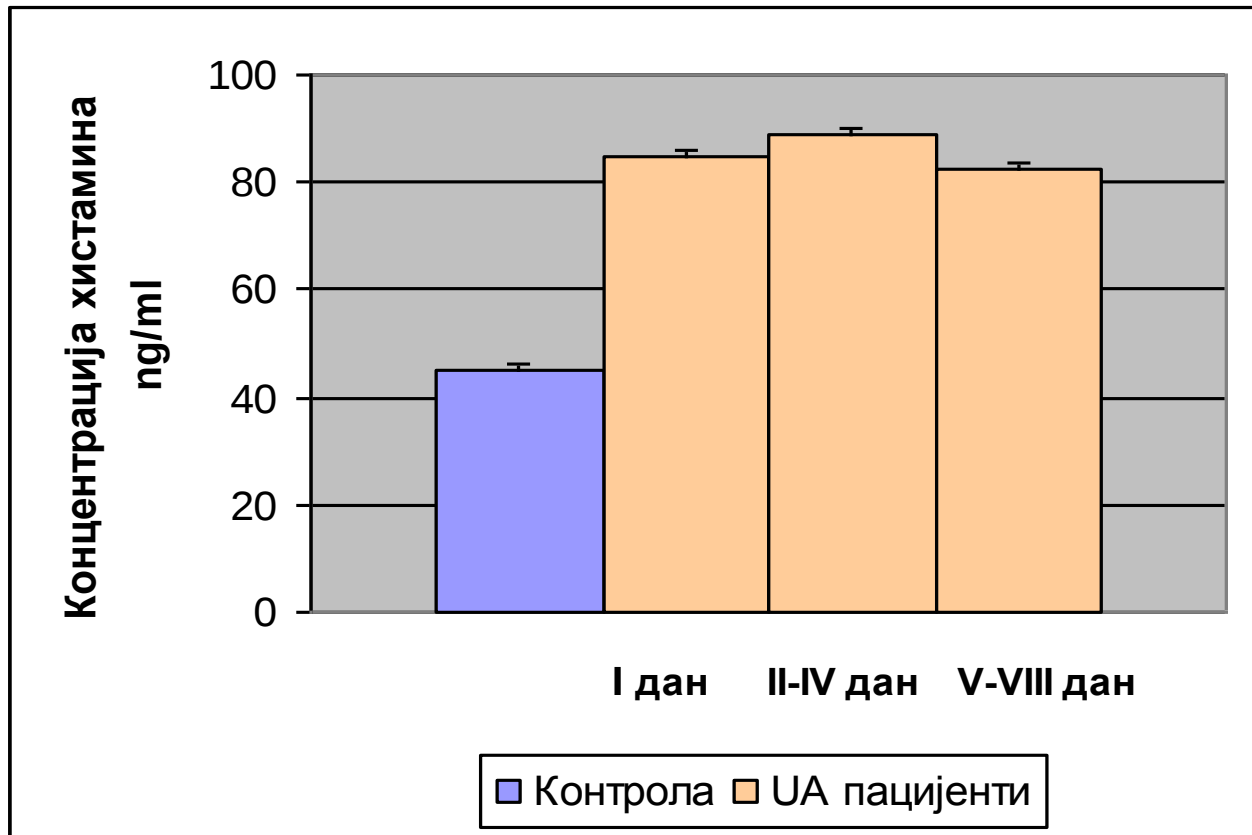
Графикон 4-1. Концентрације хистамина у крви болесника са стабилниом ангином пекторис у функцији времена (током прва 24h, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана), компаративно са контролном вредношћу.

Дакле, уколико посматрамо сва три наведена периода, примећујемо да се концентрација хистамина код SCAD болесника кретала у интервалу од 70 до 80 ng ml^{-1} , као и да није било статистички значајне разлике за вредност хистамина у односу на време узимања крви. Ова вредност концентрације хистамина је била у просеку за 30 ng ml^{-1} већа од вредности забележене у контролној групи.

4.1.1.3. Група 3. - нестабилна ангина пекторис (ACS-UA) (током прва 24h, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана)

Код свих болесника са нестабилном ангином пекторис ($n=39$), у сва три наведена периода, је забележено статистички значајно повећање концентрације хистамина у

периферној крви у односу на контролне испитанике ($p < 0.01$). Ове вредности су у просеку биле два пута веће од забележених вредности у контролној групи (граф. 4-2).

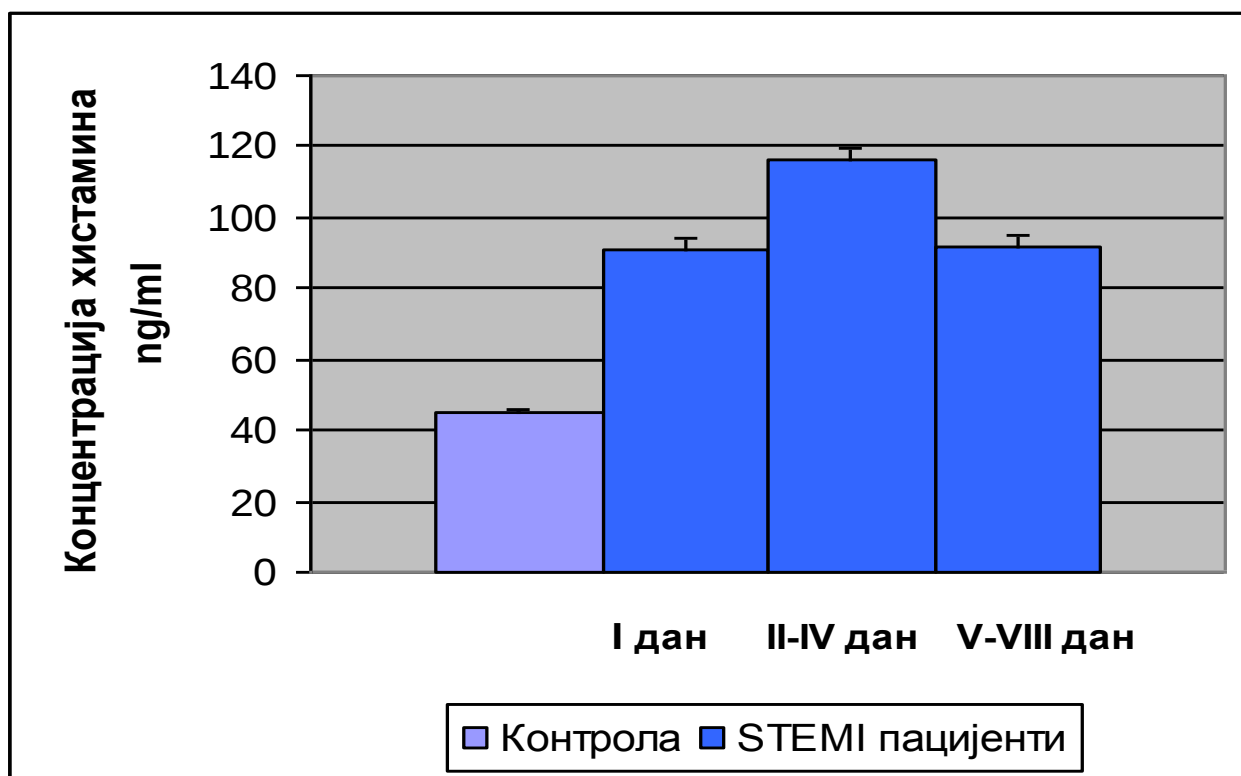


Графикон 4-2. Концентрације хистамина у крви пацијената са нестабилниом ангином пекторис (ACS-UA пацијенти) у функцији времена (током прва 24h, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана), компаративно са контролном вредношћу

Из графикона 4-2. се може видети да су се концентрације хистамина код болесника са нестабилном ангином пекторис кретале у интервалу од 80 до 90 ng ml^{-1} . Највеће вредности су забележене током другог испитиваног периода ($89 \pm 1.1 \text{ ng ml}^{-1}$) и биле су статистички значајно веће у односу на вредности хистамина измерене у осталим испитиваним периодима ($p < 0.01$). Упоређујући први и трећи испитивани период, ниво хистамина за првих 24h је износио $84.8 \pm 1.2 \text{ ng ml}^{-1}$, и није био статистички значајно различит у односу на ниво који је забележен у последњем испитиваном периоду ($82.3 \pm 1.3 \text{ ng ml}^{-1}$).

4.1.1.4. Група 4. – инфаркт миокарда (ACS-STEMI) (током прва 24h, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана)

Сви болесници са инфарктом миокарда, који су били обухваћени нашим истраживањем ($n=39$), су у сва три испитивана периода показали статистички значајно повећање концентрације хистамина у пуној крви у односу на контролну групу ($p<0.01$). Највиши ниво хистамина ($116.75\pm 3.1 \text{ ng ml}^{-1}$), готово троструко већи у односу на контролне вредности, је забележен у узорцима крви који су узимани у другом испитиваном периоду (од 2. до 4. дана). Ове вредности су се статистички значајно разликовале од вредности концентрације хистамина за друга два испитивана периода ($p<0.01$).



Графикон 4-3. Концентрације хистамина у крви пацијената са инфарктом миокарда (ACS- STEMI пацијенти) у функцији времена (током прва 24h, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана), компаративно са контролном вредношћу.

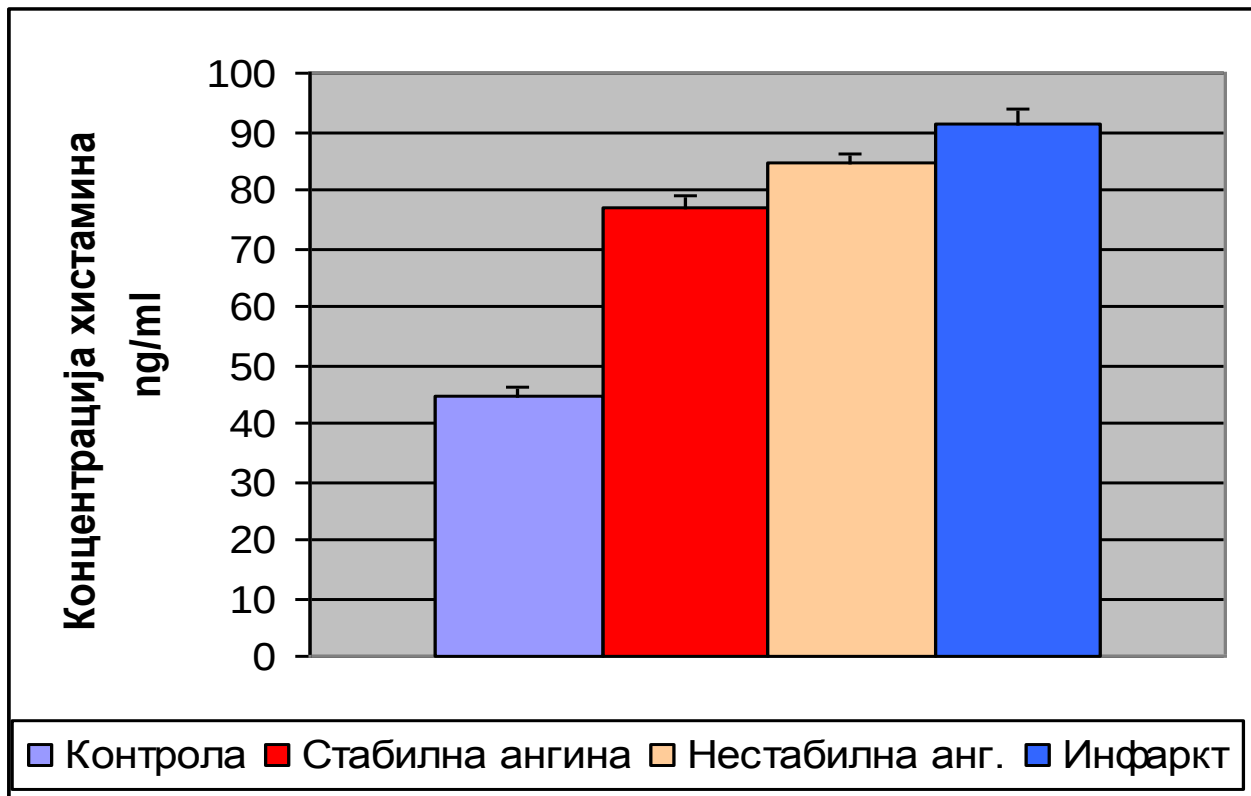
Из графикана 4-3. се може видети да концентрација хистамина код ACS-STEMI пацијената ни у једном испитиваном периоду не пада испод вредности од 90 ng ml^{-1} . Ниво хистамина измерен током прва 24h је износио $91.54\pm 2.64 \text{ ng ml}^{-1}$ и није био статистички

значајно различит у односу на ниво забележен у последњем испитиваном периоду ($92.16 \pm 2.67 \text{ ng ml}^{-1}$).

4.1.2. Концентрација хистамина у три испитивана периода

4.1.2.1. Концентрација хистамина током прва 24h

На графикону 4-4. су приказане вредности концентрације хистамина за контролне испитанике и све исхемијске болеснике које су добијене из узорака периферне крви за први испитивани период. Највећа вредност је забележена код ACS-STEMI болесника и износила је $91.54 \pm 2.64 \text{ ng ml}^{-1}$. Ова вредност се статистички значајно разликовала ($p < 0.05$) од вредности хистамина $84.8 \pm 1.2 \text{ ng ml}^{-1}$, измерене код ACS-UA болесника. Такође, концентрације хистамина код инфарктних болесника су биле статистички значајно веће од концентрација измерених код болесника са стабилном ангином и у групи контролних испитаника за наведени период ($p < 0.01$).



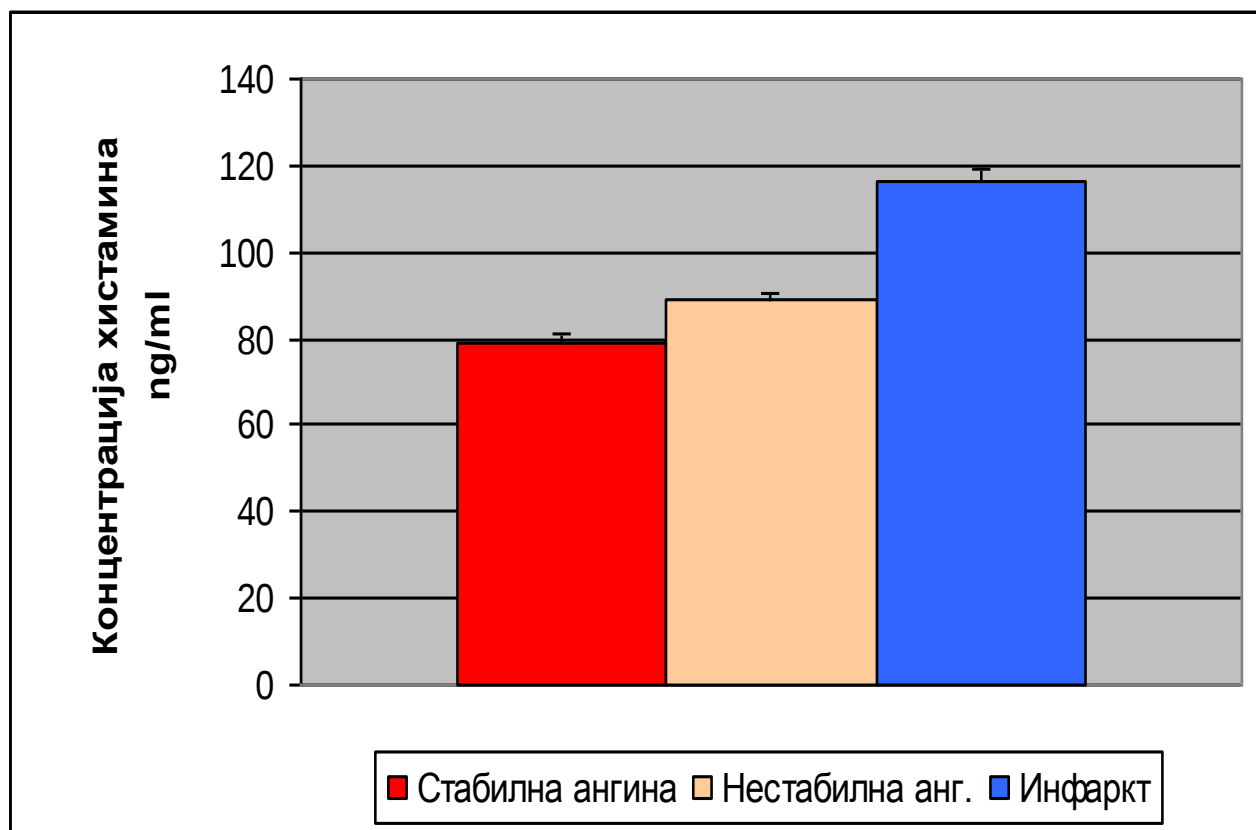
Графикон 4-4. Концентрације хистамина у крви пацијената са стабилниом ангином пекторис (SCAD болесници), нестабилниом ангином пекторис (ACS-UA болесници) и инфарктом миокарда (ACS-STEMI болесници) током прва 24h, компаративно са контролном вредношћу

Вредност концентрације хистамина за SCAD болеснике се током првих 24h кретала у интервалу $76.92 \pm 2.02 \text{ ng ml}^{-1}$. Ова вредност је била статистички значајно мања од вредности хистамина измерених код ACS-UA болесника ($p < 0.01$) и значајно већа у односу на контролну групу ($p < 0.01$).

Из графикана 4. се, такође, може видети да је измерена концентрација хистамина у контролној групи (44.87 ± 1.09) била и до два пута нижа у односу на концентрације измерене код исхемијских болесника за први испитивани период.

4.1.2.2. Концентрација хистамина од 2. до 4. дана

Највеће концентрације хистамина у другом испитиваном периоду су, као и у првом (графикон 4-4.), забележене код ACS-STEMI болесника (графикон 4-5.). Ове вредности су се кретале у интервалу од $116.75 \pm 3.1 \text{ ng ml}^{-1}$ и биле су статистички значајно веће ($p < 0.01$) од вредности измерених за ACS-UA и SCAD болеснике.

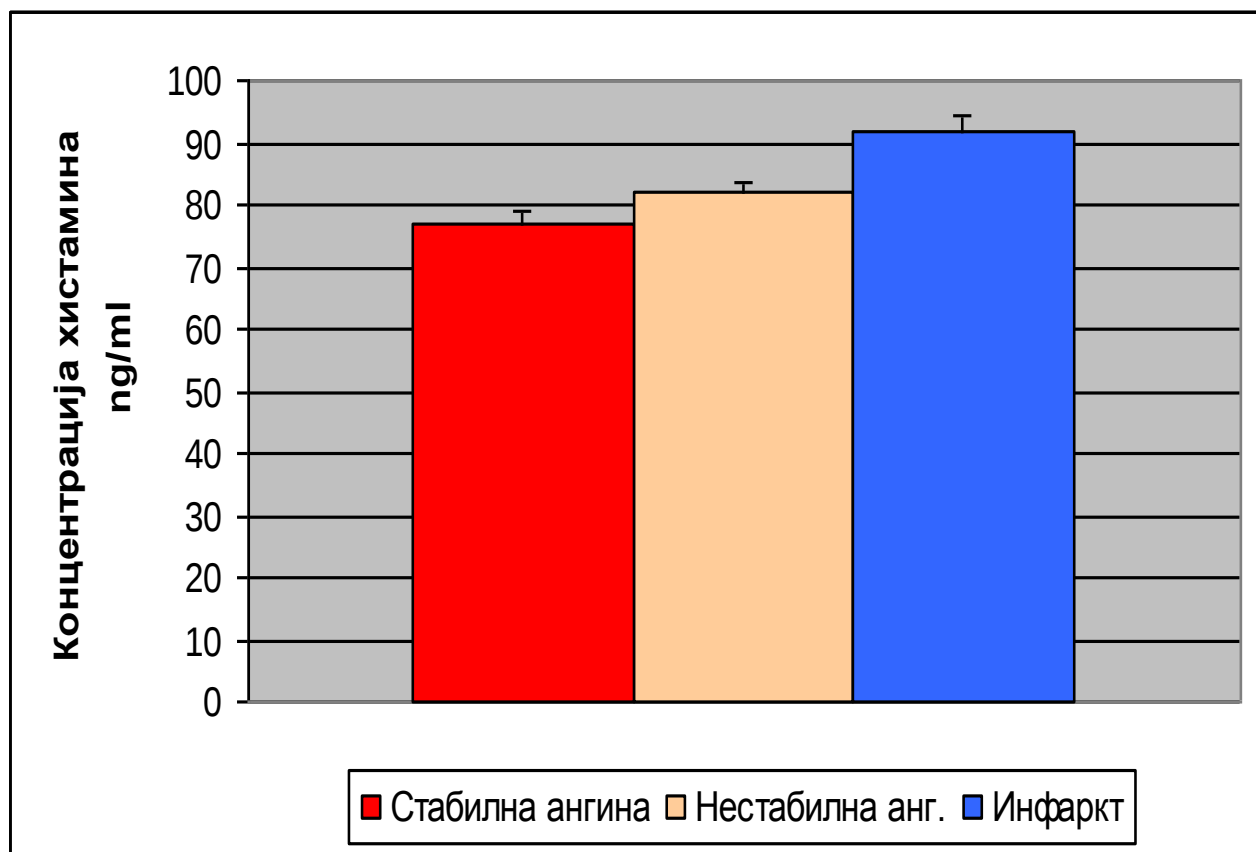


Графикон 4-5. Концентрације хистамина у крви пацијената са стабилниом ангином пекторис (SCAD болесници), нестабилниом ангином пекторис (ACS-UA болесници) и инфарктом миокарда (ACS-STEMI болесници) у периоду од 2. до 4. дана

Као што се из графика 4-5. може видети, концентрација хистамина је код болесника са нестабилном ангином пекторис у другом испитиваном периоду износила $89 \pm 1.1 \text{ ng ml}^{-1}$. Наведена вредност је била статистички значајно већа ($p < 0.01$) од вредности концентрације хистамина у групи пацијената са стабилном ангином пекторис ($78.98 \pm 1.84 \text{ ng ml}^{-1}$).

4.1.2.3. Концентрација хистамина од 5. до 8. дана

Концентрације хистамина су и у трећем испитиваном периоду (граф. 4-6) биле највеће код болесника са инфарктом миокарда. Ове вредност су се кретале у интервалу $92.16 \pm 2.67 \text{ ng ml}^{-1}$ и биле су статистички значајно веће од вредности хистамина измерених код ACS-UA и SCAD болесника ($p < 0.01$).



Графикон 4-6. Концентрације хистамина у крви пацијената са стабилниом ангином пекторис (SCAD болесници), нестабилниом ангином пекторис (ACS-UA болесници) и инфарктом микарда (ACS- STEMI болесници) у периоду од 5. до 8. дана

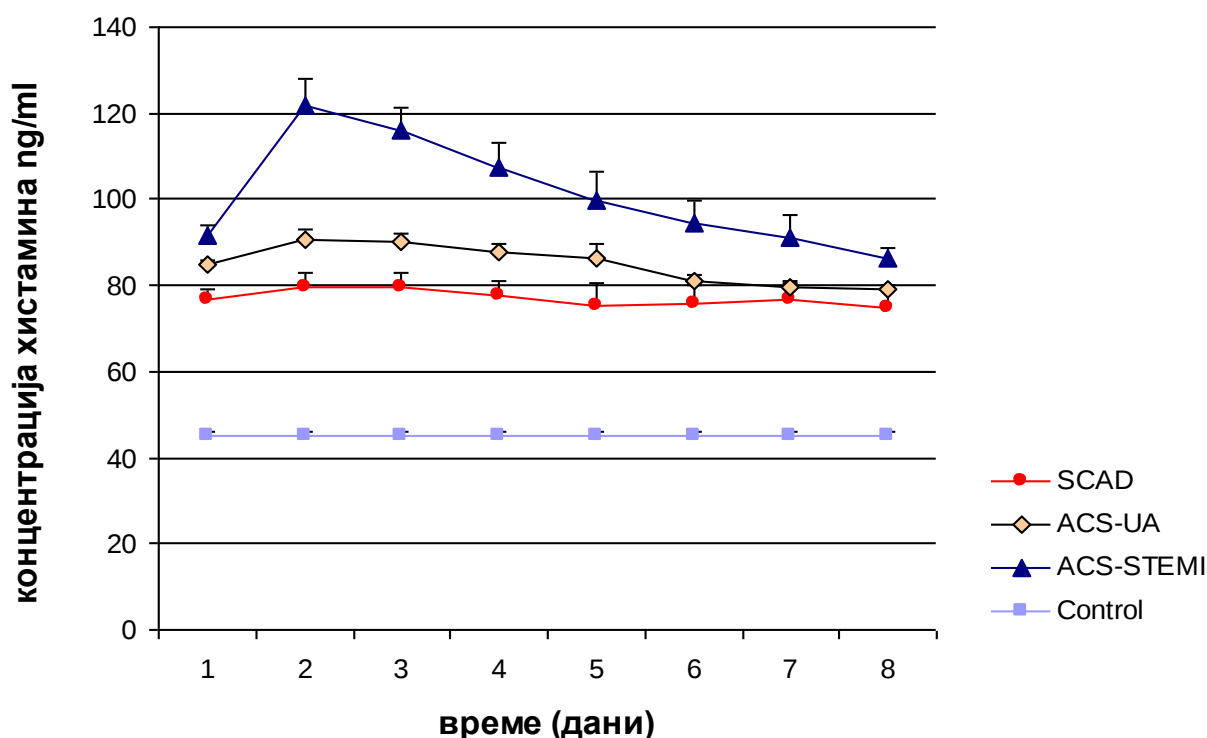
Измерене вредности концентрације хистамина код болесника са нестабилном ангином ($82.3 \pm 1.3 \text{ ng ml}^{-1}$) су биле веће у односу на вредности измерене код болесника са стабилном ангином пекторис ($76.88 \pm 2.35 \text{ ng ml}^{-1}$). Ипак, за разлику од претходна два испитивана периода (графикони 4-4 и 4-5), у периоду од 5. до 8. дана није добијена статистички значајна разлика у концентрацијама хистамина између наведене две групе пацијената (графикон 4-6).

4.1.3. Концентрација хистамина у функцији времена (испитиване групе, свакодневно, током осам дана)

Од укупног броја ACS-STEMI болесника који су били обухваћени нашим истраживањем ($n=39$) код 27 је свакодневно одређивана концентрација хистамина. Из графикана 4-7 се јасно уочава пик у нивоу хистамина ($121.7 \pm 6.34 \text{ ng ml}^{-1}$) измерен током другог дана, након чега долази до сукцесивног смањења концентрације хистамина код ових болесника до краја испитиваног периода. Измерена вредност концентрације хистамина првог дана ($91.54 \pm 2.64 \text{ ng ml}^{-1}$) је била статистички значајно мања ($p < 0.01$) од вредности хистамина мерених за други ($121.7 \pm 6.34 \text{ ng ml}^{-1}$), трећи ($116.2 \pm 5.1 \text{ ng ml}^{-1}$) и четврти ($107.4 \pm 5.7 \text{ ng ml}^{-1}$) дан, али се није разликовала од вредности добијених за последња четири дана испитиваног периода. Све измерене вредности концентрације хистамина код ACS-STEMI болесника (појединачно, по данима) су током осмодневног праћења биле статистички значајно веће ($p < 0.01$) у односу на оне измерене код ACS-UA и SCAD болесника (граф. 4-7).

Од укупног броја ACS-UA болесника, који су били обухваћени нашим истраживањем ($n=39$) код 26 је свакодневно одређивана концентрација хистамина. Код њих је, као и код ACS-STEMI болесника, највећа вредност концентрације хистамина измерена током другог дана ($90.85 \pm 2.4 \text{ ng ml}^{-1}$). Након ове вредности се концентрација хистамина у крви болесника постепено смањује до последњег, осмог, дана испитиваног периода (граф. 4-7). Ниво хистамина измерен током првог дана ($84.8 \pm 1.2 \text{ ng ml}^{-1}$) је био статистички значајно мањи ($p < 0.05$) у односу на вредности које су измерене током другог ($90.85 \pm 2.4 \text{ ng ml}^{-1}$), трећег ($90.2 \pm 1.74 \text{ ng ml}^{-1}$) и четвртог ($87.6 \pm 1.99 \text{ ng ml}^{-1}$) дана. Вредности концентрације хистамина за први, пети, шести, седми и осми дан нису биле

статистички значајно различите. Упоређујући по данима ACS- UA и SCAD болеснике, концентрација хистамина је током првих пет дана испитиваног периода била статистички значајно већа ($p<0.01, p<0.05$) код болесника са нестабилном ангином пекторис. Међутим, шестог, седмог и осмог дана није било разлике у вредностима хистамина код ове две групе пацијената (граф.4-7).



Графикон 4-7. Концентрације хистамина у крви пацијената са исхемијском болешћу срца (SCAD, ACS-UA и ACS-STEMI болесници), по данима, током осмодневног периода испитивања.

Од укупног броја SCAD болесника који су били обухваћени нашим истраживањем ($n=39$), код 28 је свакодневно одређивана концентрација хистамина. Током осмодневног праћења није забележена разлика у нивоу хистамина код ових пацијената. Највећа вредност $79.7 \pm 3.1 \text{ ng ml}^{-1}$ је измерена трећег, док је најмања, измерена последњег дана, износила $74.8 \pm 4.1 \text{ ng ml}^{-1}$ (граф.4-7.).

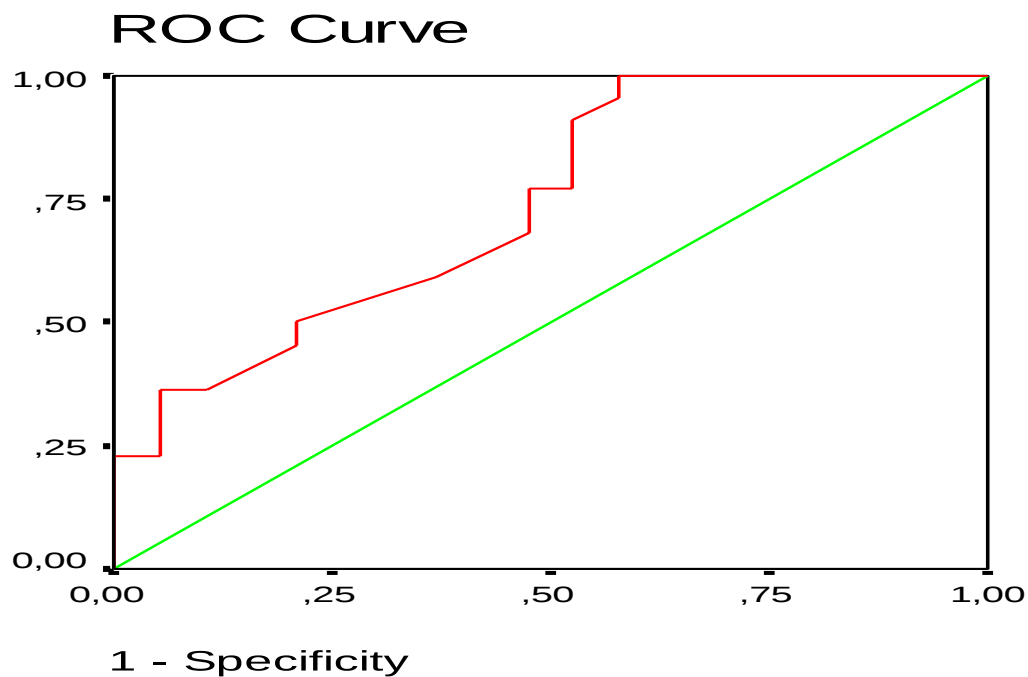
4.1.4. Концентрација хистамина и ангина пекторис **Однос концентрације хистамина током прва 24h између** **ACS-UA и SCAD болесника**

У табели 4-2. су приказане вредности концентрације хистамина за први испитивани период (24h) свих ACS-UA (n=39) и SCAD (n=39) болесника који су били обухваћени нашим истраживањем. Како је и раније наведено (види графикон 4-4), код болесника са нестабилном ангином се ниво хистамина кретао у интервалу $84.82 \pm 1.22 \text{ ng ml}^{-1}$ и био је статистички значајно различит ($p < 0.01$) од нивоа хистамина који је забележен код болесника са стабилном ангином пекторис ($76.92 \pm 2.02 \text{ ng ml}^{-1}$).

Табела 4-2. Концентрације хистамина у крви пацијената са стабилним (SCAD болесници) и нестабилним ангином пекторис (ACS-UA болесници) током прва 24h

облик исхемијске болести	N	средња вредност концентрације хистамина	SD	SE
SCAD	39	76,92	8,82	2,02
ACS-UA	39	84,82	5,73	1,22

Анализом релативних промена у нивоу хистамина ACS-UA и SCAD болесника, методом ROC (од енг. receiver-operating characteristic) криве (графикон 4-8), се показује да концентрација хистамина може да буде добар маркер за прелазак стабилног у нестабилни облик ангине пекторис (AUROC (од енг. area under the ROC curve) = 0.74, $p < 0.01$).



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 4-8. ROC крива за хистамин и нестабилни облик исхемијске болести.

Из табеле 4-3. се може видети да је хистамин, при оптималном пресеку ("cut-off") од $80,650 \text{ ng ml}^{-1}$, високо сензитиван (77%) и специфичан (53%) маркер који указује на прелазак стабилног у нестабилни облик исхемијске болести.

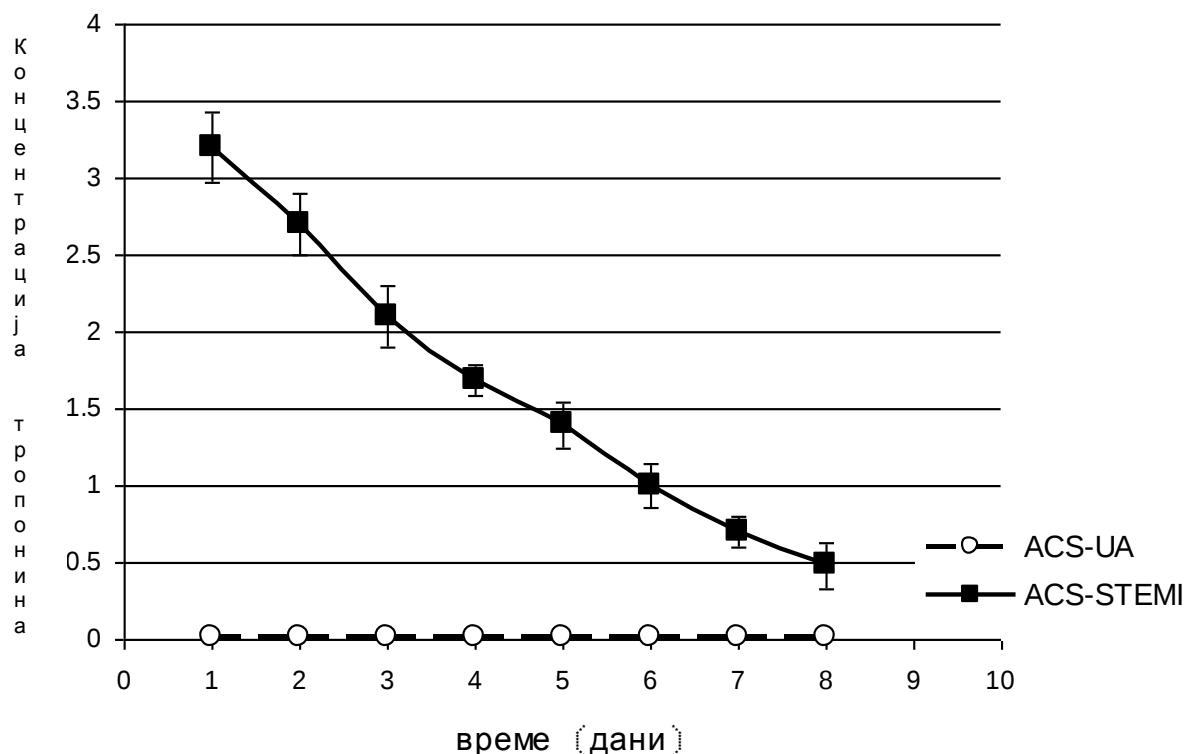
Табела 4-3. Оптималан пресек концентрације хистамина код ACS-UA и SCAD болесника

Оптимални пресек ("cut-off") за хистамин (ng/ml)	сензитивност(%)	специфичност (%)
77,600	86,4	47,4
78,150	81,8	47,4
79,400	77,3	47,4
80,650	77,3	52,6
81,650	72,7	52,6
82,300	68,2	52,6
82,850	59,1	63,2

4.1.5. Вредности кардиоспецифичних ензима у нестабилној ангини пекторис и инфаркту миокарда

4.1.5.1. Тропонин и нестабилна исхемијска болест

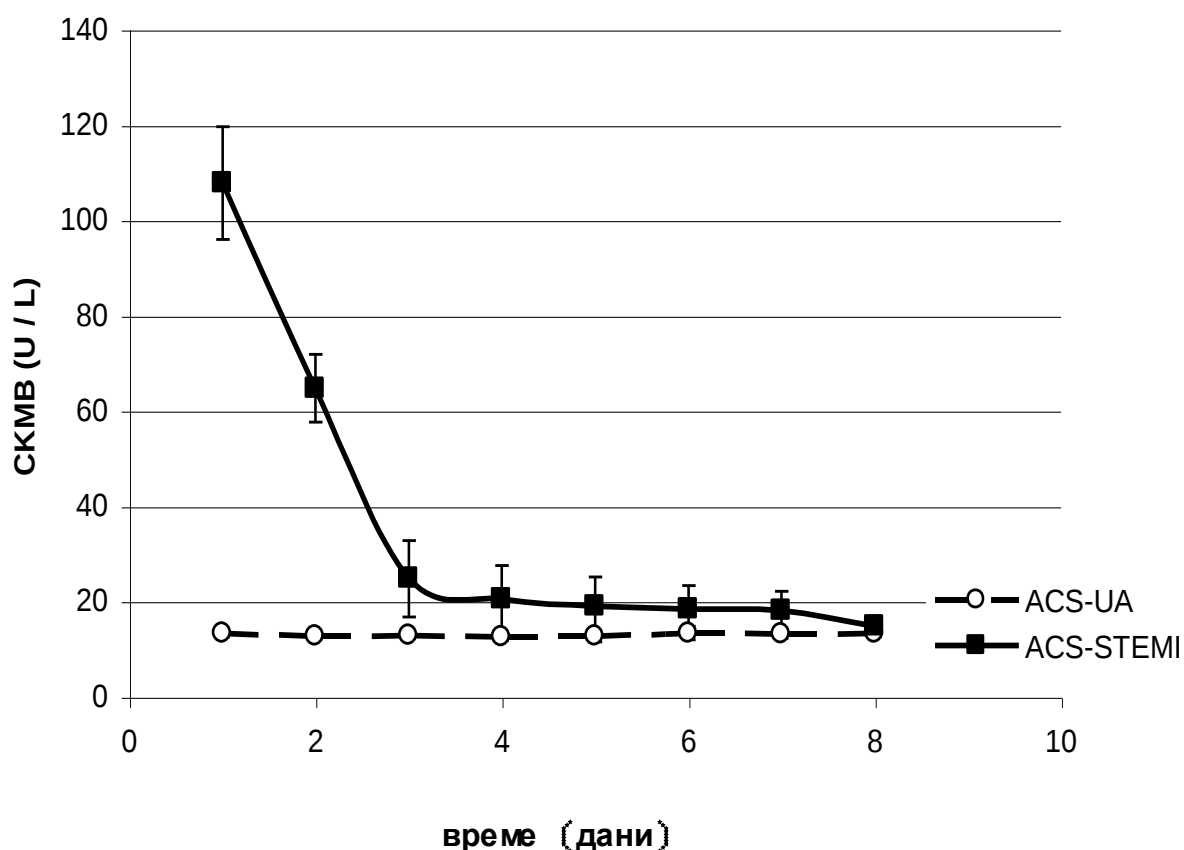
На графикону 4-9а. су приказане вредности тропонина-сTn I (ng ml^{-1}) код болесника са нестабилном ангином пекторис и инфарктом миокарда који су били обухваћени нашим истраживањем. Вредности тропонина су одређиване свакодневно, код 26 ACS-UA и 27 ACS-STEMI пацијената, током осмодневног периода праћења. Као што се из графикона може видети, вредности сTn I су код болесника са нестабилном ангином пекторис биле у физиолошким оквирима ($< 0.01 \text{ ng ml}^{-1}$) током испитиваног периода. Насупрот наведеном, вредности сTn I су код болесника са инфарктом миокарда биле значајно повећане. Највећа вредност је забележена током прва 24 сата и износила је $3.2 \pm 0.23 \text{ ng ml}^{-1}$. Након наведеног пика, вредности тропонина су до последњег дана испитивања биле у сталном опадању. Ипак, и последњег, осмог дана, биле су статистички значајно веће од референтних.



Графикон 4-9а. Вредности тропонина (ng ml^{-1}) код ACS-UA и ACS-STEMI болесника по данима, током осмодневног периода испитивања. Референтне вредности тропонина су мање од 0.01 ng ml^{-1} .

4.1.5.2. СКМВ и нестабилна исхемијска болест

На графикону 4-96. су приказане вредности СКМВ-а (U L^{-1}) код болесника са нестабилном ангином пекторис и инфарктом миокарда који су били обухваћени нашим истраживањем. Вредности СКМВ-а су одређиване свакодневно, код 26 ACS-UA и 27 ACS-STEMI болесника током осмодневног периода праћења. Из графика се може видети да су вредности СКМВ-а код болесника са нестабилном ангином пекторис биле у физиолошким оквирима (између 0 и 25 U L^{-1}) током испитиваног периода. Са друге стране, вредности СКМВ-а код болесника са инфарктом миокарда су биле значајно повећане првог и другог дана испитивања. Највеће вредности су измерене током прва 24 сата и биле су четвороструко веће од референтних. Од трећег до осмог дана су вредности СКМВ-а биле у физиолошким оквирима.



Графикон 4-96. Вредности СКМВ-а (U L^{-1}) код ACS-UA и ACS-STEMI болесника по данима, током осмодневног периода испитивања. Референтне вредности СКМВ-а су од 0 и 25 U L^{-1} .

4.1.6. Корелација хистамина и кардиоспецифичних ензима у инфаркту миокарда

4.1.6.1. Корелација хистамина и тропонина

У табели 4-4. је приказано да у испитиваној групи ACS-STEMI болесника хистамин и тропонин нису у корелацији ($r = 0,011$, $p = 0,945$).

Табела 4-4. Корелација хистамина и тропонина код ACS-STEMI болесника

КОРЕЛАЦИЈА		хистамин	Тропонин
хистамин	коефицијент корелације	1	0.011
	значајност		0.945
	број испитаника	27	27
тропонин	коефицијент корелације	0.011	1
	значајност	0.945	
	број испитаника	27	27

4.1.6.2. Корелација хистамина и СКМВ-а

У табели 4-5. је приказано да у испитиваној групи ACS-STEMI пацијената хистамин и СКМВ нису у корелацији ($r = 0,045$, $p = 0,945$).

Табела 4-5. корелација хистамина и СКМВ код ACS-STEMI болесника

КОРЕЛАЦИЈА		хистамин	СКМВ
хистамин	коефицијент корелације	1	0.045
	значајност		0.788
	број испитаника	27	27
СКМВ	коефицијент корелације	0.045	1
	значајност	0.788	
	број испитаника	27	27

4.2. ХИСТАМИН И АРИТМИЈЕ У ИСХЕМИЈСКОЈ БОЛЕСТИ

4.2.1. Концентрација хистамина и поремећаји срчаног ритма код свих пацијената са исхемијском болешћу

У табели 4-6. су приказане средње вредности концентрације хистамина код исхемијских болесника који су подељени у две групе.

Табела 4-6. Концентрације хистамина у крви пацијената са исхемијском болешћу (SCAD, ACS-UA и ACS-STEMI болесници) одређена појавом срчаних аритмија.

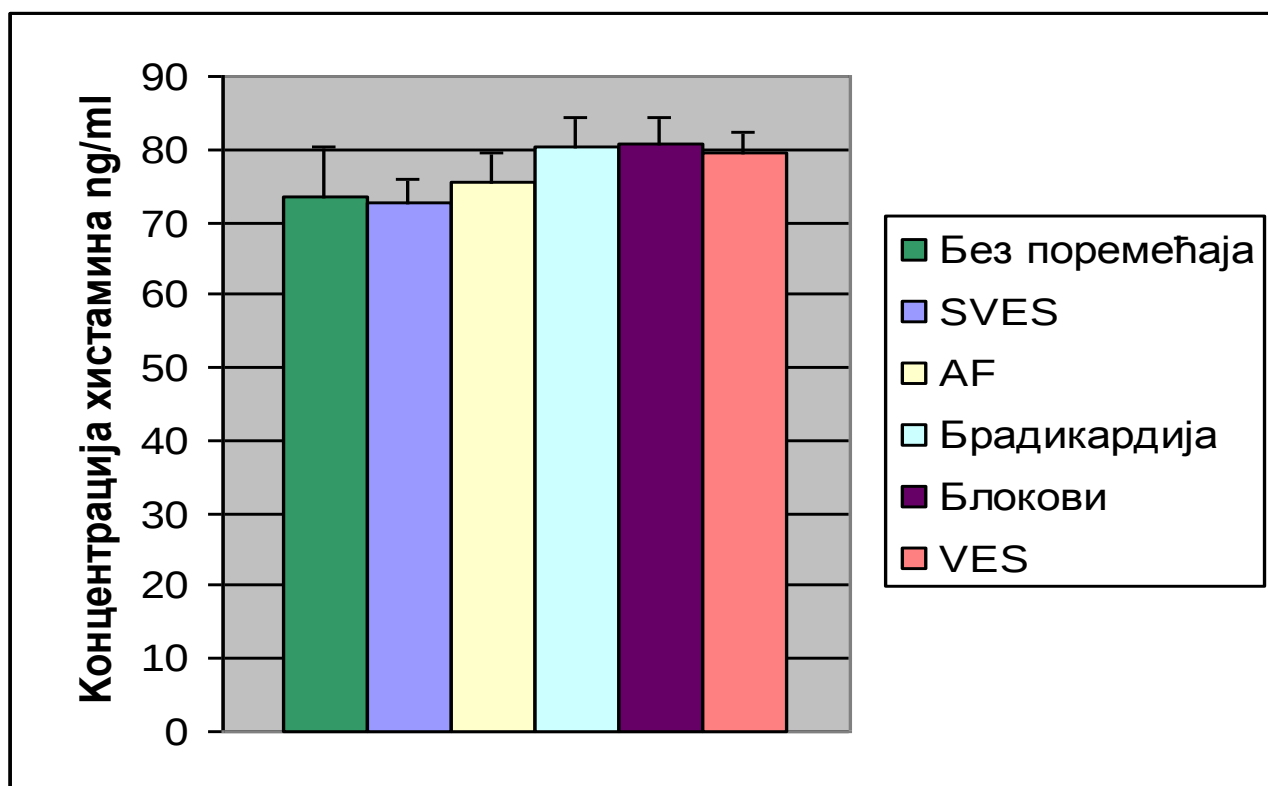
SCAD, ACS-UA, ACS-STEMI пацијенти	N	средња вредност концентрације хистамина	SD	SE
без поремећаја ритма	37	77,19	6,54	1.97
са поремећајем ритма	80	87,42	14,02	1,69

У првој групи су болесници код којих, током осмодневног праћења, није регистрован ниједан облик поремећаја срчаног ритма (n=17). У другој групи се налазе болесници код којих су регистровани различити облици срчаних аритмија (n=100) током првог дана хоспитализације. Концентрација хистамина је у групи са поремећајима ритма била је статистички значајно већа ($p<0.01$) од вредности хистамина у групи где нису регистраоване аритмије.

4.2.2. Концентрација хистамина и поремећаји ритма у испитиваним групама

4.2.2.1. Група 2. - стабилна ангина пекторис (SCAD)

На графикону 4-10. се могу видети концентрације хистамина у стабилној ангини пекторис приказане у односу на врсту поремећаја срчаног ритма који су регистровани код ових болесника током првог испитиваног периода (SVES, AF, синусна брадикардија, AV блокови, VES). Такође, приказане су и вредности хистамина SCAD болесника код којих нису регистроване срчане аритмије.



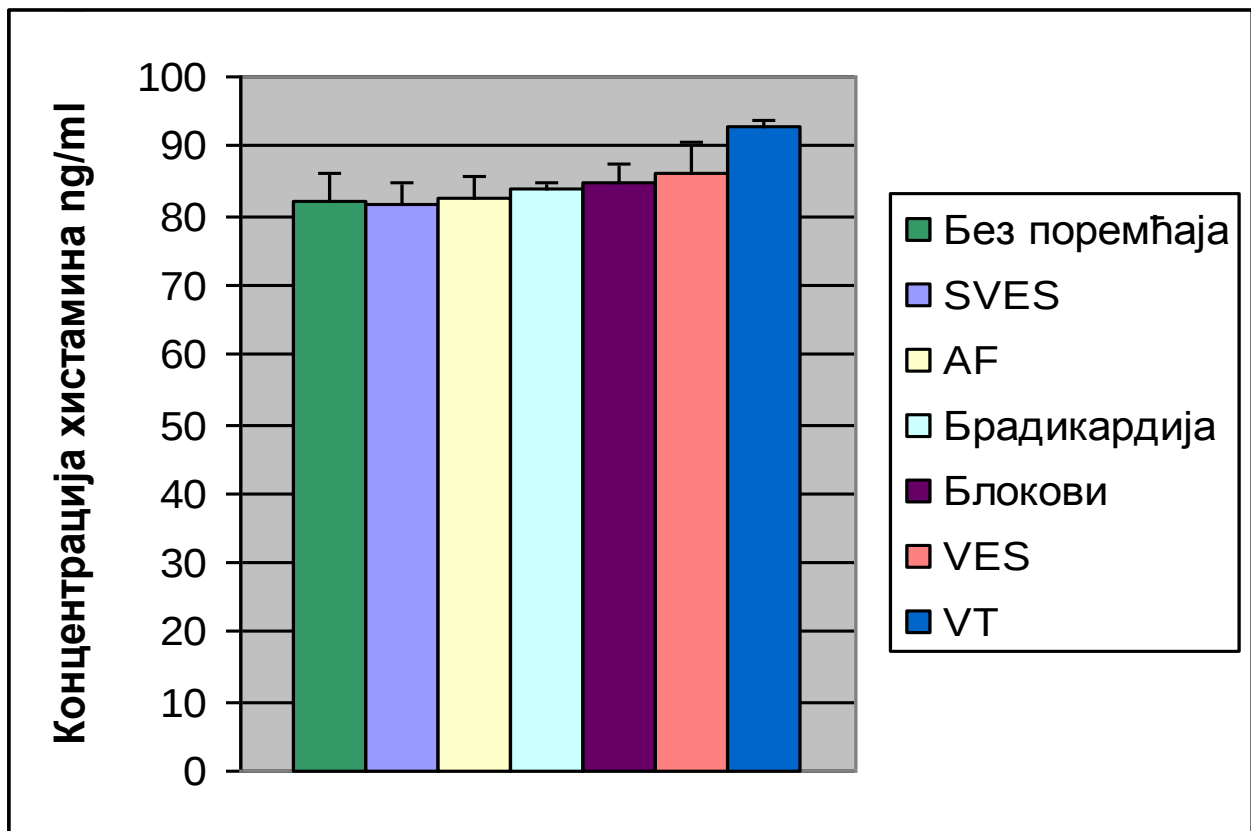
Графикон 4-10. Концентрације хистамина у крви пацијената са стабилниом ангином пекторис (SCAD болесници) у односу на врсту поремећаја срчаног ритма

Највећа концентрација хистамина је забележена код болесника са синусном брадикардијом ($80.26 \pm 4.06 \text{ ng ml}^{-1}$) и AV блоковима ($80.60 \pm 3.80 \text{ ng ml}^{-1}$), што је изнад просечних вредности за ову групу исхемијских болесника (видети граф. 1). Најнижи ниво хистамина у крви, који се кретао у интервалу $72.5 \pm 3.2 \text{ ng ml}^{-1}$, су имали болесници са

суправентрикуларним екстрасистолама (SVES). Ипак, није регистрована статистички значајна разлика у концентрацији хистамина између испитиваних подгрупа SCAD болесника ($p = 0,474$).

4.2.2.2. Група 3. - нестабилна ангина пекторис (ACS-UA)

Графикон 4-11. приказује вредности концентрације хистамина ACS-UA болесника у односу на врсту поремећаја срчаног ритма. У наведеној групи болесника су током првог испитиваног периода регистроване суправентрикуларне екстрасистоле (SVES), атријална фибрилација (AF), синусна брадикардија, атриовентрикуларни блокови (AV блокови), вентрикуларне екстрасистоле (VES) и вентрикуларна тахикардија (VT). Од укупног броја испитиваних болесника ($n = 39$), код једанаест нису забележене срчане аритмије.



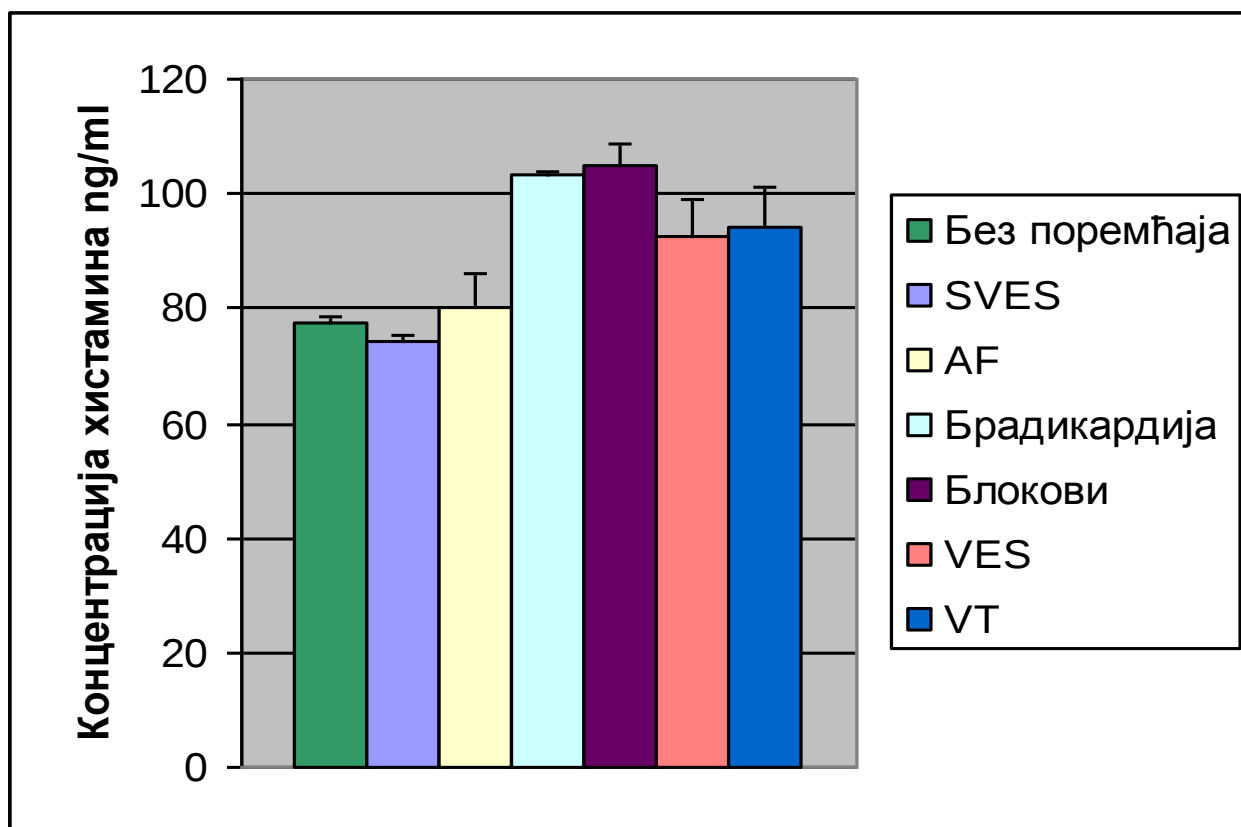
Графикон 4-11. Концентрације хистамина у крви пацијената са нестабилниом ангином пекторис (ACS-UA болесници) у односу на врсту поремећаја срчаног ритма

Највеће концентрације хистамина су регистроване код болесника са епизодама вентрикуларне тахикардије ($92.67 \pm 1.06 \text{ ng ml}^{-1}$) и кретале су се изнад просечних

вредности за ову групу (видети граф. 2). Следеће највеће измерене вредности хистамина су нађене код пацијената код којих су регистроване вентрикуларне екстасистоле ($85.90 \pm 4.38 \text{ ng ml}^{-1}$) и AV блокови ($84.95 \pm 2.55 \text{ ng ml}^{-1}$). Ипак, није регистрована статистички значајна разлика у концентрацији хистамина између испитиваних подгрупа ACS-UA пацијената ($p = 0,237$).

4.2.2.3. Група 4. - инфаркт миокарда (ACS-STEMI)

Сви болесници са инфарктом миокарда су подељени према поремећајима ритма који су код њих регистровани током првог испитиваног периода (SVES, AF, синусна брадикардија, AV блокови, VES, VT). Од укупног броја наведених пацијената ($n = 39$), код шесторо нису регистровани поремећаји ритма.



Графикон 4-12. Концентрације хистамина у крви пацијената са инфарктом миокарда (ACS-STEMI болесници) у односу на врсту поремећаја срчаног ритма

Највеће концентрације су забележене код болесника са атриовентрикуларним блоковима ($104,87 \pm 3.65 \text{ ng ml}^{-1}$), затим синусном брадикардијом ($103.33 \pm 0.65 \text{ ng ml}^{-1}$), па

код болесника са вентрикуларним поремећајима ритма (VT ($94.35 \pm 6.8 \text{ ng ml}^{-1}$) и VES ($92.72 \pm 6.07 \text{ ng ml}^{-1}$)). Анализом варијансе је регистрована статистичка значајност разлике у концентрацијама хистамина код болесника са различитим облицима поремећаја срчаног ритма ($p < 0,05$). Ипак, кад се појединачно пореде групе са различитим поремећајима ритма, нигде се не добија статистички значајна разлика (разлике су мале и тестови за мултиплу компарацију их не региструју).

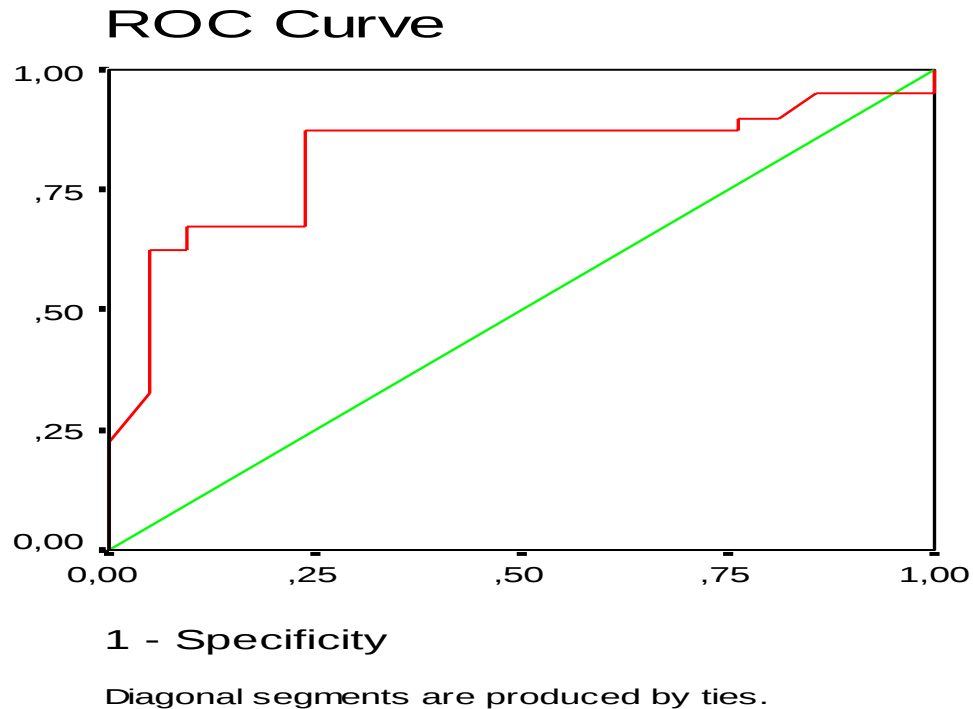
4.2.3. Концентрација хистамина и "високо хистамински" поремећаји ритма у акутном коронарном синдрому

У табели 4-7. су приказане средње вредности концентрације хистамина код болесника са акутним коронарним синдромом (ACS-UA и ACS-STEMI болесници) који су подељени у две групе. У првој групи су испитаници код којих су регистровани тзв. "високо хистамински" поремећаји ритма (синусна брадикардија, AV блокови, VES, VT). У другој групи се налазе пацијенти код којих су, или регистроване суправентрикуларне екстрасистоле (SVES) и атријална фибрилација (AF), или нису регистровани поремећаји срчаног ритма. Концентрација хистамина је у групи са "високо хистаминским" поремећајима ритма била статистички значајно већа ($p < 0.01$) од вредности хистамина у другој групи испитаника.

Табела 4-7. Концентрације хистамина у крви болесника са акутним коронарним синдромом (ACS-UA и ACS-STEMI болесници), одређена врстом и појавом срчаних аритмија.

ACS-UA, ACS-STEMI пацијенти	N	средња вредност концентрације хистамина	SD	SE
"високо хистамински" поремећаји ритма	51	93,73	13,89	3,25
остали поремећаји ритма или без поремећаја ритма	27	79,54	7,15	1,69

Методом ROC (од енг. receiver-operating characteristic) криве (графикон 4-13) се показује да концентрација хистамина може да буде добар детектор "високо хистаминских" поремећаја ритма (AUROC (од енг. area under the ROC curve) = 0.72, $p < 0.01$).



Графикон 4-13. ROC крива за хистамин и "високо хистаминске" поремећаје ритма

Из табеле 4-8. се може видети да је хистамин, при оптималном пресеку ("cut-off") од 80,800 ng ml⁻¹, високо сензитиван (87.5%) и високо специфичан (76.2%) маркер за детекцију неког од "високо хистаминских" поремећаја ритма код болесника са акутним коронарним синдромом.

Табела 4-8. Оптималан пресек концентрације хистамина код болесника са "високо хистаминским" поремећајима ритма и акутним коронарним синдромом

Оптимални пресек ("cut-off") за хистамин (ng/ml)	сензитивност(%)	специфичност (%)
78,550	87,5	57,1
78,700	87,5	61,9
79,650	87,5	66,7
80,800	87,5	76,2
81,650	85	76,2
82,300	82,5	76,2
82,850	77,5	76,2

5. Д И С К У С И Ј А

Готово пуне три деценије се хистамин сматра активним метаболитом који се током миокардне исхемије појављује у коронарној циркулацији. Повећане вредности хистамина у периферној крви болесника са исхемијском болешћу су међу првима описали Калснер и Ричардс 1984. године (Kalsner S. and Richards R., 1984). Ипак, била су потребна дугогодишња истраживања да би се у потпуности расветлило порекло хистамина у циркулацији исхемијских болесника, док се о његовој дефинитивној улози у патогенези исхемијске болести срца још увек сазнаје.

Хистамин у коронарној циркулацији води порекло из маст ћелија (Frangogiannis N.G. et al., 1998) и активираних тромбоцита (Masini E. et al., 1998; Nakahodo K. et al., 1994), што је потврђено кроз бројне експерименталне студије. Ипак, како је у уводу наведено, новија истраживања сугеришу да у процесу ослобађања хистамина велику улогу имају и лимфоцити, као и моноцитно-макрофагни систем (Beaven M.A., 2009). Заправо, дегранулацијом маст ћелија настаје брзо и краткотрајно ослобађање велике количине хистамина, док лимфоцити и моноцитно-макрофагни систем секретују мање количине хистамина у дужем временском периоду (Tanimoto A. et al., 2006).

5.1. Хистамин и атеросклероза

Нашим истраживањем су били обухваћени пацијенти са различитим клиничким облицима исхемијске болести срца (стабилна ангина пекторис (SCAD); нестабилна ангина пекторис (ACS-UA); инфаркт миокарда (ACS-STEMI)), којима је током осмодневног праћења одређивана концентрација хистамина у периферној крви.

Патофизиолошки супстрат свих клиничких облика исхемијске болести срца је исхемија миокарда. Она настаје услед неадекватног снабдевања миокарда крвљу, а њен најчешћи узрок је атеросклероза коронарних артерија која сужавава лумен крвног суда и доводи до смањења протока (Vasiljević Z., 2004).

У уводном делу је речено да процес атеросклерозе доводи до акумулације липида у зидовима коронарних крвних судова, што за последицу има активацију кардијалних маст ћелија са последичним ослобађањем хистамина (Lindstedt K.A. et al., 2007). У прилог наведеном говоре експерименталне студије на анималном моделу, које су показале да инфузија оксидисаног LDL холестерола (Bot I. and Biessen A.L., 2011), као и појачано преузимање LDL-а од стране макрофага (Huang M. et al., 2002), доводе до активације кардијалних маст ћелија (Bot I. and Biessen A.L., 2011). Ослобођени хистамин, делујући на H_1 рецепторе (H_1R), доводи до дегранулације додатног броја маст ћелија при чему се обезбеђује нова количина овог амина у коронарној и периферној циркулацији (Singh M. and Saini H., 2003). Дакле, активација и дегранулација кардијалних мастоцита може да буде један од узрока повећане концентрације хистамина у периферној крви исхемијских болесника. С тим у вези, сви болесници обухваћени нашим истраживањем, без обзира на клинички облик исхемијске болести, су имали статистички значајно веће концентрације хистамина у периферној крви у односу на контролну групу. Ипак, како је већ наведено, дегранулацијом маст ћелија долази до брзог и краткотрајног ослобађања хистамина. Самим тим, константно веће вредности хистамина током осмодневног праћења у свим испитиваним групама у односу на контролну, указују на његово додатно и дуготрајније ослобађање из сасвим других извора.

Атеросклеротска интимална лезија садржи ендотелне и глатко мишићне ћелије, ћелије моноцитно-макрофагног система и Т-лимфоците који заједно учествују у формирању хистаминско-citoкиног система у лезији (Sasagury Y. and Tanimoto A., 2004). Овај систем активно учествује у модулацији хроничног инфламаторног процеса и прогресији атеросклерозе (Tanimoto A. et al., 2006). Продукцију хистамина обезбеђују моноцитно-макрофагне ћелије које испољавају активност хистидин декарбоксилазе (HDC од енг. Histidine DeCarboxylase), кључног ензима у синтези овог амина (Laszlo V. et al., 2001). При томе, оне ослобађају хистамин дифузијом, константно, доводећи до његовог стално повећаног присуства у коронарној циркулацији са дуготрајним ефектима на прогресију атеросклерозе (Tanimoto A. et al., 2006). Како је у основи свих клиничких облика исхемијске болести унапредовали атеросклерозни процес (Vasiljević Z., 2004), описано константно ослобађање хистамина из атеросклеротске интималне лезије може бити један од узрока стално повишених концентрација хистамина у испитиваним групама

у односу на здраву популацију. Заправо, хронично присутни хистамин у атеросклерозном плаку делује ауто-параكريно и остварује своје ефекте на моноцитно-макрофагним (Sasaguri Y. and Tanimoto A., 2004), ендотелним и глатко мишићним ћелијама (Takagishi T. et al., 1995). Он својим деловањем утиче на прихватање и субинтимално продирање инфламаторних ћелија (Blankenberg S. et al., 2003), миграцију глатко мишићних ћелија (Miyazawa N. et al., 1998; and Sasaguri Y. et al., 2005) са последичним задебљавањем интима ("intimal thickening"), доприносећи тако раној фази атеросклерозе. Такође, утиче на субинтимално продирање LDL партикула и њихово преузимање од стране макрофагних ћелија узрокујући напредовање атеросклерозног процеса (Rozenberg I. et al., 2010). Дакле, хистамин учествује у формирању супстрата састављеног од инфламаторних ћелија (полиморфонуклеари, моноцити, макрофагне ћелије) и LDL партикула, који је неопходан за развој атероматозног плака. Развој и напредовање атероматозног плака временом доводи до сужења лумена крвног суда и последичног компромитовања протока. Када процес у коронарним крвним судовима узнатпредује, јавља се симптоматологија у напору, карактеристична за стабилну ангину пекторис (Vasiljević Z., 2004).

Сумарно, хистамин пореклом из моноцитно-макрофагног система (Laszlo V. et al., 2001) има велику улогу у формирању стабилне атеросклерозне плоче, која представља патофизиолошку основу стабилне ангине пекторис (Vasiljević Z., 2004). Како је раније наведено, формирање атеросклерозне плоче прати константно ослобађање хистамина у коронарну циркулацију (Tanimoto A. et al., 2006). С тим у вези, повећано присуство хистамина у коронарној циркулацији и његову повезаност са клиничким испољавањем исхемијске болести су још 1991. године описали Кунис (Kounis N.G.) и Заврас (Zavragas G.M.) Дакле, оно што је пре две деценије описано као могућа веза између клинички испољене исхемијске болести и повећаних концентрација хистамина у коронарној циркулацији, данас се објашњава улогом овог амина у патогенези атеросклерозе.

Константно ослобађање хистамина у атеросклерозном инфламаторном процесу неминовно води његовој повећаној концентрацији у коронарној (Bot I. and Biessen A.L., 2011) и системској циркулацији (Kalsner S. and Richards R., 1984). У раду Клежан (Clejan S.) и коаутора из 2002. године се наводи да су концентрације хистамина у периферној крви болесника са стабилном ангином пекторис (SCAD), првог дана хоспитализације, биле двоструко веће од концентрација хистамина у контролној групи. Нашим

истраживањем је то потврђено. Наиме, концентрације хистамина код SCAD болесника су се у прва 24h хоспитализације кретале у интервалу од $76.92 \pm 2.02 \text{ ng ml}^{-1}$ и биле су готово двоструко веће од концентрација забележених у контролној групи ($44.87 \pm 1.09 \text{ ng ml}^{-1}$). Ипак, нашим истраживањем су била обухваћена још два испитивана периода, од 2. до 4. дана хоспитализације када су измерене концентрације износиле $78.98 \pm 1.84 \text{ ng ml}^{-1}$ и од 5. до 8. дана хоспитализације када су се вредности хистамина кретале у интервалу $76.88 \pm 2.35 \text{ ng ml}^{-1}$. У свим испитиваним периодима су концентрације хистамина у периферној крви SCAD пацијената биле статистички значајно веће у односу на контролну групу. Како је стабилна ангина пекторис форма исхемијске болести коју карактерише стабилан плак који сужава коронарне артерије (Vasiljević Z., 2004), концентрације хистамина измерене у различитим испитиваним периодима нису биле статистички значајно различите у односу на први период испитивања. Додатно, када се посматрају концентрације хистамина код SCAD пацијената по данима током осмодневног праћења, не региструје се статистички значајна разлика у односу на дан испитивања. Највећа вредност $79.7 \pm 3.1 \text{ ng ml}^{-1}$ је измерена трећег, док је најмања измерена последњег, осмог дана и износила је $74.8 \pm 4.1 \text{ ng ml}^{-1}$.

Дакле, у основи стабилне ангине пекторис лежи стабилна атеросклеротична плоча, која физички сужава коронарну артерију узрокујући симптоматологију у напору (Vasiljević Z., 2004). Данас се зна да у њеном развоју велику улогу има хистамин, потентан инфламаторни медијатор (НАО F. et al., 2008), који констатно у коронарну циркулацију ослобађају моноцитни-макрофаге ћелије (Tanimoto A. et al., 2006). Он се сматра активним учесником у процесу сужавања епикардних коронарних артерија, које доводи до неадекватног снабдевања срчаног мишића крвљу узрокујући исхемију миокарда (Vasiljević Z., 2004). Миокардна исхемија и последична хипоксија доводе до ослобађања нове количине медијатора из кардијалних маст ћелија, утичући на додатно повећање хистамина у коронарној циркулацији (Laine P. et al., 1999). С тим у вези, његово стално повећано присуство у коронарној (Bot I. and Biessen A.L., 2011) и периферној венској циркулацији (Clejan S. et al., 2002) код болесника са стабилном ангином пекторис, односно, како је у нашем истраживању потврђено, у периферној крви свих исхемијских болесника, сугерише да би хистамин могао да буде показатељ узапредовалог атеросклерозног процеса. Ова тврдња је јасно документована радовима (Clejan S. et al.,

2002) који указују на његову позитивну корелацију са високо сензитивним Ц реактивним протеином (hsCRP од енг. high sensitive CRP), потврђеним маркером инфламације и независним фактором ризика за нежељени коронарни догађај (инфаркт миокарда, рестеноза после PCI, напрасна смрт) (Pearson T.A. et al., 2003).

5.1.1. Хистамин у нестабилној ангини пекторис

Нагомилавање холестерола и других масних материја у зиду коронарних артерија узрокује стварање и раст атеросклеротичне плоче што последично доводи до сужења лумена крвног суда (Ostojić M, Kanjuh V., 2004). Дебљање или раст атеросклеротске плоче може бити постепен, током дугог низа година, или скоковит са наглим повећањем стенозе коронарне артерије (Vasiljević Z., 2004). Наиме, атероми са тањом фибрознам капом и значајним липидним базеном су нестабилни, односно имају већи потенцијал руптуре са консекутивном тромбозом (Ostojić M, Kanjuh V., 2004). Другим речима, дестабилизација плоче, настала ерозијом или руптуром фиброзне капе нагло повећава степен опструкције и компромитује проток у коронарним артеријама (Vasiljević Z., 2004).

Како је у уводу наведено, улога хистамина у ерозији и руптури атеросклеротичне плоче није у потпуности дефинисана, ипак, све више радова повезује хистамин са дестабилизацијом плака (Clejan S. et al., 2002). С тим у вези, испитије се значај хроничне активације кардијалних маст ћелија, са последичним ослобађањем хистамина, у дестабилизацији плака (Lindstedt K.A. et al., 2007). Наиме, годинама уназад је познато да је број активираних адвентицијалних маст ћелија у коронарној артерији највећи у нивоу руптуре плака (Laine P. et al., 1999). Такође, патохистолошком обрадом је потврђено да је заступљеност активираних кардијалних маст ћелија у нивоу лезије код болесника са нестабилном ангином пекторис значајно већа од присуства ових ћелија у нивоу сужења коронарне артерије у стабилном облику болести. Самим тим, већи број активираних мастоцитних ћелија у нестабилном облику исхемијске болести представља директан узрок већих концентрација хистамина у коронарној и периферној циркулацији ових болесника (Kaartinen M. et al., 1998; Clejan S. et al., 2002). У прилог наведеном, Клежан (Clejan S.) и коаутори су показали да пацијенти са акутним коронарним синдромом (ACS-UA и ACS-STEMI болесници), у прва 24 сата од почетка болести, имају статистички значајно веће

концентрације хистамина у периферној крви од болесника са стабилним ангином пекторис. Идентично, у нашем истраживању је у првом испитиваном периоду (прва 24 сата од појаве болова у грудима) концентрација хистамина у периферној крви болесника са акутним коронарним синдромом била статистички значајно већа од концентрације измерене у стабилном облику болести. Дакле, нестабилни облик болести карактерише већи број активираних кардијалних маст ћелија чиме се сугерише да заступљеност и активација маст ћелија у коронарном крвном суду корелира са тежином исхемијске болести (Kaartinen M. et al., 1998).

Најновије, "in vivo", студије потврђују да мастоцити и њихови медијатори поред активног учешћа у постепеној прогресији атеросклерозног процеса доприносе њеном развоју директно узрокујући ерозију или руптуру плака (Bot I. and Biessen A.L., 2011). Наиме, у уводном делу је детаљно описано како ослобођени хистамин из активираних маст ћелија на два различита начина утиче на дестабилизацију атеросклерозног плака. Са једне стране, заједно са другим медијаторима маст ћелија доводи до активације матриксне металопроотеиназе, ензима који утиче на слабљење фиброзне капе (Kaartinen M. et al., 1998). Додатно, повећавањем васкуларне пермеабилности компликује процес неоваскуларизације у плаку узрокујући хеморагију са последичном дестабилизацијом плака (Bot I. and Biessen A.L., 2011). Из свега наведеног се претпоставља да број активираних кардијалних маст ћелија, односно количина ослобођеног хистамина, директно утиче на руптуру плака и прелазак стабилног у нестабилни облик исхемијске болести срца (Kaartinen M. et al., 1998). С тим у вези, нестабилну ангину пекторис у односу на стабилну карактерише већа концентрација хистамина у коронарној (Bot I. and Biessen A.L., 2011) и периферној крви (Clejan S. et al., 2002). Нашим истраживањем су потврђене наведене претпоставке. Наиме, болесници са нестабилном ангином (ACS-UA пацијенти) су имали статистички значајно веће концентрације хистамина током прва 24 сата од акутног догађаја (дестабилизација плака) у односу на болеснике са стабилном ангином пекторис у било ком испитиваном периоду. И, што је далеко важније, упоређивањем концентрација хистамина у периферној крви SCAD болесника ($76.92 \pm 2.02 \text{ ng ml}^{-1}$) и ACS-UA болесника ($84.82 \pm 1.22 \text{ ng ml}^{-1}$), током првог испитиваног периода (24h), дошли смо до резултата који су показали да хистамин може да укаже на прелазак стабилног у нестабилни облик исхемијске болести. Наиме, концентрација хистамина у

периферној крви пацијента од $80,65 \text{ ng ml}^{-1}$, са сензитивношћу од 77% и специфичношћу од 53%, указује на појаву нестабилне ангине пекторис. Односно, при наведеном оптималном пресеку, хистамин са високом сензитивношћу и значајном специфичношћу може бити добар маркер за детекцију нестабилног плака. Дакле, наше истраживање јасно потврђује наводе Бота и Бисена (Bot I. and Biessen A.L., 2011) да је повећана концентрација хистамина код болесника са нестабилном исхемијском болешћу директан узрок дестабилизације плака, те самим тим и клиничког испољавања болести.

Ипак, када је реч о хистамину у нестабилној исхемијској болести, поред кардијалних маст ћелија, његовој продукцији значајно доприносе и активирани тромбоцити (Kovanen P.T. et al., 1995). С тим у вези, након руптуре плака, ослобођени хистамин пореклом из дегранулисаних кардијалних маст ћелија и активираних тромбоцита, повећава експресију ткивног фактора (Steffel J. et al., 2005) и доприноси хиперкоагулабилном стању у нестабилној исхемијској болести (Moons A.H. et al., 2002). Заправо, као што је у уводном делу објашњено, ткивни фактор (TF од енгл. Tissue Factor) покреће коагулациону каскаду и директно учествује у стварању интракоронарног коагулума (Moons A.H. et al., 2002). Последице, а због компромитованог коронарног протока, долази до развоја миокардне хипоксије и ослобађања нове количине хистамина из маст ћелија и тромбоцита (Flores N.A. et al., 1994; Fu L.W. and Longhurst J.C., 2002). Ствара се позитивна повратна спрега која резултује повећањем концентрације TF-а и даљим растом интракоронарног коагулума који повећава степен исхемије и хипоксије миокарда (Steffel J. et al., 2005). Све наведено доприноси повећаним концентрацијама хистамина у крви болесника са нестабилним обликом исхемијске болести (акутним коронарним синдромом). С тим у вези, у нашем истраживању су ACS-UA пацијенти, у сва три испитивана периода, имали статистички значајно веће концентрације хистамина у периферној крви у односу на контролне испитанике. Концентрација хистамина се код болесника са нестабилном ангином пекторис, током прва 24h, од 2. до 4. и од 5. до 8. дана, кретала у интервалу од 80 до 90 ng ml^{-1} , док је вредност хистамина у контролној групи испитаника износила $44.87 \pm 1.09 \text{ ng ml}^{-1}$. Такође, сви болесници са инфарктом миокарда (ACS-STEMI пацијенти), који су били обухваћени нашим истраживањем, су у сва три испитивана периода показали статистички значајно повећање концентрације хистамина у периферној крви у односу на контролну групу. Концентрација хистамина је у овој групи

испитаника, у сваком испитиваном периоду, била изнад вредности од 90 ng ml^{-1} . Дакле, дестабилизирани плак са руптурираном фибрознам капом, који се даље компликује коронарним спазмом и тромбозом, доводи до исхемије и последичног повећања концентрације хистамина у коронарној (Flores N.A. et al., 1994) и периферној циркулацији (Clejan S. et al., 2002).

Како је у уводном делу описано, исхемија је у нестабилној исхемијској болести одређена механичким (атеросклероза са тромбозом) и динамским (спазам) сужењем коронарне артерије, а њено трајање узрокује реверзибилне или иреверзибилне промене (Vasiljević Z., 2004). У нестабилној ангини пекторис оштећени ендотел, активирани тромбоцити и спазам коронарних крвних судова увек доводе до реверзибилне исхемије (Fuster V. et al., 1992). Реверзибилност исхемије у нестабилној ангини пекторис се доказује негативним вредностима маркера некрозе миоцита (Vasiljević Z., 2004), што је у нашем истраживању потврђено. Наиме, код свих болесника са нестабилном ангином пекторис су вредности тропонина биле мање од 001 ng/ml , док су се вредности СКМВ-а кретале у интервалу од 0 до 25 U L^{-1} , током осмодневног периода испитивања.

Када је реч о динамском сужењу коронарне артерије, спазам у патофизиологији нестабилне ангине пекторис може имати кључну улогу (Vasiljević Z., 2004), а његовом испољавању у значајној мери доприноси хистамин (Laine P. et al., 1999). Наиме, на терену атеросклерозно измењеног крвног суда, у условима постојања ендотелне дисфункције, хистамин је вазоконстриктор (Nakane T. and Chiba S., 1987). С тим у вези, спазам коронарних артерија може да буде једини узрок миокардне исхемије код болесника са нестабилном ангином пекторис (Vasiljević Z., 2004), а Саката и коаутори (Sakata Y. et al., 1996) су код ових болесника забележили повећање концентрације хистамина у коронарној и периферној крви непосредно пре појаве коронарног спазма. Без обзира да ли је реч само о динамском сужењу, или се спазам даље компликује интракоронарном тромбозом, код свих пацијената са нестабилном ангином пекторис се, током прва 24 сата од појаве болова у грудима, бележи повећана концентрација хистамина у периферној циркулацији у односу на пацијенте са стабилним обликом болести (Clejan S. et al., 2002). Додатно, нашим истраживањем је показано да се значајно веће концентрације хистамина у периферној крви одржавају и током другог испитиваног периода (од 2. до 4. дана), а не само у прва 24 сата. Наиме, вредности хистамина измерене за други испитивани период код болесника са

нестабилном ангином су износиле $89 \pm 1.1 \text{ ng ml}^{-1}$ и биле су статистички значајно веће од вредности хистамина у групи пацијената са стабилном ангином пекторис ($78.98 \pm 1.84 \text{ ng ml}^{-1}$). Пик у концентрацији хистамина у групи ACS-UA болесника је забележен 2. дана и износио је $90.85 \pm 2.4 \text{ ng ml}^{-1}$.

Сумарно, у нестабилној ангини пекторис ослобођени хистамин доприноси појави спазма (Laine P. et al., 1999) и тромбогенези (Steffel J. et al., 2005). Наведени процеси компромитују проток у коронарним артеријама, узрокујући исхемију и хипоксију миокарда, што последично доводи до ослобађања нове количине хистамина (Nakahodo K. et al., 1994; Steffel J. et al., 2005). Ствара се зачарани круг који резултује повишеним вредностима хистамина код ових болесника од тренутка ерозије или руптуре атеросклеротичне плоче, до периода њене стабилизације. И заиста, наше истраживање јасно показује да су у првих пет дана од појаве болова у грудима (дестабилизација плака) концентрације хистамина код ACS-UA болесника значајно веће од концентрација измерених у групи SCAD пацијената. Природан ток дестабилизованог плака води постепено ка његовој стабилизацији, формирању фиброзне капе и нормализовању коронарног протока (Vasiljević Z., 2004). Анализом резултата нашег истраживања, период стабилизације плака настаје шестог дана од акутног догађаја. Наиме, упоређујући по данима болеснике са стабилном и нестабилном ангином, концентрације хистамина шестог, седмог и осмог дана се нису статистички значајно разликовале у наведене две групе испитаника. Дакле, пет дана након почетка нестабилне ангине пекторис долази до стабилизације плака, а вредности хистамина у периферној крви болесника се приближавају вредностима типичним за стабилан облик болести.

5.1.2. Хистамин у инфаркту миокарда са ST елевацијом

Инфаркт миокарда са ST елевацијом (ACS-STEMI) представља клинички облик исхемијске болести срца, настао оклузијом коронарне артерије и последичним престанком протока у делу коронарне циркулације (Vasiljević Z., 2004). Карактерише га иреверзибилна исхемија, односно некроза срчаног мишићног ткива (Fuster V. et al., 1992), коју прати раст кардиоспецифичних ензима у периферној крви (Vasiljević Z., 2004). С тим у вези, код свих ACS-STEMI пацијената обухваћених нашим истраживањем се бележе

повећане вредности тропонина током целог испитиваног периода, док је пораст вредности СКМВ-а забележен првог и другог дана испитивања. Пик у вредностима тропонина је износио $3.2 \pm 0.23 \text{ ng ml}^{-1}$ и регистрован је током првог дана, док је, у истом испитиваном периоду, забележено четвороструко повећање СКМВ-а у односу на референтне вредности. Наведени подаци из нашег истраживања, о пику и дужини регистровања повишених вредности кардиоспецифичних ензима, одговарају подацима из литературе (Vasiljević Z., 2004). Описани пораст тропонина и СКМВ-а који се региструје у инфаркту миокарда са високом специфичношћу указује на трајно оштећење срчаног мишића. Дакле, за разлику од стабилне и нестабилне ангине пекторис где су промене на миокарду реверзибилне, инфаркт миокарда се карактерише трајним оштећењем односно функционалним и анатомским губитком срчаног ткива (Vasiljević Z., 2004).

Како је у уводном делу наведено, годинама уназад је познато да је број активираних адвентицијалних маст ћелија у коронарној артерији највећи у нивоу руптуре плака (Laine P. et al., 1999). Такође, патохистолошком обрадом је потврђено да је број активираних кардијалних маст ћелија у нивоу лезије код болесника са нестабилном ангином пекторис значајно већи од броја ових ћелија у нивоу сужења коронарне артерије у стабилном облику болести (Kaartinen M. et al., 1998). С тим у вези, у коронарним артеријама болесника са инфарктом миокарда, сегменти са руптурираним плаком имају највећи број активираних адвентицијалних, медијалних (Laine P. et al., 1999) и субендотелијалних маст ћелија (Kelley J.L. et al., 2000). Дакле, тежи облик исхемијске болести карактерише већи број активираних кардијалних маст ћелија, чиме се сугерише да заступљеност и активација маст ћелија у коронарном крвном суду корелира са тежином исхемијске болести. Додатно, већа заступљеност активираних мастоцитних ћелија у нестабилној исхемијској болести представља директан узрок већих концентрација хистамина у коронарној и периферној циркулацији ових болесника (Kaartinen M. et al., 1998). Наведени резултати Картинена (Kaartinen) и сарадника су клинички потврђени неколико година касније у истраживању Клежана (Clejan) и коаутора, који су у свом раду навели да је концентрација хистамина у периферној крви болесника са акутним коронарним синдромом значајно већа него у стабилном облику болести (Clejan S. et al., 2002). Ово истраживање, међутим, није разликовало болеснике са нестабилном ангином пекторис и инфарктом миокарда, јер су они били сврстани заједно у групу болесника са

акутним коронарним синдромом. Такође, концентрација хистамина је одређивана само током прва 24 сата од акутног догађаја. Нашим истраживањем је био обухваћен дужи испитивани период (осам дана), а болесници са нестабилном ангином пекторис и инфарктом миокарда су били разврстани у посебне групе. Самим тим, били смо у могућности да упоредимо вредности концентрације хистамина у периферној крви болесника у свим клиничким облицима исхемијске болести срца: стабилној ангини пекторис, нестабилној ангини пекторис и инфаркту миокарда. С тим у вези, све измерене вредности концентрације хистамина код ACS-STEMI болесника (појединачно, по данима) су током осмодневног праћења биле статистички значајно веће у односу на оне измерене код SCAD болесника. Поређења ради, концентрације хистамина код ACS-UA болесника нису све време испитивања биле статистички значајно веће од концентрација у стабилном облику болести. Како је раније наведено, статистички значајна разлика је регистрована током првих пет дана испитиваног периода. Међутим, шестог, седмог и осмог дана није било разлике у концентрацијама хистамина код ове две групе болесника.

Ипак, поред активираних маст ћелија, повећаној количини хистамина у циркулацији болесника са инфарктом миокарда доприносе и активирани тромбоцити (Kovanen P.T. et al., 1995). Ослобођени хистамин у инфаркту миокарда има двоструки ефекат. Прво, утиче на стање хиперкоагулабилности (Moons A.H. et al., 2002), које доводи до стварања тромба (повећава експресију ткивног фактора (Steffel J. et al., 2005), повећава концентрацију циркулишућег TF-а у коронарним артеријама (Misumi K. et al., 1998)) и друго, има велику улогу у динамском сужавању (вазоспазам) коронарне артерије (Ginsburg R. et al., 1984). Заједно, велика количина циркулишућег TF-а, која значајно доприноси расту тромба (Mackman N. et al., 2004), и дуготрајни вазоспазам могу имати кључну улогу у затварању коронарне артерије (Antman E. M. et al., 1996). Раст тромба и вазоспазам узрокују исхемију и хипоксију што последично доводи до активације мастоцита и тромбоцита уз ослобађање нове количине хистамина (Nakahodo K. et al., 1994).

Као што је у уводу наведено, описани механизам повећања концентрације хистамина у коронарној и периферној циркулацији карактерише све клиничке облике нестабилне исхемијске болести. Ипак, у инфаркту миокарда са ST елевацијом, због оклудираног коронарног крвног суда и обимне некрозе миокарда праћене разарањем

великог броја кардијалних маст ћелија, ослобађа се додатна, велика количина хистамина (Laine P. et al., 1999). Дакле, највеће концентрације хистамина у периферној крви се очекују код болесника са најтежим клиничким обликом исхемијске болести срца. Наше истраживање то и потврђује. Другим речима, ACS-STEMI болесници су у сва три испитивана периода (током прва 24 сата, од 2. до 4. дана, од 5. до 8. дана) имали статистички значајно веће концентрације хистамина у односу на ACS-UA пацијенте. Највеће вредности у инфаркту миокарда су забележене током другог испитиваног периода (од 2. до 4. дана) и износиле су $116.75 \pm 3.1 \text{ ng ml}^{-1}$. Ипак, с обзиром да процес некрозе започиње већ у првих 20 минута од почетка инфаркта миокарда, обухватајући 70% трансмуралне некрозе током 6 сати (Vasiljević Z., 2004), било је очекивано да највећи скок хистамина буде забележен у првом, а не у другом испитиваном периоду. У прилог наведеном, да се некроза миоцита одвија током прва 24 сата, говоре и вредности кардиоспецифичних ензима у нашем истраживању. Пик у вредностима тропонина и СКМВ-а је регистрован током првог испитиваног периода. Дакле, хистамин и кардиоспецифични ензими у инфаркту миокарда немају исту динамику раста, што је нашим истраживањем и потврђено. Наиме, наши резултати јасно показују да није нађена корелација између концентрација хистамина и вредности кардиоспецифичних ензима током осмодневног праћења код ACS-STEMI болесника. Очигледно је дакле, да иреверзибилна исхемија, која за последицу има некрозу и разарање кардијалних маст ћелија, не може у потпуности да објасни повећање концентрације хистамина у периферној крви болесника са инфарктом миокарда. Заправо, разарање мастоцита са последичним ослобађањем додатне количине хистамина само је један од механизма који узрокује пораст хистамина у крви ових болесника.

5.1.3. Хистамин и реперфузиона повреда

Реваскуларизација у инфаркту миокарда са ST елевацијом, применом перкутане транслуминалне коронарне ангиоплатике (PTCA) или тромболитичких агенаса, у експерименталним, али и у клиничким условима може довести до реперфузионе повреде (Singh M. and Saini H.K., 2003).

Као што је у уводу наведено, улогу кардијалних маст ћелија и њихових медијатора у реперфузионој повреди је први претпоставио Џоли са сарадницима (Jolly S.R. et al.,

1982), док је Франгођианис то касније потврдио (Frangogiannis N.G. et al., 1998). Он је са својим сарадницима описао пораст броја срчаних маст ћелија са ослобађањем велике количине медијатора током реперфузије у миокарду. С тим у вези, медијатори мастоцитних ћелија доприносе ендотелном пријањању (Ley K., 1994) и субендотелном продирању леукоцита (Gaboury J.P. et al., 1995) који, под утицајем хистамина, продукују велику количину ROS-а (Stremoukhov A.A., 2001). Такође, хистамин активацијом ендотелне азот-моноксид синтазе (eNOS) доприноси додатном стварању слободних радикала. Другим речима, продукција NO-а у условима оксидативног стреса доводи до стварања велике количине NOS-а (Li H. et al., 2003). Као што је у уводу описано, стварање ROS-а и NOS-а у многоме доприноси оштећењу миоцита и развоју реперфузионе повреде (Grech E.D. et al., 1996). Такође, створени слободни радикали узрокују ослобађање нове количине хистамина из кардијалних маст ћелија у коронарну циркулацију (Mannaioni P.F. and Masini E., 1988).

Наведени механизам повећања концентрације хистамина у реперфузионој повреди може објаснити скок хистамина код ACS-STEMI болесника који се бележи другог дана нашег испитивања. Наиме, познато је да током првих 6 сати од почетка реперфузије леукоцити почињу да улазе у инфарктну зону, али се њихова инфилтрација у миокардно ткиво наставља додатних 30 сати (Yellon D.M. and Hausenloy D.J., 2007). С тим у вези, потпуно је разумљиво зашто је највећа концентрација хистамина од $121.7 \pm 6.34 \text{ ng ml}^{-1}$ измерена тек 24 сата након акутног догађаја, односно у другом дану. Ову вредност хистамина смо, због начина настанка, назвали реперфузиони пик хистамина. Након другог дана, до краја испитиваног периода, долази до сукцесивног смањења концентрације хистамина. Ипак, вредности измерене трећег ($116.2 \pm 5.1 \text{ ng ml}^{-1}$) и четвртог ($107.4 \pm 5.7 \text{ ng ml}^{-1}$) дана су и даље биле статистички значајно веће од вредности хистамина измерених у првом дану испитивања. Ово одржавање повећаних вредности хистамина у другом, трећем и четвртом дану указује на постојање миокардног оштећења изазваног реперфузијом (реперфузиона повреда).

Ипак, без обзира на тачан механизам настанка описаног скока хистамина у реперфузионом периоду, чињеница је да су његове концентрације у периферној крви знатно изнад вредности од $80,800 \text{ ng ml}^{-1}$. Наиме, а што ће касније бити детаљно објашњено, ослобађање хистамина у вредностима изнад наведене је директно повезано са

појавом малигних поремећаја ритма у инфаркту миокарда. Из тог разлога, неопходно је размишљати о могућем начину превенције реперфузионог пика хистамина код ACS-STEMI пацијената. С тим у вези, наша новија истраживања на изолованом срцу пацова (Rosic M. et al., 2010) су недвосмислено показала да глукагон доводи до значајног смањења ослобађања хистамина у реперфузији, узрокујући скраћење постисхемијске вазодилатације. Ово смањење ослобађања хистамина у присуству глукагона највероватније укључује утицај NO-а на стабилизацију маст ћелија у току реперфузионог периода. Наведени механизам смањења реперфузионог пика хистамина би могао имати значајну улогу и у стабилизацији реперфузионе повреде. Наиме, у уводном делу је детаљно описано постојање зачараног круга у коме хистамин доводи до стварања велике количине слободних радикала, који затим утичу на његово додатно ослобађање (Mannaioni P.F. and Masini E., 1988) и ширење реперфузионе повреде (Stremoukhov A.A., 2001). Из свега наведеног произилази да би идеја о потенцијалном протективном ефекту глукагона, у смислу смањења реперфузионог пика хистамина, могла бити и клинички проверена у даљим истраживањима. Такође, а полазећи од чињенице да слободни радикали у току реперфузионог периода имају бројне штетне ефекте, даља истраживања би морала да испитају и еветуалну потребу за увођењем антиоксиданаса уз глукагон, а све у циљу смањења реперфузионе повреде.

5.2. Хистамин и аритмије у исхемији миокарда

Добро је познато да ендогено ослобођени хистамин подстиче поремећаје у стварању импулса утичући на повећавање аутоматизма и окидачке активности (енг. triggering activity) и на нивоу комора и на нивоу преткомора (Wolff A.A. and Levi R., 1986). Повећани аутоматизам на нивоу SA чвора резултује синусном тахикардијом (Verma S.C. and McNeill J.H., 1977), док поремећаји у стварању импулса на нивоу преткомора и комора доводе до различитих облика тахиаритмија (Shigenobu K. et al., 1979). Хистамин, међутим, у аритмогенези учествује и поремећајем у провођењу импулса, што је нарочито изражено на нивоу AV чвора (Levi R., 1972). Његови негативни дромотропни ефекти могу довести до атриовентрикуларних блокова различитог степена (Vigorito C. et al., 1983) укључујући

и потпуни прекид у провођењу импулса према Хис-Пуркињеовим влакнима комора (AV блок III степена). Такође, утицајем на провођење импулса, хистамин на нивоу комора може да изазове екстрасистоле или тахикардију стварањем услова за "reentry" феномен (Mugelli A. et al., 1980). Другим речима, ствара услове да један импулс надражи делове комора више него једном што може да резултује коморским тахиаритмијама (Wolff A.A. and Levi R., 1986).

Ипак, као што је у уводном делу описано, успорено провођење кроз AV чвор и поремећаји у стварању импулса на нивоу комора су ефекти хистамина који, удружено, најчешће доводе до малигних вентрикулских аритмија (Qiu R. and Guo Z., 1988).

Узимајући у обзир да су концентрације хистамина у исхемијској болести значајно повећане (Clejan S. et al., 2002), као и да хистамин подстиче аритмогенезу далеко чешће у исхемичном него у здравом срцу (Cameron J.S. et al., 1985), покушали смо да испитамо везу између ослобођеног хистамина и појаве одређених аритмија у нашем истраживању.

У групи болесника са стабилном ангином пекторис је током првог испитиваног периода регистровано пет различитих врста поремећаја срчаног ритма: суправентрикулске екстрасистоле (SVES), атријална фибрилација (AF), синусна брадикардија, атриовентрикуларни блокови (AV блокови), вентрикулске екстрасистоле (VES). Такође, код једног броја болесника нису регистровани поремећаји ритма. Највеће концентрације хистамина су забележене у подгрупи са AV блоковима ($80.60 \pm 3.80 \text{ ng ml}^{-1}$), и биле су изнад просечних вредности за ову групу исхемијских болесника. Наиме, просечне вредности хистамина су у групи SCAD пацијената за први испитивани период износиле $76.92 \pm 2.02 \text{ ng ml}^{-1}$. Са друге стране, најниже измерене концентрације хистамина су регистроване код болесника са суправентрикулским екстрасистолама ($72.5 \pm 3.2 \text{ ng ml}^{-1}$). Ипак, без обзира на раличите апсолутне вредности, није регистрована статистички значајна разлика у концентрацији хистамина између испитиваних подгрупа болесника са стабилном ангином пекторис.

Међутим, морамо нагласити да постоје објављени клинички резултати који говоре у прилог везе између повећаних концентрација хистамина и развоја AV блокова различитог степена (Seghaye M.C. et al., 1996). Такође се наводи, да је успоравање импулса кроз AV чвор дозно зависан ефекат, тако да већа количина хистамина узрокује веће успорење у провођењу импулса (Alpert J.S., Braunwald E., 1984). С тим у вези, а

полазећи од чињенице да се у нестабилној исхемијској болести ослобађа већа количина хистамина у односу на стабилни облик (Clejan S. et al., 2002), повезаност хистамина са појавом аритмија смо покушали да сагледамо код ACS- UA и ACS-STEMI пацијента.

Код болесника са нестабилном ангином пекторис је регистровано шест различитих врста поремећаја срчаног ритма. Односно, поред пет забележених у стабилном облику болести (SVES, AF, синусна брадикардија, AV блокови, VES), регистрована је и вентрикулска тахикардија (VT). Као и у стабилном облику болести, код једног броја болесника нису регистроване аритмије. Највеће концентрације хистамина су забележене у подгрупи болесника са коморском тахикардијом ($92.67 \pm 1.06 \text{ ng ml}^{-1}$) и кретале су се изнад просечних вредности за ову групу испитаника ($84.8 \pm 1.2 \text{ ng ml}^{-1}$). Поређења ради, концентрације хистамина у подгрупи пацијената са вентрикулским екстасистолама ($85.90 \pm 4.38 \text{ ng ml}^{-1}$) и AV блоковима ($84.95 \pm 2.55 \text{ ng ml}^{-1}$) су биле у нивоу просека. Ипак, ни у овој групи болесника није регистрована статистички значајна разлика у концентрацијама хистамина у односу на врсту поремећаја ритма.

У вези са наведеним, постоје објављени подаци који указују на значајну везу ослобођеног хистамина у нестабилној исхемијској болести и појаве вентрикуларне тахикардије (Dai S., 1987). Наиме, као што је у уводу наведено, глобална, али и већа фокална исхемија, доводе до ослобађања хистамина у довољним количинама да се изазову коморски поремећаји ритма (Cameron J.S. et al., 1990). Додатно, током појаве коморских аритмија се бележи пораст концентрације хистамина и у коронарној и у периферној циркулацији (Robertson D.A. et al., 1985).

Највећи број радова повезује хистамин са појавом вентрикулских тахиаритмија у клинички најтежем облику исхемијске болести срца, инфаркту миокарда (Gaide M.S. et al., 1984). Као што је наведено у уводном делу, Вулф (Wolff A.A.) и Леви (Levi R.) су, радећи на анималном моделу, објавили да током акутног инфаркта миокарда концентрација хистамина у коронарном синусу и периферној циркулацији расте истовремено са развојем коморских аритмија. Такође, добили су позитивну корелацију између концентрација хистамина и тежине испољених аритмија. Говорећи о наведеном, вентрикулска тахикардија, а нарочито фибрилација су увек биле праћене највећом количином хистамина у коронарној и периферној циркулацији (Wolff A.A. and Levi R., 1988). Ово је потврђено и у другим истраживањима (Davani S. et al., 2002), уз сугестију да поред

количине ослобођеног хистамина и кинетика његовог ослобађања има значајну улогу у узроковању вентрикулских аритмија (Imajo N. et al., 2005).

Када је реч о нашем истраживању и коморским аритмијама у инфаркту миокарда, највећа концентрација јесте забележена код болесника са вентрикулском тахикардијом ($94.35 \pm 6.8 \text{ ng ml}^{-1}$). Ипак, она се није статистички значајно разликовала од оне забележене у подгрупи са вентрикулским екстрасистолама ($92.72 \pm 6.07 \text{ ng ml}^{-1}$). Међутим, у нашем истраживању нису највеће апсолутне вредности у концентрацијама хистамина забележене код ACS-STEMI пацијента са коморским аритмијама. Наиме, вредности измерене у подгрупи са атриовентрикуларним блоковима су износиле $104.87 \pm 3.65 \text{ ng ml}^{-1}$, док су се у подгрупи болесника са синусном брадикардијом концентрације хистамина кретале у интервалу $103.33 \pm 0.65 \text{ ng ml}^{-1}$. Дакле, највеће измерене вредности хистамина су забележене код ACS-STEMI болесника код којих су регистроване брадиаритмије. Када је реч о осталим подгрупама пацијената, концентрације хистамина измерене код болесника без поремећаја ритма ($77.5 \pm 0.9 \text{ ng ml}^{-1}$), или код оних са атријалном фибрилацијом ($80.2 \pm 5.9 \text{ ng ml}^{-1}$) и преткоморским екстрасистолама ($74.25 \pm 1.1 \text{ ng ml}^{-1}$) су биле мање од просечних за инфарктне болеснике ($91.54 \pm 2.64 \text{ ng ml}^{-1}$). Анализом варијансе је регистрована статистичка значајност разлике у концентрацијама хистамина код инфарктних болесника са различитим облицима поремећаја срчаног ритма, међутим, разлике су биле тако мале да их тестови за мултиплу компарацију нису регистровали.

Ипак, анализом наших резултата, јасно су се издвојиле две категорије болесника. Једну су представљали болесници са поремећајима ритма које прати висока вредност хистамина у циркулацији (синусна брадикардија, AV блокови, VES, VT), док су се у другој налазили болесници са атријалном фибрилацијом, преткоморским екстрасистолама, или без регистрованог поремећаја срчаног ритма и карактерисала их је нижа концентрација хистамина у циркулацији. Поређењем ове две категорије болесника, од којих смо прву назвали испитаници са "високо хистаминским" поремећајима ритма, а укључујући све пацијенте са акутним коронарним синдромом (ACS- UA и ACS-STEMI пацијенти), смо добили следеће резултате:

1. концентрација хистамина је била статистички значајно већа у првој групи испитаника
2. вредност хистамина може да укаже на развој "високо хистаминских" аритмија

Заправо, концентрација хистамина од $80,800 \text{ ng ml}^{-1}$ измерена у периферној крви пацијента са акутним коронарним синдромом, са сензитивношћу од 87.5% и специфичношћу од 76%, најављује појаву неког од "високо хистаминских" поремећаја ритма. Односно, при наведеном оптималном пресеку, хистамин је високо сензитиван и специфичан маркер за детекцију атриовентрикуларних блокова, синусне брадикардије, или неког од вентрикулских поремећаја срчаног ритма. Наведени резултати добијају још више на значају уколико се узме у обзир да већина "високо хистаминских" спада у малигне поремећаје срчаног ритма. Наиме, полиморфне коморске екстрасистоле, вентрикулска тахикардија и атриовентрикуларни блокови II и III степена су веома тешки поремећаји ритма и захтевају хитну терапију и/или сталну опсервацију болесника (Vasiljević Z., 2004). Додатно, како је претходно наведено, готово идентична концентрација хистамина у периферној крви исхемијских болесника ($80,650 \text{ ng ml}^{-1}$) са високом сензитивношћу и значајном специфичношћу детектује нестабилан плак. Дакле, при истом оптималном пресеку, хистамин указује на нестабилну исхемијску болест и малигне поремећаје срчаног ритма.

Клиничка примена наведених резултата би умногоме помогла раду лекара, како у амбулантним службама, тако и у јединицама интензивне неге. Са једне стране, били би јасно одређени болесници за обавезну хоспитализацију, док би са друге, биле превениране или ублажене могуће последице малигних поремећаја срчаног ритма.

Из свега наведеног, ипак, намеће се питање зашто инфарктни болесници са атриовентрикуларним блоковима и синусном брадикардијом имају тако високе концентрације хистамина у периферној крви.

С тим у вези, директни ефекти ослобађеног хистамина могу у одређеној мери да објасне појаву атриовентрикуларних блокова, међутим, појава синусне брадикардије остаје отворено питање. Одговор смо покушали да нађемо узимајући у обзир још неке факторе који у условима исхемије долазе до изражаја:

- Улога симпатикуса у изазивању синусне тахикардије је одавно потврђена (Malliani A. et al., 1980). Међутим, у условима исхемије, овај ефекат норадреналина би могао бити значајно умањен због последичног ослобађања и везивања хистамина за H_3R (Luo X.X., 1991). Наиме, делујући на H_3R , хистамин инхибира ослобађање нореpineфрина из адренергичких нервних завршетака (Imamura M. et al., 1996) и може у

значајној мери да успори срчани рад (Levi R. and Smith N.C., 2000). Ипак, као што је у уводном делу наведено, ефекат хистамина на повећан аутоматизам SA чвора, медиран HH2R, је директан и не зависи од утицаја симпатикуса (Levi R. et al., 1979).

Дакле, ихивибиција утицаја активираниог симпатикуса посредством HH3R не може да објасни појаву синусне брадикардије код наших пацијената.

- Улога аденозина у успоравању срчаног рада је неоспорна. Као што је у уводном делу описано, делујући на проводни систем у преткоморама, аденозин доводи до смањења аутоматизма на нивоу SA чвора и продуженог провођења у AV чвору (Ely S.W. and Berne R.M., 1992). У глобалној исхемији, када се његова продукција вишеструко повећава (Stark U. et al., 2001), аденозин узрокује синусну брадикардију и подстиче развој AV блокова различитог степена (Headrick J. and Willis R.J., 1988). Важно је напоменути да у миокардном инфаркту, активирајући ензим екто-5-нуклеотидазу, хистамин значајно доприноси стварању аденозина (Obata Y. et al., 2001).

Сходно наведеном, намеће се питање да ли простране инфаркте миокарда, праћене ослобађањем највеће количине хистамина карактерише највећа продукција аденозина? Ако је тако, у условима велике концентрације хистамина би развој AV блокова био значајно потенциран.

Са друге стране, шта се дешава са аутоматизмом на нивоу SA чвора? Односно, да ли у условима високих концентрација хистамина долази до продукције тако велике количине аденозина да крајњи ефекат резултује синусном брадикардијом?

Покушај да одговоримо на наведена питања након нашег истраживања би ипак спадао у домен спекулација.

6. ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата могу се извести следећи закључци:

1. А. Концентрација хистамина у периферној крви контролних испитаника је износила $44.87 \pm 1.09 \text{ ng ml}^{-1}$.

Б. С обзиром да су наведени резултати у сагласности са резултатима других истраживача, може се закључити да је добијена концентрација хистамина у физиолошким оквирима.
2. А. Концентрација хистамина у периферној крви SCAD, ACS-UA и ACS-STEMI болесника је била статистички значајно већа у односу на контролну групу у сва три периода испитивања.

Б. У исхемијској болести срца су концентрације хистамина значајно повећане у односу на физиолошке вредности, што је у складу са подацима из литературе.
3. А. Највећа концентрација хистамина у периферној крви исхемијских болесника је у сва три периода испитивања забележена код ACS-STEMI болесника.

Б. Најтежи облик исхемијске болести срца карактеришу највеће концентрације хистамина у периферној крви.
4. А. Концентрација хистамина у прва два испитивана периода је у групи SCAD болесника била статистички значајно нижа у односу на ACS-UA болеснике. У трећем периоду испитивања (од 5. до 8. дана) није било статистички значајне разлике у наведене две групе испитаника.

Б. У трећем испитиваном периоду долази до стабилизације нестабилне ангине пекторис.

Ц. Из свега наведеног, а због потребе потпуног сагледавања стабилизације нестабилне исхемијске болести, било је неопходно даљу анализу концентрације хистамина разложити на дане.

5. А. У функцији времена, по данима, SCAD болесници одржавају константне вредности концентрације хистамина у периферној крви, док ACS-UA и ACS-STEMI болесници имају пик током другог дана испитивања (пик је у инфаркту миокарда статистички значајно већи у односу на нестабилну ангину пекторис). Осим тога, код ACS-UA болесника, након забележеног пика, долази до бржег пада концентрације хистамина у периферној крви, тако да се шестог дана ове вредности изједначавају са вредностима хистамина у периферној крви SCAD болесника. Код ACS-STEMI болесника концентрације хистамина и осмог дана испитивања остају на значајно вишем нивоу.

Б. Забележени пик у концентрацијама хистамина, који се јавља током другог дана испитивања у нестабилним облицима исхемијске болести, је реперфузиони пик.

Ц. После петог дана болести долази до стабилизације нестабилне ангине пекторис, највероватније као последица стабилизације атеросклерозног плака.

Д. Анализом резултата методом ROC криве је утврђено да вредности хистамина у периферној крви од $80,650 \text{ ng ml}^{-1}$ са високом сензитивношћу и значајном специфичношћу могу да укажу на прелазак стабилног у нестабилан облик исхемијске болести.

6. А. Вредности маркера миокардне некрозе (сTn I, CKMB) су повећане код ACS-STEMI болесника, док су код ACS-UA болесника у физиолошким оквирима.

Б. Наведени резултати су у складу са опште прихваћеним и вишеструко потврђеним начином ослобађања маркера миокардне некрозе у акутном коронарном синдрому.

7. А. Концентрације хистамина у свакој од испитиваних група исхемијских болесника нису у статистички значајној корелацији са вредностима маркера некрозе миоцита.
- Б. С обзиром да су концентрације хистамина у периферној крви SCAD и ACS-UA болесника значајно повећане док су вредности маркера некрозе миоцита код наведених болесника у физиолошким оквирима, наши резултати сугеришу да хистамин може бити нови маркер миокардне исхемије.
8. А. Исхемијски болесници код којих су регистровани поремећаји срчаног ритма имају статистички значајно веће концентрације хистамина у периферној крви од оних код којих нису регистроване аритмије.
- Б. Наведени резултати указују да хистамин ослобођен у исхемијској болести срца има изражен аритмогени ефекат, што је у складу са подацима из литературе.
9. А. Анализом по групама (SCAD, ACS-UA и ACS-STEMI болесници), регистрована разлика у концентрацијама хистамина код исхемијских болесника са и без поремећаја срчаног ритма је последица разлике која се јавља само код ACS-STEMI болесника. Наиме, једино је у овој групи забележена статистички значајно већа концентрација хистамина и то код болесника са синусном брадикардијом, атриовентрикуларним блоковима, коморским екстрасистолама и коморском тахикардијом. Наведене поремећаје ритма смо означили као "високохистаминске" аритмије, при чему већина спада у малигне.
- Б. Наведени резултати указују да хистамин ослобођен у инфаркту миокарда може утицати на испољавање "високохистаминских", односно малигних поремећаја срчаног ритма.
10. А. Концентрација хистамина у периферној крви болесника са акутним коронарним синдромом код којих је регистрован неки од "високохистаминских" поремећаја срчаног ритма је била статистички значајно већа од концентрације хистамина измерене код осталих пацијената из наведене групе болесника.

Б. Анализом резултата, методом ROC криве је утврђено да вредности хистамина у периферној крви од $80,800 \text{ ng ml}^{-1}$ код ACS болесника са сензитивношћу од 87.5% и специфичношћу од 76.2% указују на појаву "високохистаминских", односно малигних аритмија.

Из свега наведеног може се извести коначан закључак:

- **Вредност концентрације хистамина од 80 ng ml^{-1} указује на прелазак стабилног у нестабилни облик исхемијске болести и најављује могући развој малигних поремећаја срчаног ритма.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Khatib S.M. et al. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003; 145: 515-521
2. Alpert J.S., Braunwald E. Acute myocardial infarction: Pathological, pathophysiological and clinical manifestations. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia: W.B. Saunders, 1984 pp 1262-1300
3. Altura B.M, Halevy S. Cardiovascular actions of histamine. In: Rocha e Silva M., ed. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 18, part II. Histamine and antihistaminics Berlin: Springer Verlag, 1978 pp 1-39
4. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2010. Dallas, Texas: American Heart Association, 2010. pp 2-14
5. Amerini S. et al. Role of the oscillatory afterpotentials in the arrhythmogenic action of histamine. *Agents Actions*. 1985; 16: 219-21
6. Annex B.H. et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619–622
7. Antman E. M. and Berlin J.A. Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction. Implications for the prophylactic use of lidocain. *Circulacion* 1992; 86: 764-773
8. Antman E. M. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engk J Med* 1996; 335: 1342-1349
9. Arbustini E. et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269–272
10. Ardissino D. et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769–771

11. Arrang J.M. et al. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptors. *Nature* 1983; 302, 832-837.
12. Arrang J.M. et al. The histamine H_3 -receptor: pharmacology, roles and clinical implications studied with agonists. *Agents Actions Suppl* 1997; 33: 55-67.
13. Asanuma H. et al. Blocade of histamine H_2 receptors protect the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2006; 40: 666-674
14. Ash A.S. and Schild H.O. Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol. Chemother* 1966; 27: 427-439
15. Askari A.T. et al. GUSTO-V Investigators. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J* 2009; 158: 238-243
16. Auchampach J.A. and Bolli R. Adenosine receptor subtypes in the heart: therapeutic opportunities and challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276:H1113-H1116
17. Aufderheide T.P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Emerg Med Clin North Am* 1998; 16: 583-600
18. Babuin L. and Jaffe A. S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191-1202
19. Bail L. et al. Prognostic value of ischaemia-modified albumin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 645-51
20. Bakker R.A. et al.: Histamine receptors: specific ligands, receptorbiochemistry, and signal transduction. In Simons F.E.R., editor: *Histamine and H1-antihistamines in allergic disease*, New York, 2002, Marcel Dekker
21. Belardinelli L. et. al. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J* 1995; 9: 359-365
22. Barger G. and Dale H.H. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. Physiol.* 1910; 41: 19-59
23. Barth H. et al. Speculations about the binding sites of S-adenosyl-L-homocysteine and some of its synthetic analogues to histamine methyltransferase. *Agents Actions* 1974; 4: 186-188

24. Battersby A.R. et al. Stereochemical study of formation of histamine from (2S)-histidine by mammalian histidine decarboxylase. *FEBS Lett.* 1979; 107: 231-232
25. Baudry M. et al. Studies on S-adenosylhomocysteine inhibition of histamine transmethylation in brain. *J Neurochem* 1973; 20:13-21
26. Baylin S.B. and Margolis S. Purification of histaminase (diamine oxidase) from human pregnancy plasma by affinity chromatography. *Biochim Biophys Acta* 1975; 397: 294-306
27. Beaven M.A. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *European Journal of Immunology* 2009; 39: 11–25
28. Belardinelli L. et al. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989; 32: 73-97
29. Best C.H. and McHenry E.W. The inactivation of histamine. *J. Physiol.* 1930; 70: 349-372.
30. Bieganski T. Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiol Pol.* 1983; 34: 139-54
31. Black J.W. et al. Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature* 1972; 236: 385-390.
32. Blandizzi C. et al. H₃ receptor-mediated inhibition of intestinal acetylcholine release: pharmacological characterization of signal transduction pathways. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001; 363:193-202
33. Blankenberg S. et al. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191-203
34. Borchard U. and Hafner D. Electrophysiological characterization of histamine receptor subtypes in mammalian heart preparations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1986; 334: 294-302
35. Bot I. and Biessen A.L. Mast cell in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2011; 106: doi: 10.1160/TH11-05-0291
36. Bristow M.R. et al. Histamine-mediated adenylate cyclase stimulation in human myocardium. *Mol Pharmacol.* 1982; 21: 671-9
37. Brown D.D. et al. Inhibition and activation of histamine-methylating enzyme. *J Biol Chem.* 1959; 231: 2948-2950.
38. Brown R.E. and Reymann K.G. Histamine H₃ receptor-mediated depression of synaptic transmission in the dentate gyrus of the rat in vitro. *J Physiol* 1996; 496: 175-184

39. Burke A.P. and Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007; 91: 553-572
40. Cameron J.S. et al. Enhanced adverse electrophysiologic effect of histamine after myocardial infarction in guinea pigs. *J pharmacol Exp ther* 1985; 232: 480-84
41. Cameron J.S. et al. Enhanced Susceptibility to Histamine-Induced Cardiac Arrhythmias in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1990; 15: 626-632
42. Campbell R.W.F. et al. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction. Natural history study. *Br Heart J* 1981; 46: 351–357
43. Campbell R.W.F. Arrhythmias. In: Julian D.G. and Braunwald E., eds. *Management of acute myocardial infarction*, London: Saunders Co, 1994: 223-240
44. Capurro N. and Levi R. The heart as a target organ in systemic allergic reactions: Comparison of cardiac anaphylaxis in vivo and in vitro. *Circ Res* 1975; 36: 520-528
45. Cheng Z.Q. et al. Sepsis causes presynaptic histamine H₃ and α_2 -adrenergic dysfunction in canine myocardium *Cardiovascular Research* 2002; 56: 225-234
46. Christensen C.W. et al. Effects of histamine receptor stimulation on regional myocardial blood flow *Am J Physiol.* 1983; 245: H461-467
47. Clapham J. and Kilpatrick G.J. Histamine H₃ receptors modulate the release of (³H)-acetylcholine from slices of rat entorhinal cortex—evidence for the possible existence of H₃ receptor subtypes. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 919-923
48. Clejan S. et al. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 583-592
49. Code C.F. Histamine--whither now? *Can J Physiol Pharmacol.* 1985; 63: 746-750
50. Coge F. et al. Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H₃ receptor. *Biochem J* 2001; 355: 279-288.
51. Coraboeuf E. Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. In: *Excitation and Neural Control of the Heart*, edited by MN Levy, M Vassalle. Washington, D.C. 1982., American Physiological Society, pp 1-35
52. Corr P.B. and Gillis R.A. Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res* 1978; 43: 1–9

53. Corr P.B. and Sobel B.E. Mechanisms contributing to dysrhythmias induced by ischemia and their therapeutic implications. *Adv Cardiol* 1978;110–129
54. Cotzias G.C. and Dole V.P. The activity of histaminase in tissues. *J Biol Chem* 1952; 196: 235-42
55. Crabbe M.J. et al. Human placental diamine oxidase. Improved purification and characterization of a copper- and manganese-containing amine oxidase with novel substrate specificity. *Biochem J.* 1976; 155: 679-87.
56. Dai S. Ventricular histamine concentrations and arrhythmias during acute myocardial ischemia in rats. *Agents Actions* 1987; 21: 66-71
57. Davani S. et al. Ischaemic preconditioning and mastcell histamine release: microdialysis of isolated rat hearts. *Pharmacological research* 2002; 45: 383-390
58. Davies J.M. et al. Low density lipoprotein modulation of porcine coronary artery contractile response to histamine. *Atherosclerosis.* 1987; 64: 21-25.
59. De Backer M.D. et al. Genomic cloning, heterologous expression and pharmacological characterization of a human histamine H₁ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993; 197: 1601-1608.
60. Del Valle J. and Gantz I. Novel insights into histamine H₂ receptor biology. *Am J Physiol.* 1997; 273: G987-996.
61. Dencker H. et al. Histamine metabolism in human gastric mucosa. *Clin Sci Mol Med.* 1973; 45: 225-31
62. Dhalla N.S. et al. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review. *Can J Cardiol* 1999; 15: 587-93
63. Drew B.J. et al. Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: An American Heart Association Scientific Statement From the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004; 110: 2721-2746
64. Drutel G. et al. Identification of rat H₃ receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 1-8.
65. Dunford P.J. et al. The histamine H₄ receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2006; 176: 7062-7070

66. Eldar M. et al. Primary ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: Clinical characteristics and mortality. The SPRINT Study Group. *Ann Intern Med* 1992; 117: 31–36
67. Elezović I. Antitrombozni lekovi. U: Kažić T. i Ostojić M., ed. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 307-338
68. Eliassen K.A. Metabolism of ¹⁴C-histamine in domestic animals. II. Cow and sheep. *Acta Physiol Scand.* 1971; 81: 289-99
69. Ely S.W. and Berne R.M. Protective effects of adenosine in myocardial ischaemia. *Circulation* 1992; 85: 893–904
70. Endoh M. Correlation of cyclic AMP and cyclic GMP levels with changes in contractile force of dog ventricular myocardium during cholinergic antagonism of positive inotropic actions of histamine, glucagon, theophylline and papaverine. *Jpn J Pharmacol.* 1979; 29: 855-64
71. Ercan Z.S. et al. A study of the histamine H₂-receptors in heart muscle and coronary vessels *Eur J Pharmacol.* 1974; 27: 259-62
72. Falk E. et al. Atherothrombosis and thrombosis-Prone plaque. In: Fuster V., Alexander R.W., O'Rourke R.A. ed. *Hurst's The Heart*, 11th edition, New York: McGraw-Hill, 2004 pp 1123-1139
73. Flores N.A. et al. Myocardial ischaemia induces platelet activation with adverse electrophysiological and arrhythmogenic effects. *Cardiovascular Research* 1994; 28: 1662–1671
74. Flynn S.B. et al. Differentiation of the roles of histamine H₁- and H₂-receptors in the mediation of the effects of histamine in the isolated working heart of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1979; 65: 127-137
75. Flynn S.B. and Gristwood R.W. The effects of histamine on the working whole heart in vitro: Comparison with the effects of noradrenaline. *J Physiol* 1979; 289: 65P- 66P
76. Fotis L. et al. Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)-1 at the Early Stages of Atherosclerosis in a Rat Model. *In vivo.* 2012; 26: 243-250

77. Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-1189
78. Fox K.A et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010; 96: 1095–1101
79. Frangogiannis N.G. et al. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF- α , initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998; 98: 699–710
80. Fram D.H. and Green J.P. Methylhistamine in guinea pig brain. *J Neurochem* 1968; 15: 597-602
81. Fu L.W. and Longhurst J.C. Activated platelets contribute to stimulation of cardiac afferents during ischaemia in cats: role of 5-HT₃ receptors. *Journal of Physiology* 2002; 544: 897–912
82. Fujimoto K. et al. Genomic cloning of the rat histamine H₁ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993; 190: 294-301.
83. Fukuda H. et al. Long-term depletion of histamine in guinea-pigs by administration of alpha-fluoromethylhistidine, a specific inhibitor of histidine decarboxylase; effect on the sensitivity of histamine receptors. *Agents Actions* 1988; 24: 56-64
84. Fukui H. et al. Molecular cloning of the human histamine H₁ receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1994; 201: 894-901.
85. Fuster V. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242 – 250
86. Gaboury J.P. et al. Mechanisms underlying acute mast cell induced leukocyte rolling and adhesion in vivo. *J Immunol* 1995; 154: 804
87. Gaide M.S. et al. Histamine modification of spontaneous rate and rhythm in infarcted canine ventricle. *Agents Actions* 1984; 15: 488-493
88. Gantz I. et al. Molecular cloning of the human histamine H₂ receptor. *Biochem Biophys Res Comm.* 1991; 178: 1386-1392.
89. Gantz I. et al. Molecular basis for the interaction of histamine with the histamine H₂ receptor. *J Biol Chem.* 1992; 267: 20840-20843.

90. Genovese A. et al. Adenosine promotes histamine H1-mediated negative chronotropic and inotropic effects on human atrial myocardium. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 247: 844-9
91. Genovese A. and Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists *Allergy* 1997; 52: 67-78
92. Giacomini V.A. and Reis C.C. Antagonistic effect between histamine and norepinephrine on isolated guinea-pig right atrium. *Gen Pharmacol.* 1986; 17: 219-25
93. Ginsburg R. et al. Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 430-440
94. Giugliano R. Low-Molecular-Weight Heparins and Direct Thrombin Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. In Goldhaber S. and Ridker P, editors: *Thrombosis and Thromboembolism*, New York, 2002, Marcel Dekker
95. Gomez-Ramirez J. et al. Presynaptic H₃ autoreceptors modulate histamine synthesis through cAMP pathway. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 239-245.
96. Grech E.D. et al. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction, *Am. J. Cardiol* 1996; 77: 122-127
97. Green J.P. et al. Antagonism of histamine-activated adenylate cyclase in brain by D-lysergic acid diethylamide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977; 74: 5697-5701
98. Gressin V. et al. Segment normalization time and ventricular arrhythmias and electrocardiographic markers of reperfusion during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1436-1439
99. Gross S.S. et al. Release of histamine by sympathetic nerve stimulation in the guinea pig heart and modulation of adrenergic responses. A physiological role for cardiac histamine? *Circ Res.* 1984; 54: 516-26
100. Grujić M. Srčane aritmije i principi terapije. U: Kažić T. i Ostojić M., ed. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 387-406
101. Gustafson A. and Forshell G.P. Purification of a N-methyltransferase. *Acta Shem Scand* 1964; 17: 541-542.
102. Guyton A.C. Srce. U: Guyton A.C., ed. *Medicinska fiziologija*, prevod VIII izdanja, Beograd: Savremena administracija, 1996. str 101-150

103. Hageman G.R. et al. Chronotropic and dromotropic effects of histamine on the canine heart. *Chest* 1979; 75: 597-604
104. Hakanson R. Kinetic properties of mammalian histidine decarboxylase. *Eur. J. Pharmacol.* 1967; 1: 42-46
105. Hakanson R. et al. Correlation between serum gastrin concentration and rat stomach histidine decarboxylase activity. *J. Physiol.* 1974; 243: 483-498.
106. Hakanson R. et al. Suppression of rat stomach histidine decarboxylase activity by histamine : H₂ receptor-mediated feed- back. *J. Physiol.* 1977; 269: 643-667.
107. Hamm C.W. and Katus H.A. New Biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 355-60
108. Hamm C. W. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054
109. Hammar L. and Hjerten S. Mammalian histidine decarboxylase; changes in molecular properties induced by oxidation and reduction. *Agents Actions* 1980; 10: 93-98.
110. Hammar L. Mammalian histidine decarboxylase: effect by protein kinase on mouse mastocytoma histidine decarboxylase. *Agents Actions* 1983; 13: 246-249
111. Hansson G.K. Immune responses in atherosclerosis. In: Hansson G.K, Libby P. eds. *Immune Functions of the Vessel Wall*, Amsterdam: Harwood Academic, 1996. pp 143-158
112. Hansson G.K. et al. Inflammation and atherosclerosis. *Annual Review of Pathology* 2006; 1: 297-329
113. Hao F. et al. Histamine Induces Egr-1 Expression in Human Aortic Endothelial Cells via the H1 Receptor-mediated Protein Kinase C δ -dependent ERK Activation Pathway. *The Journal of Biological Chemistry* 2008; 283: 26928-26936
114. Harrington J.R. The Role of MCP-1 in Atherosclerosis. *Stem cells* 2000; 18: 65-66
115. Harris A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950; 1: 1318-1328
116. Hasin Y. et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005; 26:1676-1682

117. Hatta E. et al. Activation of histamine H₃ receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283: 494-500
118. Hattori Y. et al. Effects of histamine on mechanical performance and biochemical and electrical activity in the heart of monkeys (*Macaca fuscata*). *Eur J Pharmacol* 1983; 91: 11-19
119. Hattori Y. and Levi R. Adenosine selectively attenuates H₂- and beta-mediated cardiac responses to histamine and norepinephrine: an unmasking of H₁- and alpha-mediated responses. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 231: 215-23
120. Hattori Y. and Kanno M. Effect of Ni²⁺ on the multiphasic positive inotropic responses to histamine mediated by H₁-receptors in left atria of guinea pigs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1985; 329: 188-94
121. Hattori Y. et al. Differential effects of histamine mediated by histamine H₁- and H₂-receptors on contractility, spontaneous rate and cyclic nucleotides in the rabbit heart. *Eur J Pharmacol.* 1988; 153: 221-229
122. Headrick J. and Willis R.J. mediation by adenosine of bradycardia in rat heart during graded global ischaemia. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 1988; 412: 618-623
123. Heald J.I. and Hollis T.M. Histidine decarboxylase-mediated histamine synthesis in glomeruli from rat kidneys. *Am J Physiol.* 1976; 230:1349-53
124. Hegstrand L.R. et al. Histamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain. *Nature* 1976; 260:163-165
125. Herman K.S. et al. Synthesis of N^π-methylhistamine and N^α-methylhistamine by purified rabbit lung indolethylamine N-methyltransferase. *J Biol Chem.* 1985; 260: 12336-12340
126. Higashi Y. et al. Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases *Circ J* 2009; 73: 411–418
127. Hill S.J. Distribution, properties and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharmacological Reviews* 1990; 42: 45-83.
128. Hill S.J. et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev.* 1999; 49: 253-78

129. Holcslaw T. et al. Histamine uptake and metabolism in the blood vessels of rats. *Agents Actions* 1984; 15:202-10
130. Hollis T.M. and Rosen L.A. Histidine decarboxylase activity of bovine aortic endothelium and intima-media. *Proc Soc Exp Bio Med.* 1972; 141(3):978-81
131. Hough L.B. and Domino E.F. Tele-methylhistamine oxidation by type B monoamino oxidase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1979; 208: 422-428.
132. Hough L.B. and Domino E.F. Tele-methylhistamine distribution in rat brain. *J Neurochem* 1979; 32:1865-1866
133. Horio Y. et al. Molecular cloning of the guinea-pig histamine H₁ receptor gene. *J.Biochem.* 1993; 114: 408-414.
134. Huang M. et al. Acute stress induces cardiac mast cell activation and histamine release, effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice. *Cardiovascular Research* 2002; 55: 150-160
135. Huggins A.F. and Woodruff G.N. Histamine metabolism in invertebrates. *Comp Biochem Physiol.* 1968; 26: 1107-1111
136. Imajo N. et al. The Protective Effect of H₂-Receptor Activation Against the Duration of Myocardial Hypoxia/Reoxygenation-Induced Ventricular Fibrillation in Sensitized Guinea-Pig Hearts. *J Pharmacol Sci* 2005; 99: 400 – 407
137. Immamura M. et al. Unmasking of activated histamine H₃ receptors in myocardial ischemia; their role as regulators of exocytotic nor epinephrine release. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 27: 1259-1266
138. Imamura M. et al. Activation of histamine H₃-receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release during protracted myocardial ischemia—Comparison with adenosine A₁-receptors and α ₂-adrenoceptors. *Circ Res* 1996; 78: 475–481
139. Inoue I. et al. Characteristics of the mouse genomic histamine H₁ receptor gene. *Genomics* 1996; 36: 178-181
140. Ishikawa S. and Sperelakis N. A novel class of H₃ receptor on perivascular nerve terminalis. *Nature* 1987; 327:158-160
141. Janse M.J. et al. Row of 'injury' current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res* 1980; 47: 151-165

142. Jennings R.B. et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol 1960; 70: 68-78
143. Jennings R.B. et al. Ischemic tissue injury. Am J Pathol 1975; 81: 179-198
144. Jolly S.R. et al. Effects of lodoxamide on ischemic reperfused myocardium. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: 441– 448
145. Joseph D.R. et al. The rat histidine decarboxylase aminoacid sequence as deduced from the complementary DNA is closely related to L-DOPA decarboxylase. Proc Nat Acad Sci USA 1990; 87: 733-737
146. Kaartinen M. et al. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. Circulation 1994; 90: 1669–1678
147. Kaartinen M. et al. Mast Cell Infiltration in Acute Coronary Syndromes: Implications for Plaque Rupture. JACC 1998; 32: 606–12
148. Kalsner S. and Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. Science 1984; 223: 1435-1437
149. Kapeller-Adler R. and Iggo B. Histamine and its derivatives in human urine. Biochim Biophys Acta 1957; 25:394-402
150. Karras D.J. and Kane D.L. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. Emerg med Clin North Am 2001; 19:321-37
151. Karjala S. A. The Partial Characterization of a Histamine Metabolite from Rat and Mouse Urine. Journal of the American Chemical Society 1955; 77: 504-505
152. Kažić T. Lekovi protiv aritmija. U: Kažić T. i Ostojić M., ed. Klinička kardiovaskularna farmakologija, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 407-448
153. Koyama M. et al. Norepinephrine release from the ischemic heart is greatly enhanced in mice lacking histamine H₃ receptors. Mol Pharmacol 2003; 63: 378-382
154. Keitoku M. et al. The receptor mechanisms for histamine actions in proximal portion differ from those in distal portion in human coronary artery Tohoku J Exp Med. 1988; 154: 415-416
155. Keitoku M. et al. Does diffuse intimal thickening in human coronary artery act as a diffusion barrier to endothelium-derived relaxing factor? Tohoku J Exp Med. 1988; 154: 413-414

156. Kelley J.L. et al. The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease. *Mol Med Today* 2000; 6: 304–308
157. Keyzer J.J. et al. Measurement of N tau-methylhistamine concentrations in plasma and urine as a parameter for histamine release during anaphylactoid reactions. *Agents Actions* 1985; 16: 76-9
158. Kim K.S. et al. Distribution of diamine oxidase and imidazole-N-methyltransferase along the gastrointestinal tract. *Comp Biochem Physiol* 1969; 31: 137-45
159. Kim L. and Oudart N. A highly potent and selective H₃ agonist relaxes rabbit middle cerebral artery, in vitro. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 393-396
160. Kishi F. et al. Histamine H₂-receptor-mediated nitric oxide release from porcine endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 177-82
161. Klein I. and Levey G.S. Activation of myocardial adenylyl cyclase by histamine in guinea pig, cat, and human heart. *J Clin Invest.* 1971; 50: 1012-1015
162. Kobayashi T. et al. Cloning, RNA expression and chromosomal location of a mouse histamine H₂ receptor gene. *Genomics* 1996; 37: 390-394.
163. Kollonitsch J. et al. Selective inhibitors of biosynthesis of aminergic neurotransmitters. *Nature* 1978; 274: 906-908
164. Konishi H. and Kakimoto Y. Formation of gamma-glutamylhistamine from histamine in rat brain *J Neurochem.* 1976; 27: 1461-1463
165. Korthuis R.J. and Ganger D.N. Reactive oxygen metabolites, neutrophils and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol* 1993; 16: 119
166. Kounis N.G. and Zavras G.M. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *British Journal of Clinical Practice* 1991; 45: 121–128
167. Kovanen P.T. et al. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084–1088
168. Krauss S. et al. Leukocyte histidine decarboxylase: properties and activity in myeloproliferative disorders. *Blood* 1968; 31: 699-709
169. Kubler W. and Strasser R.H. Signal transduction in myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1994; 15: 437–445
170. Laine P. et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99: 361–369

171. Lantoin F. et al. Nitric oxide production in human endothelial cells stimulated by histamine requires Ca^{2+} influx *Biochem J.* 1998; 330: 695-699
172. Lappalainen H. et al. Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1880–1885
173. Lasley R.D. and Mentzer R.M. Adenosine improves the recovery of postischemic myocardial function via an adenosine A1 receptor mechanism. *Am J Physiol* 1992; 263: 1460–1465
174. Laszlo V. et al. Increased histidine decarboxylase expression during in vitro monocyte maturation; a possible role of endogenously synthesised histamine in monocyte/macrophage differentiation. *Inflamm Res* 2001; 50: 428-34
175. Lazzara R. et al. Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction. *Circ Res* 1978; 42: 740-749
176. Le Coniat M. et al. Chromosomal localization of the human histamine H_1 -receptor gene. *Hum Genet* 1994; 94: 186-188
177. Lepšanović L. Hiperlipoproteinemije. U: Kažić T. i Ostojić M., ed. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 177-207
178. Leurs R. et al. Site-directed mutagenesis of the histamine H_1 receptor reveals a selective interaction of asparagine with subclasses of H_1 receptor agonists. *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 201: 295-301.
179. Leurs R. et al. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 413-463.
180. Ley K. Histamine can induce leukocyte rolling in rat mesenteric venules. *Am J Physiol* 1994; 267: H1017-1023
181. Levi R. Effects of exogenous and immunologically released histamine on the isolated heart: A quantitative comparison. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 182: 227-238
182. Levi R. and Kuye J.O. Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H_1 -receptor antagonists *Eur J Pharmacol.* 1974; 27: 330-338
183. Levi R. and Zavecz J.H. Acceleration of idioventricular rhythms by histamine in guinea pig heart: mediation by H_2 receptors. *Circ Res* 1979; 44: 847-855
184. Levi R. et al. Cardiac histamine receptors. *Fed Proc* 1979; 35: 1942-1947

185. Levi R. And Allan G. Histamine mediated cardiac effects. In: Bristow M ed. Drug induced heart disease. Amsterdam, Elseviernorth Holland Biomedical Press. 1980; 377-379
186. Levi R. et al. Dysrhythmias caused by histamine release in guinea pig and human hearts. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 965-71.
187. Levi R. and Smith N.C. Histamine H (3)-receptors: a new frontier in myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292 :825-30
188. Leurs R. et al. H1- antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489–98
189. Liao W. et al. Novel Effects of Histamine on Lipoprotein Metabolism: Suppression of Hepatic Low Density Lipoprotein Receptor Expression and Reduction of Plasma High Density Lipoprotein Cholesterol in the Rat. *Endocrinology* 1997; 138: 1863-1870
190. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874
191. Li H. et al. Histamine upregulates gene expression of endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 2348-2354
192. Liemas J. et al. Cardiotoxicity of histamine and the possible role of histamine in the arrhythmogenesis produced by certain antihistamines. *Drug Saf.* 1999; 21: 81-87
193. Lindahl K.M. The histamine methylating enzyme system in liver. *Acta Physiol Scand.* 1960; 49:114-38
194. Lindstedt K.A. et al. Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques—a view to a kill. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2007; 11: 739–758
195. Liu C. et al. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor expressed in bone marrow. *Mol.Pharmacol.* 2001; 59: 420-426.
196. Liu G.S. et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350–356
197. Lorenz W. et al. Histamine and histidine decarboxylases in the upper digestive tract of humans, dogs, guinea pigs and rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1967; 258 : 150-159
198. Lovenberg T.W. et al. Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 1101-1107.
199. Lovenberg T.W. et al. Cloning of rat histamine H₃ receptor reveals distinct species pharmacological profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 771-778.

200. Luo X.X. HistamineH3-receptors inhibit sympathetic neurotransmission in guinea pig myocardium. *Eur J Pharmacol.* 1991; 204: 311-314
201. Mackman N. et al. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood* 2004; 104: 3190–3197
202. Malinowska B. and Schliker E. H3 receptor-mediated inhibition of the neurogenic vasopressor response in pithed rats. *Eur J Pharmacol.* 1991; 205: 307-10
203. Malliani A. et al. Neural mechanisms in life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1980; 100: 705-715
204. Mannaioni P.F. and Masini E. The release of histamine by free radicals. *Free Radic. Biol. Med* 1988; 5: 177-197
205. Marco J. et al. Effect of aspirin and ticlopidine on plasma tissue factor levels in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85: 527–531
206. Masini E. et al. The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflammation Research* 1998; 47: 211–220
207. Maslinski C. Histamine and its metabolism in mammals. Part I: Chemistry and formation of histamine. *Agents Action* 1975; 5: 89-107
208. Maslinski C. Histamine and its metabolism in mammals. Part II: Catabolism of histamine and histamine liberation *Agents Actions* 1975; 5: 183-225
209. Maslinski C. and Fogel WA. Catabolism of histamine. In *Histamine and Histamine Antagonists*. Börje Uvnä Ed. 165-189. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, 1991.
210. Matsumoto T. et al. Histamine activates H1-receptors to induce cytosolic free calcium transients in cultured vascular smooth muscle cells from rat aorta *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 135: 172-177
211. McNeill J.H. and Muschek L.D. Histamine effects on cardiac contractility, phosphorylase and adenylyl cyclase. *J Mol Cell Cardiol* 1972; 4: 611-24
212. McNeill J.H. Histamine and the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 720-726
213. Mijailović V. et al. Prognostički značaj akutnog bloka leve grane kod pacijenata sa infarktom miokarda. *ABC - časopis urgentne medicine* 2007; 7: 104-108
214. Misumi K. et al. Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 81: 22–26

215. Miyazawa N. et al. Role of histamine H1 and H2 receptor antagonists in the prevention of intimal thickening. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 362: 53-59
216. Mizuguchi H. et al. Purification and characterization of diamine oxidase (histaminase) from rat small intestine. *J Biochem.* 1994; 116: 631-5.
217. Moguilevsky N. et al. Stable expression of human H₁-histamine-receptor cDNA in Chinese hamster ovary cells- Pharmacological characterisation of the protein, tissue distribution of messenger RNA and chromosomal localisation of the gene. *Eur. J. Biochem.* 1994; 224: 489-495.
218. Mondovi B. et al. Diamine oxidase from pig kidney. Improved purification and properties. *J Biol Chem.* 1967; 242: 1160-7
219. Moons A.H. et al. Tissue factor and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 313–325
220. Morrow D.A. et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur heart J*, 2008; 29:1096-1102
221. Morse K.L. et al. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 1058-1066.
222. Motomura S. and Hashimoto K. Histamine H2-receptor mediated positive dromotropic effect in the canine atrioventricular node *Jpn J Pharmacol.* 1989; 49: 325-35
223. Mugelli A. et al. Induction by histamine of oscillatory activity in sheep Purkinje fibers and suppression by verapamil or lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: 9-15
224. Nakahodo K. et al. Histamine release from rabbit platelets by platelet-activating factor (PAF). *Japanese Journal of Allergology* 1994; 43: 501–510
225. Nakane T. and Chiba S. Characteristics of histamine receptors in the isolated and perfused canine coronary arteries. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1987; 290: 92-103
226. Nakashima Y. et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 842–851
227. Nguyen T. et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol.Pharmacol.* 2001; 59: 427-433

228. Nikolić Heitzler V. Infarkt miokarda sa ST elevacijom. U: Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. ed. Interna medicina, IV izdanje, Zagreb: 2008. str. 573-577
229. Nonaka H. et al. Unique binding pocket for KW-4679 in the histamine H₁ receptor. Eur J Pharmacol 1998; 345: 111-117
230. Oakes S.G. et al. Histamine-induced intracellular free Ca⁺⁺, inositol phosphates and electrical changes in murine N1E-115 neuroblastoma cells. J Pharmacol Exp Ther. 1988; 247:114-121
231. Obata Y. et al. Histamine Increases Interstitial Adenosine Concentration via Activation of Ecto-5'-nucleotidase in Rat Hearts in Vivo. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2001; 298: 71-76
232. Oda T. and Matsumoto S. Identification and characterization of histamine H₄ receptor. Nippon Yakurigaku Zasshi 2001; 118: 36-42.
233. Orlige A. and Hollis T.M. Aortic endothelial and smooth muscle histamine metabolism in experimental diabetes. Arteriosclerosis 1982; 2: 142-150
234. Ostojić M., Kanjuh V. Ateroskleroza. U: Kažić T. i Ostojić M., ed. Klinička kardiovaskularna farmakologija, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 149-176
235. Pardo L. et al. Theoretical studies on the histamine H₂ receptor: construction of a receptor model based on the structural properties of dimaprit and N alpha-guanylhistamine. Mol Pharmacol. 1991; 40: 980-987.
236. Pearson T.A. et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease : Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511
237. Pierpaoli S. et al Histaminergic receptors modulate the coronary vascular response in isolated guinea pig hearts. Role of nitric oxide. Inflamm Res. 2003; 52: 390-396.
238. Podrid P.J. and Myerburg R.J. Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death Clin Cardiol 2005; 28: I3-I11
239. Podzuweit T. Early arrhythmias resulting from acute myocardial ischemia; possible role of cyclic AMP. In: Early Arrhythmias Resulting from Myocardial Ischemia. Mechanisms and prevention by drugs, edited by JR Paratt. London 1982, Macmillan, pp 171-198
240. Pratico D. Antioxidants and endothelium protection. Atherosclerosis 2005; 181: 215-224

241. Prell G.D. and Green J.P. Histamine as neuroregulator. *Annual Review of Neuroscience* 1986; 9: 209-254
242. Qiu R. and Guo Z. Cardiac anaphylaxis in isolated working guinea pig heart. *Acta Pharmacologica Sinica* 1988; 9: 143-147
243. Raible D.G. et al. Pharmacologic characterization of a novel histamine receptor in human eosinophils. *Am J Respir Crit Med* 1994; 149: 1506-1511
244. Randelović M et al. Poremećaji srčanog ritma u AKS. U: Ćirić V., Lović B. eds. *Akutni koronarni sindrom*, Niš: Codex, 2008 str. 95-106
245. Reape T.J. and Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 213–225
246. Reckless J. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions. *Circulation* 1999; 99: 2310–2316
247. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. ed. *Interna medicina*, IV izdanje, Zagreb: 2008. str. 568-573
248. Riley J.F. Histamine and Sir Henry Dale. *Brit. Med. Jour.* 1965; 1: 1488-90
249. Robertson D.A. et al. Ischemic histamine release from the isolated guinea pig heart is associated with ventricular arrhythmias (abstr). *Fed Proc* 1985; 44: 5008
250. Rodbell M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. *Nature* 1980; 284: 17-22
251. Rollins B.J. Chemokines (review). *Blood* 1997; 90: 909–928
252. Rosen M.R. and Reder R.F. Does triggered activity have a role in the genesis of cardiac an-hythmias? *Ann Int Med* 1981; 94: 794-801
253. Rosic M.A. et al. Transport studies of ³H-histamine on the isolated guinea-pig heart by means of paired tracer dilution method. *Yugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1990; 26: 229-232.
254. Rosic M.A. et al. The effects of (R) alpha-methyl histamine on the isolated guinea pig aorta. *Agents Actions Suppl.* 1991; 33: 283-287
255. Rosic M. et al. Glucagon effects on ischemic vasodilatation in the isolated rat heart. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010: doi : 10.155/2010/231832

256. Ross R. Arteriosclerosis, an overview. In: Haber E. ed. Molecular Cardiovascular Medicine, Scientific American Inc, New York: 1995. pp 11-31
257. Ross R. The biology of atherosclerosis. In: Topol E.J. ed. Comprehensive Cardiovascular Medicine, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. pp13
258. Rozenberg I. et al. Histamine H1 Receptor Promotes Atherosclerotic Lesion Formation by Increasing Vascular Permeability for Low-Density Lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2010; 30: 923-930
259. Ruat M. et al. Cloning and tissue expression of a rat histamine H2-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 179: 1470-1478
260. Rusell D. and Snyder S.H. Amine synthesis in rapidly growing tissues: ornithine decarboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo, and various tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968; 60: 1420–1427
261. Rydzynski K. et al. Distribution of mast cells in human heart auricles and correlation with tissue histamine. *Agents Actions*. 1988; 23: 273-5
262. Saari J.T. Characterization of the coronary vascular response to histamine in rabbit hearts using cimetidine. *Pharmacology* 1986; 32: 80-89
263. Sanchez-Chapula J. and Elizade A. Characterization of the effects of histamine on the transmembrane electrical activity of guinea-pig and rabbit SA- and AV-node cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 336: 218-23
264. Sakata Y. et al. Elevation of the plasma histamine concentration in the coronary circulation in patients with variant angina. *American Journal of Cardiology* 1996; 77: 1121–1125
265. Sasaguri Y. and Tanimoto A. Role of Macrophage-derived Histamine in Atherosclerosis-Chronic Participation in the Inflammatory Response. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 122-130
266. Sasaguri Y. et al. Role of Histamine Produced by Bone Marrow–Derived Vascular Cells in Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2005; 96: 974-981
267. Satoshi Y. et al. Role of Histamine H3 Receptors during Ischemia/Reperfusion in Isolated Rat Hearts. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2004; 43: 353-357
268. Schayer R.W. Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo. *Physiol Rev*. 1959; 39:116-26

269. Schayer, R.W. Enzymatic formation of histamine from histidine. In: Rocha e Silva M. ed. Handbook of Experimental Pharmacology, 18/1. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1966. pp 688-725.
270. Schayer R.W. Biogenesis of histamine. In: Rocha e Silva M., ed. Handbook of Experimental Pharmacology, 18/2. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978. pp 109-128.
271. Schayer R.W. and Reilly M.A. Formation and fate of histamine in rat and mouse brain. J. Pharmacol Exp Ther. 1973; 184: 33-40
272. Schlicker E. et al. Histamine H₃ receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. Arch Pharmacol 1988; 337: 588-590.
273. Schlicker E. et al. Inhibition of noradrenaline release in the rat brain cortex via presynaptic H₃ receptors. Arch Pharmacol 1989; 340: 633-638.
274. Schlicker E. et al. Modulation of neurotransmitter release via histamine H₃ heteroreceptors. Fundam Clin Pharmacol 1994; 8: 128-137
275. Schippert B. Determination of histamine and its metabolic products in the pig gastric mucosa. Pharmacology 1979; 19:86-95
276. Schwarz J.C. et al. Histamine formation in rat brain during development. J. Neurochem.1971; 18: 1787-1789
277. Schwartz J.C. et al. Metabolism of methylhistamine formed through a new pathway: decarboxylation of L-3-methylhistidine J Pharmacol. Exp. Ther. 1973; 184: 766-768.
278. Schwarz J.C. Histamine as a transmitter in brain. Life Sci. 1971; 17: 503-518.
279. Schwartz J.C. Metabolism and functions of histamine in the brain. Curr Dev Psychopharmacol. 1979; 5: 173-261
280. Schwartz J.C. et al. Neuropeptidases responsible for the inactivation of enkephalins and the pharmacology of their inhibitors. J Pharmacol. 1986; 17: 104-22
281. Schwartz J.C. et al. Histaminergic transmission in mammalian brain. Physiol.Rev. 1991; 71: 1-151.
282. Seghaye M.C. et al. Histamine liberation related to cardiopulmonary bypass in children: possible relation to transient postoperative arrhythmias.J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 111: 971-981

283. Senges J. et al. Ventricular arrhythmias in cardiac anaphylaxis. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1977; 300: 115-121
284. Singh M. and Saini H. Resident Cardiac Mast cell and Ischemia-Reperfusion Injury. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 2003; 8: 135-148
285. Shaff R.E. and Beaven M.A. Turnover and synthesis of diamine oxidase (DAO) in rat tissues. Studies with heparin and cycloheximide. Biochem Pharmacol. 1976; 25: 1057-62
286. Shore P.A. et al. A method for fluorometric assay of histamine in tissue. Journal of the American Chemical Society 1959; 127: 182-186.
287. Sjaastad O. Possible in vivo de-acetylation of N-acetylhistamine in man. Nature 1967; 216: 1111-1112
288. Shigenobu K. et al. Electrophysiological and mechanical studies on the cardiac effects of a histamine H₂ receptor antagonist, cimetidine, in the isolated guinea pig myocardium. J Pharm Dyn 1979; 2: 141-150
289. Shin N. et al. Molecular modeling and site-specific mutagenesis of the histamine-binding site of the histamine H₄ receptor. Mol Pharmacol 2002; 62: 38-47
290. Sperelakis N., Vogel S. Development of electrical activity in cardiac pacemaker cells. In Cellular Pacemakers, vol 1, Mechanisms of Pacemaker Generation, edited by DO Carpenter. New York 1982, John Wiley, pp 9-66
291. Stark U. et al. Antiarrhythmic effects of adenosine on ischemia-induced ventricular fibrillation. Journal of Critical Care 2001; 16: 8-16
292. Steffel J. et al. Histamine Induces Tissue Factor Expression. Circulation 2005; 112: 341-349
293. Steffel J., et al. Tissue Factor in Cardiovascular Diseases Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Circulation 2006; 113: 722-731
294. Stevenson W.G. et al. The spectrum of death after myocardial infarction: A necropsy study. Am Heart J 1989; 118: 1182-1188
295. Stojković A. et al. Terapija bradikardnih poremećaja srčanog ritma u AIM. U: Ćirić V., Lović B. eds. Akutni koronarni sindrom, Niš: Codex, 2008. str. 95-106
296. Stone G.W. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364: 226-235

297. Stremoukhov A.A. Histamine-Dependent Changes In Free Radical Processes during Coronary Heart Disease. *Bulletin of Exp Biol and Medic* 2001; 132: 1157-59
298. Suzuki O. and Matsumoto T. Purification and properties of diamine oxydase from human kidney. *Biogenic Amines* 1987; 4: 237-245.
299. Šmalcelj A., Buljević B. Poremećaji ritma i sprovođenja U: Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. ed. *Interna medicina*, IV izdanje, Zagreb: 2008. str. 573-577
300. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. ed. *Interna medicina*, IV izdanje, Zagreb: 2008. str. 573-577
301. Tachibana T. et al. Regulation of the activity of histamine N-methyltransferase from guinea pig scin by biogenetic amines. *Exp Mol Pathol* 1986; 45: 257-269.
302. Takagishi T. et al. Expression of the histamine H1 receptor gene in relation to atherosclerosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 981-988
303. Takahashi K. et al. Targeted disruption of H3 receptors results in changes in brain histamine tone leading to an obese phenotype. *J Clin Invest* 2002; 110: 1791-1799
304. Takeuchi Y. et al. Effects of histamine 2 receptor antagonists on endothelial-neutrophil adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules induced by high glucose levels. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 50-55
305. Tanimoto A. et al. Histamine network in atherosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine* 2006; 16: 280-284
306. Tajima T. and Dohi Y. Histamine induced or enhanced delayed afterdepolarization and triggered activity in guinea-pig papillary muscles. A preliminary study. *Jpn Heart J.* 1985; 26: 985-92
307. Thornton J.D. et al. Intravenous pre-treatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation* 1992; 85: 659–665.
308. Toda N. Isolated human coronary arteries in response to vasoconstrictor substances. *Am J Physiol.* 1983; 245: H937-941
309. Topol E.J. and Yadav J.S. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease (review). *Circulation* 2000; 101: 570–580
310. Traiffort E. et al. Expression of a cloned rat histamine H₂ receptor mediating inhibition of arachidonate release and activation of cAMP accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 2649-2653.

311. Traiffort E. et al. Guinea-pig histamine H₁ receptor. I. Gene cloning, characterization, and tissue expression revealed by in situ hybridization. J. Neurochem 1994; 62: 507-518.
312. Traiffort E. et al. The guinea-pig histamine H₂ receptor: Gene cloning, tissue expression and chromosomal localization of its human counterpart. Biochem Biophys Res Comm. 1995; 211: 570-577.
313. Trendelenburg U. The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. J Pharmacol Exp Ther. 1960; 130: 450-60
314. Trzeciakowski J.P. Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype. J Pharmacol Exp Ther 1987; 243: 874-880
315. Tufvesson G. Purification and properties of human amniotic fluid diamine oxidase Scand J Clin Lab Invest. 1978; 38: 463-72
316. Yamamoto S. et al. SM-20550, a new Na⁺-H⁺ exchange inhibitor and its cardioprotective effect in ischemic-reperfused isolated rat hearts by preventing Ca²⁺ overload. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 855-862
317. Yamashita M. et al. Expression cloning of a cDNA encoding the bovine histamine H₁ receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 11515-11519
318. Yamauchi K. et al. Nucleotide sequence of the cDNA encoding L-histidine decarboxylase derived from human basophilic leukemia cell line, KU-812-F. Nucleic Acids Res. 1990; 18:5891
319. Yellon D.M. and Hausenloy D.J. Myocardial Reperfusion Injury. N Engl J Med 2007; 357: 1121-1135
320. Yoshitomi I. et al. alpha-Fluoromethylhistidine decreases the histamine content of the rat right atrium under the influence of sympathetic activity. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1989; 339: 528-32
321. Yuan Z. et al. Cloning, expression and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. Mol Pharmacol 2001; 59: 434-441.
322. Waldmeier P.C. et al. Methylhistamine: evidence for selective deamination by MAO type B in the rat brain in vivo. J. Neurochem 1977; 29: 785-790.
323. Weinreich D. gamma-Glutamylhistamine: a major product of histamine metabolism in ganglia of the marine mollusk. Aplysia californica. J Neurochem. 1979; 32: 363-369

324. Werle E. and Lorenz W. Histamine and histidine decarboxylases in the thyroid and the thymus. *Biochem Pharmacol.* 1966; 15:1059-70
325. Wojcicka G. et al. Oxidative stress in hypertension. *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58:183-93
326. Wolff A.A. and Levi R. Histamine and cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1986; 58:1-16
327. Wolff A.A. and Levi R. Ventricular arrhythmias parallel cardiac histamine efflux after coronary artery occlusion in the dog. *Agents Actions* 1988; 25: 296-306
328. Wollemann M. and Papp J.G. Blockade by cimetidine of the effects of histamine on adenylate cyclase activity, spontaneous rate and contractility in the developing prenatal heart. *Agents Actions* 1979; 9: 29-30
329. Wu K.K. Platelet activation mechanisms and markers in arterial thrombosis. *Journal of Internal Medicine* 1996; 239: 17–34
330. Van de Voorde J. et al. Influence of vascular tolerance to nitroglycerin on endothelium-dependent relaxation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1987; 290: 215-221
331. Van de Voorde J. et al. Heterogenous effects of histamine on isolated rat coronary arteries *Eur J Pharmacol.* 1994; 271: 17-23
332. Vassalle M. Cardiac autonomicity and its control. In: *Excitation and Neural Control of the Heart*, edited by MN Levy, M Vassalle. Washington, D.C. 1982, American Physiological Society, pp 59-77
333. Vasiljević Z. Ishemijske bolesti srca i principi lečenja. U: Kažić T. i Ostojić M. ed. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 243-268
334. Verdieri M. et al. Synthesis and release of 3H-histamine in slices from rat brain. *Agents Actions* 1974; 4:184-5
335. Verma S.C. and McNeill J.H. Cardiac histamine receptors: Differences between left and right atria and right ventricle. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 200: 352-362
336. Verma S. and Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549
337. Vigorito C. et al. Cardiovascular effects of histamine infusion in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 531-537
338. Vigorito C. et al. Direct coronary vasodilator effects of intracoronary histamine administration in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8: 933-939

339. Vink A. et al. Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: Determined by systemic factors? J Am Coll Cardiol 2001; 38: 718–723
340. Vinten-Johansen J. et al. Broad-spectrum cardioprotection with adenosine. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1942–1948
341. Virmani R. et al. Sudden cardiac death. Cardiovasc Pathol 2001; 10: 275-282
342. Vizuite M.L. et al. Detailed mapping of the histamine H₂ receptor and its gene transcripts in guinea-pig brain. Neuroscience 1997; 80: 321-343.
343. Zappia J. et al. The specificity of s-adenosylmethionine derivatives in methyl transfer reactions. J Biol Chem 1969; 244: 4499-4509.
344. Zavecz J.H. and Levi R. Pharmacological characterization of the receptors mediating histamine induced idioventricular tachyarrhythmias. Fed Proc 1976; 35: 645
345. Zdravković-Ćirić S. et al. Markeri ishemiје i nekroze miokarda. U: Ćirić V., Lović B. eds. Akutni koronarni sindrom, Niš: Codex, 2008. str. 119-135

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Редни број:
РБ

Идентификациони број:
ИБР

Тип документације:
ТД

Монографска публикација

Тип записа:
материјал
ТЗ

Текстуални штампани

Врста рада:
ВР

Докторска дисертација

Аутор:
АУ

Владимир Здравковић

Ментор/коментор:
МН

Проф. др Мирко Росић

Наслов рада:
НР

Концентрација хистамина у
крви болесника са
исхемијском болешћу срца

Језик публикације:
ЈП

Српски (ћирилица)

Језик извода:
ЈИ

Српски/Енглески

Земља публикавања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Шумадија
Година: ГО	2012.
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34000 Крагујевац, Србија Светозара Марковића 69
Физичи опис рада: ФО	Дисертација има 146 страна садржи 7 поглавља, 9 слика 15 графикана, 10 табела 345 референци
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Кардиологија
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Хистамин, аритмије, исхемија миокарда
УДК	
Чува се: ЧУ	У Библиотеци Факултета медицинских наука у Крагујевцу, 34000 Крагујевац, Србија, Светозара Марковића 69
Важна напомена: ВН	

**Извод:
ИД**

Хистамин је вазоактивни метаболит који се у коронарној циркулацији ослобађа током исхемије и некрозе миокарда. Концентрација хистамина у крви је у корелацији са величином инфарктне зоне као и појављивањем вентрикуларних аритмија. Циљ овог рада је да се истражи концентрација хистамина у крви болесника са коронарном болешћу и поремећајима срчаног ритма. Одређивање концентрације овог биогеног амина у периферној крви ћемо радити Шоровом модификованом флуориметријском методом, која је прецизна, осетљива и специфична за мерење концентрације хистамина. Испитаћемо да ли постоји разлика у вредностима концентрације хистамина у крви особа које болују од исхемијске болести срца у односу на здраве испитанике. Такође, испитаћемо да ли концентрација хистамина у крви зависи од типа исхемијске болести срца као што су: SCAD (од енгл- stable coronary artery disease), ACS- UA (од енгл- acute coronary syndrome – Unstable Angina), или ACS- STEMI (од енгл- acute coronary syndrome – ST Elevation Myocardial Infarction) тип. На послетку, одредићемо да ли постоји корелација нивоа

хистамина у крви са
учесталошћу и врстом
срчаних аритмија који се
јављају у коронарној
болести. На основу
результата добијених из ове
студије моћи ћемо боље да
сагледамо улогу и значај
хистамина у коронарној
болести и поремећајима
срчаног ритма

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

17.06.2011.

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

Проф. др Владимир
Јаковљевић, Факултет
медицинских наука у
Крагујевцу, председник
Проф. др Драган Сагић,
медицински факултет у
Београду, члан
Проф. Сузана Пантовић,
Факултет медицинских
наука у Крагујевцу, члан
Проф. др Виолета Ирић
Ћупић, Факултет
медицинских наука у
Крагујевцу, члан
Проф. др Зорица Лазић
Факултет медицинских наука
у Крагујевцу, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type:
DT

Monographic publication

Type of record:
TR

Textual printed material

Contents code:
CC

PhD thesis

Author:
AU

Vladimir Zdravković

Menthor/co-mentor
MN

Prof dr. Mirko Rosić

Title:

Histamine Blood
Concentration in Ischemic
Heart Disease Patients

Language of text:
LT

Serbian (Cyrillic)

Language of abstract:

Serbian (Cyrillic)/English

Country of publication:
CP

Serbian

Locality of publication:
LP

Sumadija municipality

Publication year:
PY

2012.

Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	34000 Kragujevac, Serbia Svetozara Markovica 69
Physical description PD7	Thesis contains 146pages, 7 chapters, 9 figures, 15 graphs, 10 tables and 345 citations
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Cardiology
Subject/key words: SKW UDC	Histamine, arrhythmias myocardial ischemia
Holding data:	Library of Faculty of Medical Sciences Kragujevac 34000 Kragujevac, SERBIA Svetozara Markovica st. , 69
Note: N	
Abstarct:	Histamin is a vasoactive metabolite released in the coronary circulation during ischemia and myocardial necrosis. The histamine concentration in the blood correlates with the infarct zone size and the occurence of ventricular arrhythmias. The task of this study was to examine the histamine concentration in the blood of the patients with coronary artery disease and hearth rhythm disturbances. Shore modified fluorometric method, which is accurate, sensitive

and specific for measuring of histamine concentration was used for the determination of this biogenic amine concentration in the peripheral blood. We examined whether there were differences in the histamine concentration in blood of the patients suffering from ischemic hearth disease compared with the healthy subjects. We also examined whether the histamine concentration in the blood depended on the type of ischemic hearth disease, such as SCAD (stable coronary artery disease), ASC-UA (acute coronary syndrome – Unstable Angina), or ACS-STEMI (acute coronary syndrome – ST Elevation Myocardial Infarction) type. Finally, it was determined whether there was a correlation between the level of histamine in the blood with the frequency and type of cardiac arrhythmia that occurred in coronary disease. Based on the results obtained in this study the role and significance of histamine in coronary artery disease and hearth rhythm disorders will be better understood.

Accepted by the Scientic Board on:
ASB

17th of July 2011 year

Defended on:
DE

**Thesis defended board :
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB**

**Vladimir Jakovljević, MD, PhD
Faculty of Medical Sciences in
Kragujevac, the chairman
Dragan Sagić, MD, PhD,
Medical Faculty in Belgrade,
the member
Suzana Pantović PhD Faculty
of Medical Sciences in
Kragujevac, the member
Violeta Irić Ćupić, MD, PhD,
Faculty of Medical Sciences in
Kragujevac, the member
Zorica Lazić, MD, PhD,
Faculty of Medical Sciences in
Kragujevac, the member**

БИБИОГРАФИЈА АУТОРА

Име и презиме	Владимир Здравковић
Датум, место и година рођења	12.09.2012. године, Крагујевац
Садашње запошлење	- Катедра за Интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу - Клиника за кардиологију, КЦ Крагујевац
Тел./ Електронска пошта	+381 34 505058 / vlada_z@ptt.rs
Основне студије	2000. година, Медицински факултет, Универзитет у Београду
Специјализација	2007. година, Интерна медицина, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу
Докторска теза	2012. година, Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу срца
Ментор	Проф. др Мирко Росић
Медицинско усавршавање	- Едукација из области инвазивних кардиолошких процедура (коронарографије, PCI) у Институту за КВБ " Дедиње ", април 2009 - април 2010. год., новембар, децембар 2010.год. - Едукација из области УЗ дијагностике у Институту за КВБ " Дедиње ", септембар - децембар 2009. год. - Едукација из области инвазивних кардиолошких процедура (перикардне пункције, примарне PCI) Клиника за кардиологију КЦ Србија, мај – октобар 2010. година.
Академско запошлење	2002. године Асистент приправник, Физиологија 2008. године Асистент, Интерна медицина
Укупан број радова (SCI листа)	5
Укупан број цитата	2
Чланство у стручним организацијама	Европско удружење кардиолога, Удружење кардиолога Србије, Лекарска комора Србије
Познавање страних језика	Енглески/точно

БИБЛИОГРАФИЈА АУТОРА

- 5 научних радова штампаних у целини у часописима међународног значаја
- 3 научна рада штампана у целини у часописима националног значаја
- 4 рада саопштена на научним скуповима међународног значаја
- 12 радова саопштених на научним скуповима националног значаја

СПИСАК РАДОВА

Научни радови објављени у целини у часописима међународног значаја
(категорија M20):

1. **Zdravkovic V.**, Pantovic S., Rosic G., Tomic-Lucic A., Zdravkovic N., Colic M., Obradovic Z., Rosic M. Histamine Blood Concentration in Ischemic Heart Disease Patients. Journal of Biomedicine and Biotechnology, vol 2011, Article ID 315709, 8 pages, 2011. doi:10.1155/2011/315709.

M22

2. **Zdravkovic V.**, Vucic R., Lazic Z., Iric-Cupic V., Jovic M., Davidovic G., Zdravkovic N. Two different ischaemic heart entities with the same clinical presentation. Advances in Interventional Cardiology 2011; 7 (3): 265-9.

M23

3. Zdravkovic N., Pavlovic S., **Zdravkovic V.**, Pejnovic N., Arsenijevic N., Lukic M.L. ST2 Gene-Deletion Reveals a Role of Foxp3+ Regulatory T Cells in Diabetes Modulation in BALB/c mice. Translational Research 2012. doi:10.1016/j.trsl.2012.10.005.

M21

4. Вучић Р., Кнежевић С., Лазић З., Андрејић О., Динчић Д., Ирић-Ћупић В., **Здравковић В.** Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain in view of pulmonary thromboembolism. Војносанит Прегл. 2012; 69(10): 913-6

M23

5. Младеновић В., **Здравковић В.**, Јовић М., Вучић Р., Ирић-Ћупић В., Росић М. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Војносанит Прегл. 2010;67(4): 291-5.

M23

Научни радови објављени у целини у часописима националног значаја (категорија M50):

1. **Здравковић В.**, Пантовић С.Б., Росић М.А., Росић Г.Л., Митровић Д. Хистамин-метаболизам и улоге. Apollinem medicum et Aesculapium 2003;1(4): 22-26

M53

2. Пантовић Б.С., Росић Ј.Г., Росић А.М., Радосављевић М., Којић М., Миловановић Ј., Лучић П.А., Радовановић Р.М., **Здравковић С.В.** Advanced approach to biomechanical and functional tissue properties-new design of applied hardware and software. Medicus 2005; 6(1):18-20.

M52

3. Чупић-Ирић В., Милорадовић В., Вучковић Ј., **Здравковић В.** Time dependence of hypolipemic statin effects. Medicus 2005; 6(1): 25-30.

M52

Научни радови саопштени на научним скуповима међународног значаја (категорија M30):

1. Mladenovic M., Djukic A., Jovic M., **Zdravkovic V.**, Rosic M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 11th European Congress of Endocrinology, April 25-29 2009, Istanbul, Turkey. 2009; 20: P377

M34

2. Iric-Cupic. V., Davidovic G., **Zdravkovic V.**, Djokic I., Vucic R., Petrovic M., Djurdjevic P., Mladenovic V., Vuckovic J., Cupic B. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patient with hyperlipidaemia. Mediterranean cardiology meeting, May 29-31 2011, Catania, Italy. 2011; 23

M34

3. Iric-Cupic. V., Davidovic G., **Zdravkovic V.**, Djokic I., Vucic R., Petrovic M., Djurdjevic P., Mladenovic V., Vuckovic J., Cupic B. Hypotenzia as the bad side effect during neuroleptic treatments. Mediterranean cardiology meeting, May 29-31 2011, Catania, Italy. 2011; 42

M34

4. Iric-Cupic. V., Davidovic G., **Zdravkovic V.**, Djokic I., Vucic R., Petrovic M., Djurdjevic P., Mladenovic V., Vuckovic J., Cupic B. The effect of atrovastatin on lipoproteins parametar. Mediterranean cardiology meeting, May 29-31 2011, Catania, Italy. 2011; 42

M34

Научни радови саопштени на научним скуповима националног значаја (категорија M60):

1. **Здравковић В.**, Симић И., Вуловић Д., Милорадовић В., Тасић М., Пантовић С., Здравковић Н. & Росић М. Histamine Blood Concentration In Acute Coronary Syndrome. XVIII конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2011; 30: 74 .

M64

2. Вуловић Д., Тасић М., Милорадовић В., Јагић Н., **Здравковић В.**, Симић И., Николић Д., Срећковић М., Вучић Р., Смиљанић З. Дугорочни ефекат перкутаних коронарних интервенција вођених коришћењем испитивања функционалне фракционе резерве – FFR. XVIII конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2011; 30: 81

M64

3. Симић И., Милорадовић В., **Здравковић В.**, Вуловић Д., Тасић М., Вучић Р. Ангиографија, дво и тродимензионално софтверско моделирање, у корелацији са фракционом резервом протока код граничних стеноза коронарних артерија. XVIII конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2011; 30: 99

M64

4. Милорадовић В., Тасић М., Николић Д., Јагић Н., Срећковић М., Вуловић Д., **Здравковић В.**, Вучић Р., Симић И., Игњатовић В., Ирић-Ћупић В., Давидовић Г., Ђокић-Николић И. Ехокардиографска процена виталног миокарда добутамин стрес ехокардиографијом код пацијената са ниском ејекционом фракцијом и дијабетес мелитусом. XVIII конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2011; 30: 97

М64

5. Тасић М., Милорадовић В., Јагић Н., **Здравковић В.**, Симић И., Николић Д., Вуловић Д., Вучић Р., Тасић Н., Томашевић С. Иницијално искуство у исхемијском посткондиционирању у условима акутног инфаркта са ST елевацијом. XVIII конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2011; 30: 107

М64

6. Ирић-Ћупић В., Вучковић М., Вучковић Ј., Давидовић Г., **Здравковић В.** Ефекат аторвастатина и симвастатина на ниво LDL холестерола. II конгрес удружења за атеросклерозу са међународним учешћем. Зборник сажетака 2004; 98.

М64

7. Давидовић Г., Ђокић И., **Здравковић В.**, Вучић Р. Значај електрокардиографске дијагностике акутног коронарног синдрома код пацијената са блоком леве гране Hisso-vog снопа у рационалној примени тромболитичке терапије. Први национални конгрес рационалне терапије у медицини. 25.–26. септембар 2008; Крагујевац, Србија. ПП-08, 40. Крагујевац: МЕДРАТ; 2008.

М64

8. Милорадовић В., Јагић Н., Симић И., Тасић М., Милорадовић М., **Здравковић В.**, Ирић-Ћупић В. Перкутане коронарне интервенције у центрима без кардиохируршке подршке-искуство катетеризационе лабораторије КЦ Крагујевац. XVI конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2007; 57.

М64

9. Ђокић И., Милорадовић М., Милорадовић В., Ирић-Ћупић В., Јовић М., Вучић Р., Тасић М., Симић И., Петровић Њ., **Здравковић В.** Липидни профил код болесника са коронарном болешћу верификованом селективном коронарографијом на интензивној терапији статинима у КЦ Крагујевац у периоду од октобра 2005. до августа 2007. године. Сажетак радова-XVI конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем, 2007; 71.

М64

10. Вучић Р., Милорадовић В., Јовић М., Петровић Њ., Ирић-Ћупић В., Милорадовић М., Вучковић М., **Здравковић В.**, Ђокић И., Тасић М.. Локализација инфаркта миокарда са ST-елевацијом као фактор брзине хоспитализације. XVI конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2007; 87.

M64

11. Јовић М., Вучић Р., Петровић Њ., Ирић-Ћупић В., Вучковић Ј., Вејиновић З., Милојковић Б., Игњатовић В., **Здравковић В.** Г. Давидовић. Заступљеност фактора ризика код пацијената са инфарктом без ST-елевације у коронарној јединици КЦ Крагујевац током 2006. године. XVI конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2007; 89.

M64

12. Јовић М., Вучић Р., Петровић Њ., Ирић-Ћупић В., Вучковић Ј., Милорадовић В., Ђокић И., Тасић М., **Здравковић В.**, Митровић В.. Плућна емболија и тиреотоксична криза. XVI конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Књига сажетака 2007; 117.

M64

Учесће на пројектима

Од 2003. до 2005. године Владимир Здравковић је учествовао као сарадник на пројекту бр.1246 Програма за основна истраживања Министарства за науку, технологију и развој Републике Србије, под називом "Транспорт биолошки активних молекула кроз физиолошке мембране", руководиоца пројекта је био проф. др Мирко Росић (Медицински факултет у Крагујевцу).

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНА

<i>I Описи подаци</i>
Име и презиме: Владимир Здравковић
Садашње запослење: Катедра за Интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу ; Клиника за кардиологију, КЦ Крагујевац
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу срца
Број страница: 146
Број слика: 9
Број библиографских података: 345
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу, Клиника за кардиологију КЦ Крагујевац
Научна област: Кардиологија
Ментор: Проф. др Мирко Росић
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 17.06.2011. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: бр. одлуке 124/16 од 19.03.2012. донете на Стручном већу Факултета медицинских наука
Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације: Проф. др Драган Сагић Проф. др Зорица Лазић Проф. др Мирко Росић-ментор
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Владимир Јаковљевић Проф. др Драган Сагић Проф. др Сузана Пантовић Проф. др Виолета Ирић Ћупић Проф. др Зорица Лазић
Датум одбране дисертације: