

РОЛЬ P2-РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННОГО КОМПОНЕНТА В НЕЙРОГЕННОМ КОНТРОЛЕ ТОНУСА БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА

DOI: 10.17691/stm2017.9.1.10

УДК 612.172.1:616.14.001.6–007.64:615.2

Поступила 2.03.2016 г.

© **Б.А. Зиганшин**, ассистент кафедры хирургических болезней №2¹;
Л.Р. Гиниятова, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии¹;
Д.А. Славин, к.м.н., доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии²;
Р.Р. Камалиев, к.б.н., ассистент кафедры фармакологии с курсами фармакогнозии и ботаники¹;
А.П. Зиганшина, аспирант кафедры офтальмологии¹;
А.А. Спасов, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии³;
Р.К. Джорджикия, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №2¹;
А.У. Зиганшин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсами фармакогнозии и ботаники¹;
 профессор кафедры фундаментальной и клинической фармакологии⁴

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Республика Татарстан, 420012, Бултерова, 49;

²Казанская государственная медицинская академия, Казань, Республика Татарстан, 420012, ул. Бултерова, 36;

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 400008, пл. Павших Борцов, 1;

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Республика Татарстан, 420008, ул. Кремлёвская, 18

Цель исследования — экспериментальное изучение роли P2-рецептор-опосредованного компонента в нейрогенном контроле тонуса варикозно-измененной и здоровой большой подкожной вены (БПВ) человека.

Материалы и методы. Исследованы сегменты БПВ, полученные от двух групп больных: 1-я группа (n=14) — больные с варикозной болезнью, которым БПВ удалялась в процессе хирургического лечения данного заболевания; 2-я группа (n=21) — больные с ишемической болезнью сердца, которым проводилась операция аортокоронарного шунтирования с использованием БПВ в качестве аутошунта. Механическую активность изолированных вен исследовали *in vitro* под воздействием электрической стимуляции до и после инкубации с атропином и фентоламином, неселективными антагонистами P2-рецепторов пиридоксальфосфат-6-азофенил-2',4'-дисульфатом (PPADS) и сурамином, а также после десенситизации P2X-рецепторов α,β -метилтен-АТФ.

Результаты. Атропин и фентоламин полностью не угнетали сократительные ответы, вызванные стимуляцией электрическим полем в варикозных и неварикозных БПВ. PPADS (10 и 30 мкМ) и сурамин (100 и 300 мкМ) статистически значимо снижали амплитуду сократительного ответа БПВ в обеих группах вен ($p < 0,05$) на фоне атропина и фентоламина. α,β -метилтен-АТФ (10 мкМ) незначительно снижал амплитуду сократительного ответа БПВ, однако достоверности не выявлено ($p > 0,05$). Атропин, фентоламин и PPADS в меньшей степени угнетали сокращения в группе варикозно-измененных вен по сравнению с венами, не пораженными варикозной болезнью.

Заключение. Выявленное наличие P2-рецептор-опосредованного компонента нейрогенного контроля тонуса БПВ человека и дальнейшее изучение механизма действия P2-рецепторов могут служить перспективной базой для создания лекарственных препаратов как для лечения варикозной болезни, так и для профилактики спазмирования после наложения аортокоронарного шунта.

Ключевые слова: P2-рецепторы; большая подкожная вена человека; БПВ; варикозная болезнь вен.

Как цитировать: Ziganshin B.A., Giniyatova L.R., Slavin D.A., Kamaliev R.R., Ziganshina A.P., Spasov A.A., Dzhordzhikiya R.K., Ziganshin A.U. The role of P2 receptor-mediated component in neurogenic tone control of human great saphenous vein. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 85–91, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.10>

Для контактов: Зиганшин Айрат Усманович, e-mail: auziganshin@gmail.com

The Role of P2 Receptor-Mediated Component in Neurogenic Tone Control of Human Great Saphenous Vein

B.A. Ziganshin, MD, Assistant, Department of Surgical Diseases No.2¹;
L.R. Giniyatova, MD, PhD, Assistant, Department of Pediatrics¹;
D.A. Slavin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endoscopy, General and Endoscopic Surgery²;
R.R. Kamaliev, PhD, Assistant, Department of Pharmacology with Courses of Pharmacognosy and Botany¹;
A.P. Ziganshina, MD, PhD Student, Department of Ophthalmology¹;
A.A. Spasov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology³;
R.K. Dzhordzhikiya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.2¹;
A.U. Ziganshin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology with Courses of Pharmacognosy and Botany¹; Professor, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology⁴

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation;

²Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation;

³Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400008, Russian Federation;

⁴Kazan (Volga region) Federal University, 18 Kremlevskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russian Federation

The aim of the investigation was to evaluate experimentally the role of the P2 receptor-mediated component in neurogenic tone control of human varicose-affected and healthy great saphenous vein (GSV).

Materials and Methods. The material for the study were segments of GSV obtained from two groups of patients: group 1 (n=14) included patients with varicose vein disease, in whom GSV was removed during surgical treatment; group 2 (n=21) comprised patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting using GSV as an autograft. Mechanical activity of the isolated veins was studied *in vitro* by electrical stimulation before and after incubation with atropine and phentolamine, pyridoxal-phosphate-6-azophenyl-2',4'-disulfonate (PPADS) and suramin (both nonselective antagonists of P2 receptors), and also after desensitization of P2X receptors by α,β -methylene ATP.

Results. Atropine and phentolamine did not completely inhibit the contractile responses evoked by electric field stimulation of the varicose and non-varicose GSV. PPADS (10 and 30 μM) and suramin (100 and 300 μM) significantly reduced the contractile amplitude of GSV response in both groups of veins ($p < 0.05$) in the presence of atropine and phentolamine. α,β -methylene ATP (10 μM) did not significantly reduce the amplitude of the GSV contractile response ($p > 0.05$). Atropine, phentolamine and PPADS inhibited the contractile responses to a lesser extent in the varicose-affected veins compared to the veins unaffected by varicose disease.

Conclusion. These experimental results suggest the presence of the P2 receptor-mediated component in the neurogenic control of human GSV tone. Further studies of the P2 receptor mechanism of action is promising for the development of drugs both for treating varicose veins and for preventing spasm of the venous grafts after aortocoronary bypass surgery.

Key words: P2 receptors; human great saphenous vein; GSV; varicose vein disease.

За последние несколько десятилетий P2-рецепторы были обнаружены во многих кровеносных сосудах человека и животных [1]. Это особый класс рецепторов, эндогенным лигандом которых является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) [2]. P2-рецепторы делятся на два больших семейства — P2X и P2Y, отличающихся своей структурой и механизмом действия. P2X-рецепторы — это типичные лигандоперирующие ионные каналы, в то время как P2Y-рецепторы по механизму действия являются метаболитными G-протеин-опосредованными рецепторами [3]. При этом локализуясь на гладкомышечных клетках P2X-рецепторы опосредуют тонизирующее действие нуклеотидов на сосуды, тогда как находящиеся на эндотелии P2Y-рецепторы обеспечивают вазодилатацию [4]. В настоящее время накапливаются сведения о роли внеклеточной АТФ в регуляции сердечно-со-

судистой системы человека в целом и кровеносных сосудов в частности [1]. Последние исследования свидетельствуют о потенциальной возможности использования агонистов и антагонистов P2-рецепторов в клинической практике [5].

Большая подкожная вена (БПВ) бедра человека является важным кровеносным сосудом, поскольку наиболее часто используется в качестве аутошунта при различных шунтирующих операциях (аортотрансформация, бедренно-подколенное шунтирование и т.д.). В то же время БПВ наиболее часто поражается варикозной болезнью нижних конечностей в результате хронического заболевания вен (ранее — хроническая венозная недостаточность) [6], что ограничивает ее пригодность для хирургических операций.

Наличие и активность P2-рецепторов в БПВ человека были показаны в предыдущих исследованиях

[7–10]. Однако физиологическая и патофизиологическая роль этих рецепторов в здоровой и варикозной БПВ человека остается невыясненной. В частности, неизвестно, участвуют ли обнаруженные в БПВ P2-рецепторы в формировании тонуса сосудистой стенки и активируются ли они в ответ на нервные импульсы.

Цель исследования — экспериментальное изучение степени вовлечения P2-рецепторов в осуществление нейрогенного контроля тонуса варикозно-измененной и не пораженной варикозной болезнью большой подкожной вены человека.

Материалы и методы

Протокол забора ткани для экспериментов.

В исследовании использовали сегменты БПВ, которые получали от пациентов во время выполнения хирургических вмешательств, требующих забора БПВ. Все пациенты находились на стационарном хирургическом лечении в клиниках Казани. Были сформированы две группы.

1-я группа — пациенты с варикозной болезнью нижней конечности в стадии субкомпенсации (С2–С3-стадии по классификации CEAP [11]), которым производилась операция флебэктомии по Троянову–Тренделенбургу–Бэбкоку. Группа включала 14 человек, из них 12 женщин и 2 мужчин в возрасте 32–60 лет. У каждого пациента забирали проксимальный сегмент вены длиной 1,5–2 см в верхней трети бедра в 2–3 см от сафено-фemorального соустья. Данный сегмент БПВ был наиболее удобен для забора во время операции, а также обеспечивал минимальную степень травматизации сосуда, что гарантировало жизнеспособность ткани на протяжении всего эксперимента.

2-я группа — пациенты с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения III–IV функционального класса; у большинства больных отмечался постинфарктный кардиосклероз. Этой группе пациентов проводилось аортокоронарное шунтирование с использованием БПВ в качестве аутовены. Группу составили 21 человек, из них 20 мужчин и 1 женщина в возрасте 41–65 лет. Сегмент вены длиной 1–1,5 см забирали в пределах верхней трети голени, поскольку БПВ именно на этом участке наиболее часто используется при аортокоронарном шунтировании. Всем пациентам из данной группы на дооперационном этапе проводили ультразвуковое исследование БПВ обеих нижних конечностей для определения наличия патологического расширения и обратного рефлюкса. В исследование были включены только пациенты с нормальными показателями ультразвукового обследования (полное отсутствие рефлюкса) и без других проявлений хронической венозной недостаточности.

Подготовка сосудистых препаратов к эксперименту. Сразу после интраоперационного забора БПВ сегмент вены, предназначенный для исследования, помещали в модифицированный раствор Кребса (охлажденный до 4°C) и транспортировали в фармакологическую лабораторию для исследования (от за-

бора материала до начала эксперимента проходило не более 120 мин). Состав модифицированного раствора Кребса (мМ): NaCl — 133; KCl — 4,7; NaHCO₃ — 16,3; MgSO₄ — 0,6; NaH₂PO₄ — 1,35; CaCl₂ — 2,5; глюкоза — 7,8. Далее сегмент препарировали и готовили к фармакологическому эксперименту.

Эксперименты проводили на фармакологической установке регистрации механической активности изолированной ткани (Linton Instrumentation, Великобритания) (рис. 1). Сосуды тщательно, но осторожно очищали от крови, удаляли прилегающие ткани. Из БПВ нарезали кольцеобразные сегменты толщиной 1–2 мм, кольцо перерезали и таким образом получали гладкомышечный препарат длиной 8–10 мм, к двум концам которого привязывали две шелковые нити. Циркулярный гладкомышечный слой в препаратах располагался продольно. В таком виде препараты протягивали между двумя кольцами платиновых электродов (используемых для электрической стимуляции ткани), одну нить фиксировали, а другую соединяли с изометрическим датчиком механической активности FSG-01 (Linton Instrumentation, Великобритания). Далее препарат с электродом помещали в термостатируемые ванночки, содержащие 10 мл модифицированного раствора Кребса. Температура раствора в ванночке поддерживалась на уровне 37,0±0,5°C. Раствор постоянно аэрировали газовой смесью, состоящей из кислорода (95%) и углекислого газа (5%) для поддержания pH на уровне 7,3–7,4. Запись механической активности проводили на персональном компьютере посредством программы MP100WSW Data Acquisition System (Biopack, Великобритания). Перед началом эксперимента к сосудистым препаратам была приложена нагрузка в 1 г и в таком состоянии препарату позволяли привыкнуть к экспериментальным условиям в течение 60 мин, во время которых раствор Кребса в ванночках меняли 4 раза. Далее проводили регистрацию механической активности изолированных сегментов БПВ в ответ на электрическую стимуляцию до и после введения в раствор Кребса агонистов или антагонистов.

Протокол электростимуляции сосудистых препаратов. Для изучения нейрогенного контроля тонуса БПВ и выявления P2-рецепторного компонента сокращения оценивали ответ ткани на электрическую стимуляцию (4 Гц, 20 В) до и после инкубации с м-холиноблокатором атропином (0,1 мкМ) в сочетании с α-адреноблокатором фентоламином (1 мкМ), антагонистами P2-рецепторов пиридоксальфосфат-6-азофенил-2',4'-дисульфатом (PPADS) (10 и 30 мкМ) и сурамином (100 и 300 мкМ), а также путем десенситизации P2X-рецепторов с помощью агониста P2X-рецепторов α,β-метилен-АТФ (10 мкМ), который был выбран как наиболее эффективный и энзиматически устойчивый аналог АТФ. Электрическую стимуляцию проводили при помощи электростимулятора MultiStim D330 (Digitimer, Великобритания). Исходное сокраще-

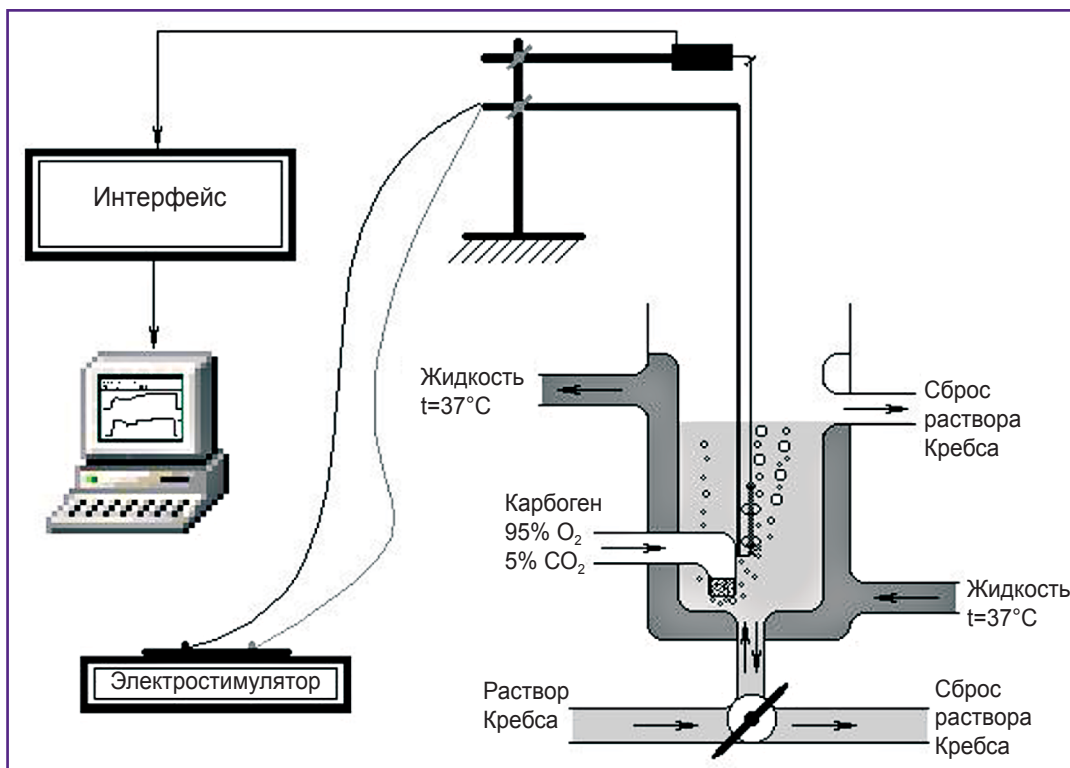


Рис. 1. Схема фармакологической установки, использованной для экспериментов

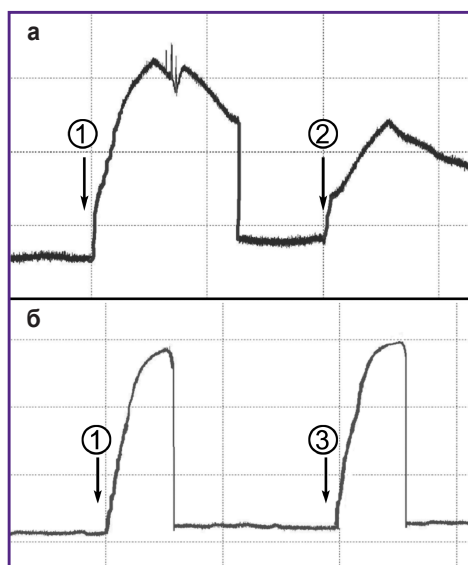


Рис. 2. Нативные записи, получаемые при электрической стимуляции большой подкожной вены: а — запись сократительных ответов вены, вызванных электрической стимуляцией до (1) и после инкубации с PPADS (2); б — запись сократительных ответов вены, вызванных электрической стимуляцией в контроле (1, 3)

ние, принимаемое за 100%, регистрировали до инкубации с антагонистами. Затем в ванночку вносили какой-либо из блокаторов и снова оценивали эффект электростимуляции (рис. 2, а). После достижения

максимального эффекта от электростимуляции препараты отмывали несколько раз раствором Кребса и делали перерыв не менее 30 мин перед введением следующего антагониста. В каждом случае проводили контрольную электрическую стимуляцию без внесения в ванночку каких-либо агонистов и антагонистов, которая на протяжении всего эксперимента вызывала одинаковые сокращения сосуда (рис. 2, б). Параметры электростимуляции были специально подобраны таким образом, чтобы стимуляции подвергались только нервные окончания, а не сами гладкие мышцы. Для подтверждения нейрогенного характера происхождения сократительного ответа БПВ на стимуляцию электрическим полем контрольные образцы инкубировали с селективным блокатором натриевых каналов тетродотоксином (1 мкМ) и оценивали сократительный ответ до и после инкубации.

Исследуемые соединения. Атропина сульфат, фентоламин, PPADS, натриевая соль сурамина, α, β -метилден-АТФ и тетродотоксин были получены от компании Sigma-Aldrich (США).

Статистическая обработка данных. Результаты обработаны с помощью статистической программы Graph Pad Prism (США), использовали t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных величин, а также однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Статистически значимой считали разницу при значении $p < 0,05$.

Этические аспекты. На проведение данного исследования было получено разрешение Этического

комитета Казанского государственного медицинского университета. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. При исследовании нейрогенного контроля тонуса БПВ установлено, что совместное использование атропина (0,1 мкМ) и фентоламина (1 мкМ) полностью не угнетает сократительные ответы, вызванные стимуляцией электрическим полем. Данный эффект наблюдался как в варикозных БПВ, так и в венах, не подверженных варикозной болезни. В варикозных венах атропин и фентоламин угнетали эффект электростимуляции на $30,5 \pm 4,9\%$, а в неварикозных БПВ — на $38,0 \pm 3,3\%$. Добавленный в раствор антагонист P2-рецепторов PPADS в концентрации 10 мкМ статистически значимо снижал амплитуду сократительного ответа на фоне атропина и фентоламина в варикозных и неварикозных БПВ — на $47,9 \pm 6,0\%$ ($p=0,046$) и $51,9 \pm 3,9\%$ ($p=0,013$) соответственно. Зависимости снижения ответа БПВ от концентрации PPADS не отмечено, поскольку при концентрации 30 мкМ антагонистический эффект PPADS достоверно не отличался от такового при концентрации 10 мкМ ($p=0,63$ для варикозных БПВ и $p=0,24$ для неварикозных БПВ) (рис. 3).

Аналогичная картина наблюдалась при исследовании другого неселективного антагониста P2-рецепторов — сурамина. В концентрации 100 мкМ сурамин статистически значимо снижал сократительный ответ БПВ на $46,3 \pm 2,6\%$ ($p=0,030$) в варикозных венах и на $51,7 \pm 3,3\%$ ($p=0,043$) — в сегментах БПВ, не пораженных варикозной болезнью, в то время как дальнейшего снижения амплитуды сокращения при увеличении концентрации до 300 мкМ не наблюдалось (рис. 4).

Агонист P2X-рецепторов — α, β -метиленаТФ, способный вызывать десенситизацию P2X-рецепторов при длительном воздействии, в концентрации 10 мкМ незначительно снижал амплитуду сократительного ответа БПВ в обеих группах: на $39,9 \pm 2,6\%$ — для варикозных и на $42,8 \pm 8,7\%$ — для неварикозных БПВ, однако в данном случае статистической значимости не выявлено ($p=0,250$ и $p=0,532$ соответственно) (рис. 5).

При сравнении варикозных и варикозно не измененных вен были получены следующие результаты. Атропин, фентоламин и PPADS в меньшей степени угнетают сокращения в группе варикозно-измененных вен по сравнению с венами, не пораженными варикозной болезнью. Для сурамина и α, β -метиленаТФ такой зависимости не установлено.

В экспериментах с тетродотоксином (1 мкМ) было подтверждено, что получа-

емые нами сократительные ответы носят именно нейрогенный характер, т.е. при воздействии электрическим полем возбуждаются только нервные, а не мышечные компоненты сосудистой стенки. После инкубации с тетродотоксином сократительный ответ БПВ на стимуляцию электрическим полем более не вызывался, что связано с блокадой натриевых каналов нервных окончаний и невозможностью проведения нервного импульса.

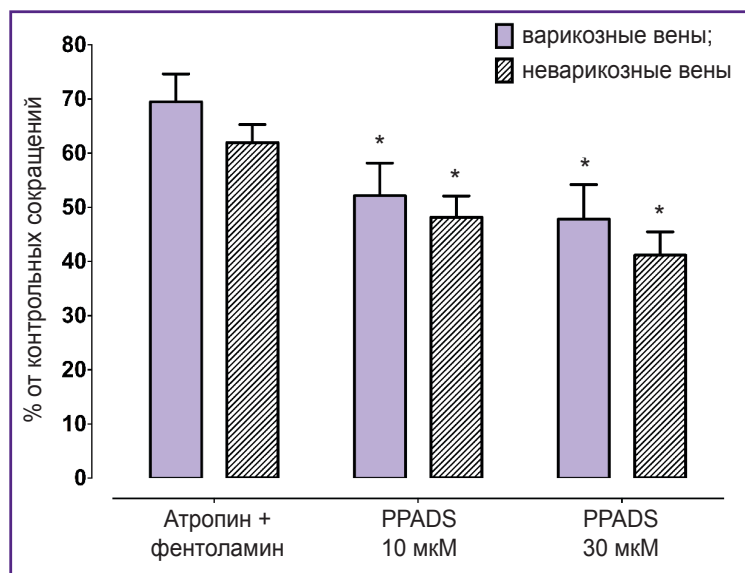


Рис. 3. Влияние PPADS (10 и 30 мкМ) на сократительные ответы большой подкожной вены человека, пораженной варикозной болезнью (n=14) и без нее (n=21); * — $p < 0,05$ при сравнении сократительной активности на фоне атропина и фентоламина

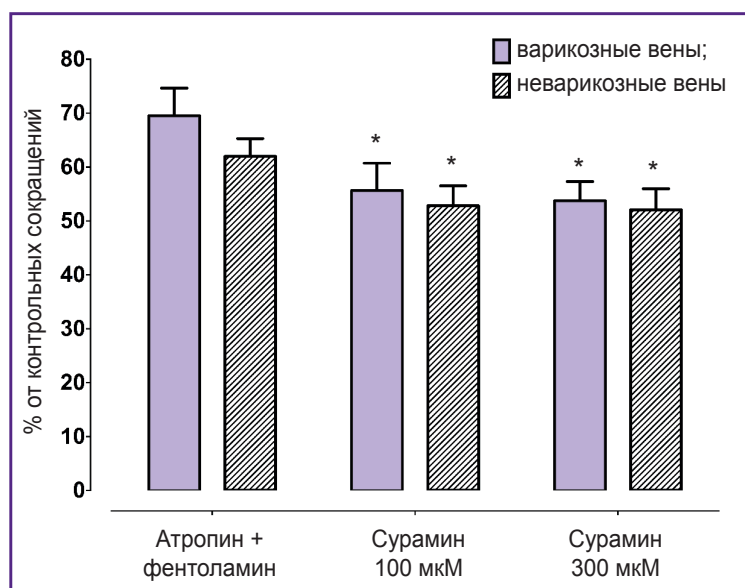


Рис. 4. Влияние сурамина (100 и 300 мкМ) на сократительные ответы большой подкожной вены человека, пораженной варикозной болезнью (n=14) и без нее (n=21); * — $p < 0,05$ при сравнении сократительной активности на фоне атропина и фентоламина

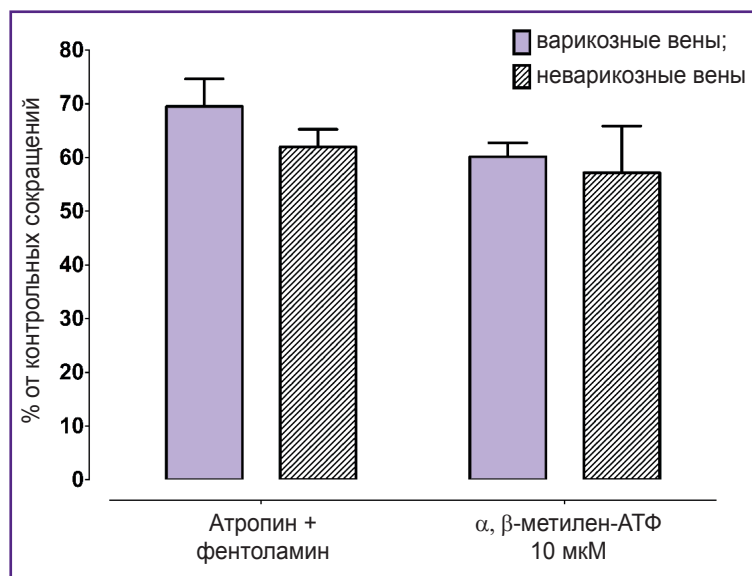


Рис. 5. Влияние α,β-метилена-АТФ (10 мкМ) на сократительные ответы большой подкожной вены человека, пораженной варикозной болезнью (n=14) и без нее (n=21)

Обсуждение. Проведенное исследование свидетельствует о наличии неадренергического и нехолинергического компонентов нервной передачи в БПВ. Эффективность антагонистов P2-рецепторов — PPADS и сурамина — позволяет предположить, что частью неадренергического и нехолинергического компонентов нервной регуляции тонуса БПВ является P2-рецепторопосредованный компонент.

Наличие и активность P2-рецепторов в варикозных и неварикозных БПВ человека были показаны ранее нами [7–9] и другими исследователями [10]. Мы обнаружили различные подтипы P2-рецепторов в гладкомышечных тканях и эндотелиальном слое БПВ [9]. В то же время степень вовлечения этих рецепторов в формирование тонуса БПВ оставалась неизученной. Результаты настоящего исследования подтверждают, что P2-рецепторы являются важной частью системы нейрогенного контроля тонуса этого кровеносного сосуда как в норме, так и при патологии. Кроме того, выявленные неадренергический и нехолинергический компоненты нервной передачи свидетельствуют о наличии эндогенных лигандов (таких как АТФ), выделяющихся при стимуляции нервов и действующих посредством P2-рецепторов. В других исследованиях [1, 12] на различных кровеносных сосудах человека и животных было показано, что АТФ выделяется из нервных окончаний нервов (симпатических и сенсомоторных) совместно с другими нейромедиаторами, выступая в качестве котрансммиттера. Действуя содружественно с норадреналином (при совместном экзоцитозе из симпатических нервов), в кровеносных сосудах АТФ чаще всего влияет на P2X1-подтип рецепторов и также вызывает сокращение гладкомышечных клеток. При выделении из окончаний сенсомоторных нейронов АТФ

чаще всего действует на P2Y_{1,2,6} или P2Y₁₂ подтип рецепторов, вызывая либо сокращение, либо расслабление сосуда [1].

P2-рецепторы в БПВ могут играть сразу несколько важных ролей. Существует теория, что P2-рецепторная система эволюционно гораздо более ранняя, нежели другие рецепторные системы [13]. В связи с этим можно предположить, что в кровеносных сосудах человека P2-рецепторная система уступает первенство в реализации вазомоторного эффекта более эволюционно-развитым системам, например адренергической. В то же время роль P2-рецепторов существенно возрастает при возникновении патологических состояний, таких как воспаление, боль, тромбоз и вазоспазм [14, 15]. Таким образом, можно предположить, что P2-рецепторы — это своеобразный защитный механизм, который организм человека может активировать при развитии патологического процесса. В частности, при варикозной болезни происходит перестройка P2-рецепторного аппарата в БПВ,

которая проявляется в изменении чувствительности P2-рецепторов к действию агонистов и антагонистов на различных участках БПВ [7]. Такая перестройка может свидетельствовать о вовлеченности P2-рецепторов в патогенез развития варикозной болезни, который на сегодняшний день остается до конца не изученным.

Результаты настоящего исследования показали, что эффективность адрено-, холино- и P2-рецепторов меньше в варикозно-измененных венах по сравнению с венами без варикозного повреждения. Это позволяет предположить, что в процессе развития варикозной болезни происходит перестройка не только адрено- и холинорецепторов, но и P2-рецепторов тоже. Однонаправленное вовлечение всех исследованных нами рецепторных систем в сторону понижения их эффективности может свидетельствовать о генерализованной потере рецепторопосредованных ответов в варикозных венах, что, скорее всего, объясняется перестройкой БПВ сократительного типа в БПВ синтетического типа [16]. Конечно, интерпретацию этих данных и сравнение варикозных и неварикозных вен следует выполнять с осторожностью, поскольку исследования проводились на участках БПВ разной локализации.

P2-рецепторы являются перспективными мишенями для разработки лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему [5, 17]. В настоящее время в клинической практике уже широко применяется несколько препаратов, механизм действия которых основан на взаимодействии с P2-рецепторами — клопидогрел, тиклопидин, празугрел [18]. Эти препараты являются мощными антиагрегантными средствами, которые действуют

в качестве антагонистов P2Y₁₂-рецепторов, расположенных на тромбоцитах. Детальное изучение роли P2-рецепторов в БПВ позволит уточнить их роль в патогенезе развития различных заболеваний венозной системы человека (таких как варикозная болезнь, тромбоз и т.д.) и может создать предпосылки для разработки лекарственных средств, которые бы действовали посредством активации или ингибирования P2-рецепторов.

Таким образом, данные, которые были получены нами ранее, и результаты этого исследования позволяют предположить, что изменение чувствительности P2-рецепторов может служить одним из важных звеньев патогенеза варикозного поражения вен нижних конечностей. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в этом направлении помогут найти новые эффективные средства лечения варикозной болезни.

Заключение. Выявленная роль P2-рецепторопосредованного компонента в нейрогенном контроле тонуса большой подкожной вены человека и дальнейшее изучение механизма действия P2-рецепторов могут служить перспективной базой для создания лекарственных препаратов, действие которых было бы сходно с действием антагонистов P2-рецепторов и которые могли бы использоваться для профилактики спазмирования после наложения аортокоронарного шунта.

Финансирование исследования. Работа поддержана грантом РФФИ №16-04-00101 и средствами субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки К(П)ФУ в целях повышения конкурентоспособности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Burnstock G., Ralevic V. Purinergic signaling and blood vessels in health and disease. *Pharmacol Rev* 2014; 66(1): 102–192, <https://doi.org/10.1124/pr.113.008029>.
2. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Ziganshin A.U., Ziganshina L.E. *P2-receptor: perspektivnaya mishaen' dlya buduschikh lekarstv* [P2 receptors: perspective targets for future drugs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
3. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(12): 1471–1483, <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6497-0>.
4. Burnstock G. Purinergic regulation of vascular tone and remodelling. *Auton Autacoid Pharmacol* 2009; 29(3): 63–72, <https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.2009.00435.x>.
5. Ralevic V. P2X receptors in the cardiovascular system and their potential as therapeutic targets in disease. *Curr Med Chem* 2015; 22(7): 851–865, <https://doi.org/10.2174/0929867321666141215094050>.
6. Eklöf B., Perrin M., Delis K.T., Rutherford R.B., Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49(2): 498–501, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.014>.
7. Ziganshin B.A., Slavin D.A., Ziganshina A.P., Dzhordzhikiya R.K., Ziganshin A.U. Functional activity of varicose human great saphenous vein at different sites. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155(4): 429–432, <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2169-2>.
8. Ziganshin A.U., Khaziakhmetov D.F., Ziganshina L.E., Khaziakhmetova V.N., Jourjikiya R.K., Ziganshin B.A., Giniyatova L.R., Burnstock G. Varicose disease affects the P2 receptor-mediated responses of human greater saphenous vein. *Vascul Pharmacol* 2004; 42(1): 17–21, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2004.11.007>.
9. Зиганшин Б.А., Славин Д.А., Хазиахметов Д.Ф., Зиганшина А.П., Славин Л.Е., Джорджикия Р.К., Зиганшин А.У. Исследование наличия и локализации P2-рецепторов в кровеносных сосудах человека. Казанский медицинский журнал 2015; 96(3): 368–376. Ziganshin B.A., Slavin D.A., Khaziakhmetov D.F., Ziganshina A.P., Slavin L.E., Dzhordzhikiya R.K., Ziganshin A.U. Study of the presence and localization of P2 receptors in human blood vessels. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 96(3): 368–376, <https://doi.org/10.17750/kmj2015-368>.
10. Metcalfe M.J., Baker D.M., Turmaine M., Burnstock G. Alterations in purinoceptor expression in human long saphenous vein during varicose disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(2): 239–250, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.035>.
11. Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L., Meissner M.H., Moneta G.L., Myers K., Padberg F.T., Perrin M., Ruckley C.V., Smith P.C., Wakefield T.W. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40(6): 1248–1252, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>.
12. Burnstock G. Noradrenaline and ATP as cotransmitters in sympathetic nerves. *Neurochem Int* 1990; 17(2): 357–368, [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(90\)90158-p](https://doi.org/10.1016/0197-0186(90)90158-p).
13. Burnstock G., Verkhatsky A. Evolutionary origins of the purinergic signalling system. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 195(4): 415–447, <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01957.x>.
14. Burnstock G., Pelleg A. Cardiac purinergic signalling in health and disease. *Purinergic Signal* 2015; 11(1): 1–46, <https://doi.org/10.1007/s11302-014-9436-1>.
15. Зиганшин А.У. Пуриновые P2-рецепторы как потенциальные мишени действия новых лекарственных средств. Вестник Российской академии медицинских наук 2011; 11: 32–38. Ziganshin A.U. Purine P2 receptors as potential targets for action of new drugs. *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk* 2011; 11: 32–38.
16. Badier-Commander C., Couvelard A., Henin D., Verbeuren T., Michel J.B., Jacob M.P. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study. *J Pathol* 2001; 193(3): 398–407, <https://doi.org/10.1002/path.819>.
17. Ziganshin A.U., Ziganshin B.A. P2 receptors — promising targets for future drugs. *Current Topics in Pharmacology* 2012; 16(1): 31–43.
18. Laine M., Paganelli F., Bonello L. P2Y₁₂-ADP receptor antagonists: days of future and past. *World J Cardiol* 2016; 8(5): 327–332, <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i5.327>.