

УДК 616.25—002:616—003.725+616.13/.16:616—092.9

Р. У. Липшиц, Н. А. Клименко

### МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДОВ В РАННЕЙ ФАЗЕ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЛЕВРИТА

Основным клеточным источником медиаторов и в связи с этим одним из существенных внесосудистых факторов в генезе микроциркуляторных расстройств при остром воспалении являются тучные клетки. Среди физиологически активных веществ, содержащихся в гранулах тучных клеток, в механизме возникновения и развития микроциркуляторных нарушений в очаге воспаления первостепенная роль принадлежит биогенным аминам — гистамину и серотонину [1, 7, 12, 14, 15].

Ранее нами было показано, что гистамин и серотонин, высвобождающиеся из тучных клеток в очаге воспаления, обуславливают повышение проницаемости сосудов (ПС) при остром асептическом перитоните у белых крыс, главным образом, в течение 15 мин после воздействия воспалительного агента [4, 5].

С целью дальнейшего изучения вопроса о продолжительности периода, в течение которого действие гистамина и серотонина является определяющим фактором в нарушении ПС в очаге воспаления, мы исследовали функциональное состояние тучных клеток, высвобождение гистамина и серотонина и роль их в нарушении ПС на второй модели острого воспаления — асептическом плеврите у белых крыс.

#### Методика исследований

Опыты выполнены на 162 белых крысах-самках весом 150—220 г. Острый асептический плеврит воспроизводили введением 0,1 мл смеси скипидара с физиологическим раствором (1:1) в правую плевральную полость. Через 1, 5, 15, 30 мин, 1, 2 и 5 ч животных забивали декапитацией и получали плевральную взвесь, вводя внутриплевралью 5 мл раствора Тироде (без глюкозы). Полученную взвесь немедленно помещали на холод. Тучные клетки окрашивали нейтральным красным и исследовали в камере Фукса — Розенталя, как описано ранее [2]. Фиксацию и окраску тучных клеток плевры проводили по [10]. Содержание свободного и клеточного гистамина и серотонина в плевральной взвеси определяли модифицированными флюорометрическими методами Шора и Снайтера [3, 6] после удаления скипидара и центрифугирования взвеси при 350 g и 4°C в течение 15 мин и выражали в микрограммах на крысу. ПС плевральной полости в различные сроки после воздействия воспалительного агента определяли, как и в предыдущих исследованиях [4]. Антагонисты гистамина и серотонина — димедрол ( $1 \times 10^{-3}$  г) и ДЛК (0,5 мг) вводили внутривнутриплевралью за 20 мин до воспроизведения плеврита в 0,1 мл физиологического раствора.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Спонтанная дегрануляция тучных клеток плевральной взвеси составляет  $3,25 \pm 1,12$  %, плевры —  $1,33 \pm 0,38$  %. Отмечены большие колебания в содержании тучных клеток ( $291 \times 10^3 \pm 58 \times 10^3$  или  $2,55 \pm 0,74$  %), гистамина ( $4,75 \pm 1,46$  мкг/крысу) и серотонина ( $0,43 \pm 0,035$  мкг/крысу) в плевральной взвеси интактных крыс. Основные количества гистамина и серотонина содержатся в клетках (соответственно 85,7 и 78,2 %). Соотношение серотонин/гистамин составляет в среднем 1:11, что соответствует данным литературы [14].

В плевральной взвеси введение скипидара, в сравнении с исходным, выявляет все обнаруживающиеся степени дегрануляции. Биогенные амины содержатся в плевральной взвеси (84 % гистамина и 87 % серотонина), что на 7,2 % увеличивается в 7,2

Рис. 1. Содержание гистамина (Б) в плевральной взвеси белых крыс в динамике острого плеврита. 1 — свободный гистамин; 2 — клеточный гистамин; 3 — общий гистамин (Б).

По горизонтали — время декапитации после введения скипидара; по вертикали — содержание гистамина (серотонина) в мкг/крысу. Стрелка — момент введения скипидара, данные, достоверно отличающиеся от интактных.

концентрации как гистамина, так и серотонина в плевральной взвеси. Через 15 мин тучные клетки в плевральной взвеси достигают 100 % дегрануляции. Концентрация гистамина и серотонина с предыдущим уровнем не отличается. Через 30 мин уровни гистамина и серотонина отличаются от исходных. Содержание свободных гистамина и серотонина в плевральной взвеси.

Результаты патологических исследований [13] о высоком содержании гистамина и серотонина в экссудатах спустя 30 мин после введения скипидара. В литературе [13] о высоком содержании гистамина и серотонина в экссудатах, что свидетельствует о воспалительном процессе.

Исследования ПС при остром воспалении ПС при остром воспалении [4], соответствует динамике повышенного высвобождения гистамина и серотонина. Эффект гистамина и серотонина в первые минуты после введения скипидара, что после чего интенсивность воспаления увеличивается [7, 11, 15].

ПС плевральной полости в различные сроки после введения скипидара и серотонина — димедрол.

енко

### РОНИЦАЕМОСТЬ ОСТРОГО ПЛЕВРИТА

торов и в связи с этим ров в генезе микроцирку- являются тучные клетки. держащихся в гранулах развития микроциркуля- степенная роль принадле- ринину [1, 7, 12, 14, 15].

и серотонин, высвобожда- обусловливают повыше- м асептическом перитони- е 15 мин после воздейст-

о продолжительности пе- на и серотонина является очаге воспаления, мы ис- х клеток, высвобождение ни ПС на второй модели у белых крыс.

ий

есом 150—220 г. Острый асеп- меси скипидара с физиологиче- Через 1, 5, 15, 30 мин, 1, 2 и ральную взвесь, вводя внутри- ученную взвесь немедленно по- ным красным и исследовали в ксацию и окраску тучных кле- о и клеточного гистамина и се- рованными флюорометрически скипидара и центрифугирова- али в микрограммах на крысу. действия воспалительного аген- . Антагонисты гистамина и се- одили внутриплеврально за 20 ого раствора.

### Обсуждение

плевральной взвеси сос- Отмечены большие коле-  $10^3 \pm 58 \times 10^3$  или  $2,55 \pm$  и серотонина ( $0,43 \pm 0,035$  крыс. Основные количе- клетках (соответственно мин составляет в среднем [4].

В плевральной взвеси крыс, декапитированных через 1 мин после введения скипидара, количество тучных клеток заметно снижено по сравнению с исходным ( $62 \times 10^3 \pm 11 \times 10^3$  или  $1,11 \pm 0,22 \%$ ,  $p < 0,01$ ). Все обнаруживающиеся тучные клетки дегранулированы в той или иной степени. Дегрануляция тучных клеток плевры составляет  $74,25 \pm 7,38 \%$ . Биогенные амины содержатся в основном во внеклеточной фракции (84 % гистамина и 87 % серотонина). Содержание свободного гистамина увеличивается в 7,2, серотонина — в 3,3 раза. При этом суммарные

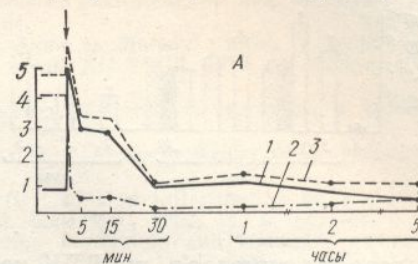
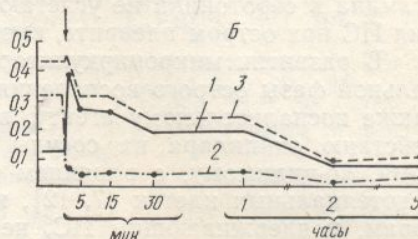


Рис. 1. Содержание гистамина (А) и серотонина (Б) в плевральной взвеси белых крыс в динамике острого асептического плеврита. 1 — свободный гистамин (серотонин); 2 — клеточный гистамин (серотонин); 3 — общий гистамин (серотонин).

По горизонтали — время декапитации крыс после введения скипидара; по вертикали — гистамин (серотонин) в мкг/крысу. Стрелкой обозначен момент введения скипидара, черным кружком — данные, достоверно отличающиеся от наблюдаемых у интактных крыс.



концентрации как гистамина, так и серотонина не отличаются от обнаруженных в плевральной взвеси интактных крыс (рис. 1). Спустя 5—15 мин тучные клетки в плевральной взвеси не выявляются в результате их полной дегрануляции. Дегрануляция тучных клеток плевры достигает 100 %. Концентрации свободных аминов снижены по сравнению с предыдущим сроком, однако, достоверно превышают исходные. Через 30 мин уровни свободных аминов снижены еще больше и не отличаются от исходных. В последующие сроки исследования (до 5 ч) содержание свободных и клеточных аминов остается низким (рис. 1):

Результаты патохимических исследований не подтвердили данных [13] о высоком содержании гистамина и серотонина в плевральных экссудатах спустя 30 мин — 1 ч после внутриплеврального введения скипидара. В литературе также описано отсутствие гистамина и серотонина в экссудатах, полученных через 30—45 мин после воздействия воспалительного агента [8, 9].

Исследования ПС показали, что динамика немедленной фазы повышения ПС при остром асептическом плеврите, как и при перитоните [4], соответствует динамике свободных аминов (рис. 2). Наиболее выраженное повышение ПС наблюдается в течение 5—10 мин после максимального высвобождения аминов. Известно, что фармакологический эффект гистамина и серотонина в отношении ПС также проявляется в первые минуты после их введения и нарастает в течение 5—10 мин, после чего интенсивность выхода красителя в ткань начинает снижаться [7, 11, 15].

ПС плевральной полости на фоне действия антагонистов гистамина и серотонина — димедрола и ДЛК исследовали на высоте немедлен-

ной фазы повышения ПС (5—10 мин после введения скипидара) и спустя 30 мин после воздействия воспалительного агента. Установлено, что как димедрол, так и ДЛК существенно снижают степень нарушения ПС через 5—10 мин после повреждения (рис. 2). При этом интенсивность выхода красителя в плевральную полость снижается на 40,7 %. На степень повышения ПС спустя 30 мин после введения ски-

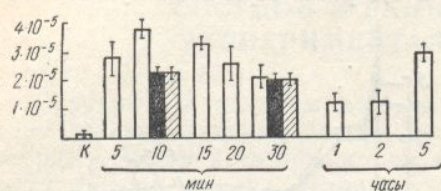


Рис. 2. Проницаемость сосудов плевральной полости белых крыс при остром асептическом плеврите в естественных условиях развития воспаления (светлые столбики) и на фоне действия димедрола (черные столбики) или ДЛК (заштрихованные столбики).

По горизонтали — время после введения скипидара; К — контроль (внутриплевральное введение 0,1 мл физиологического раствора); по вертикали — концентрация трипанового синего в плевральном смыве (в г/мл).

пидара ни димедрол, ни ДЛК не оказывают влияния. Антагонисты гистамина и серотонина не угнетают полностью начальную фазу повышения ПС при остром плеврите, вызванном скипидаром.

В развитии микроциркуляторных нарушений, характерных для начальной фазы острого воспаления, существенное значение принадлежит также воспалительному агенту, в частности, прямому повреждающему действию скипидара на сосуды микроциркуляторного русла, связанному, по-видимому, с влиянием его на липидные структуры мембран эндотелиальных клеток [7, 12], и, возможно, другим эндогенным факторам, поддерживающим ПС, не обусловленную действием гистамина и серотонина.

Соответствие результатов морфологических, патохимических исследований и изучения ПС в очаге воспаления позволяет заключить, что гистамин и серотонин, медиаторы ранней фазы острого воспаления, не причастны к повышенной ПС при остром асептическом плеврите у белых крыс спустя 30 мин после воздействия воспалительного агента.

R. U. Lipshits, N. A. Klimenko

#### MEDIATORS OF INFLAMMATION AND VASCULAR PERMEABILITY IN THE EARLY ACUTE EXPERIMENTAL PLEURISY

##### Summary

Mast cells of albino rat pleural fluid and pleura, the content of free and cell histamine and serotonin and vascular permeability during acute aseptic pleurisy were studied from the first minutes up to 5 hours after the inflammatory agent action. Degranulation of the mast cells and the maximal content of free amines were established in the first minutes after the damage. 30 min later the content of free amines did not differ significantly from the initial one. The greatest increase in vascular permeability was observed within 5-10 min following the maximal release of amines. Vascular permeability decreased considerably by the 30th minute. Histamine and serotonin antagonists lower significantly the immediate vascular response and cause no effect 30 min after the damage. It is concluded that histamine and serotonin are of importance only in the immediate phase and take no part in the permeability increase 30 min following the action of the inflammatory agent.

Medical Institute, Kharkov

1. Альперн Д. Е., Липшиц Р. У., Клименко М. О. До метастазирования серозных порков. — *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 1977, 8, 707.
2. Кулинский В. И., Костюченко В. И., Липшиц Р. У., Клименко М. О. Проницаемость сосудов в очаге воспаления. — *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 1977, 8, 407.
3. Мещерякова С. А. Флюиды тканей. — Лаб. дело, 1971, 1, 240 с.
4. Чернух А. М., Александров В. П. 1975. 240 с.
5. Cerhová M., Sidlová A., tent of serotonin and histamine. — *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1975, 13, 1.
6. Gilfoil T. M., Kavins I. Factors of inflammatory hyperemia. — *Am. J. Pathol.*, 1975, 81, 281.
7. Miles A. A., Miles E. M. leukotaxine in the skin of the rat. — *Br. J. Pharmacol.*, 1975, 40, 1.
8. Ryan G. B., Majno G. Acute inflammation. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1964, 116, p. 880.
9. Spector W. G., Willoughby D. A. Experimental pleurisy. — *J. Pathol. Bact.*, 1964, 88, 1.
10. Uvnäs B. Release processes in inflammation. — *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1964, 72, 1.
11. Wilhelm D. L. Mechanism of inflammation. — *Agents and Actions*, 1975, 7, 1.

Харьковский медицинский институт

введения скипидара) и спу-  
льного агента. Установлено,  
но снижают степень наруше-  
ия (рис. 2). При этом интен-  
ую полость снижается на  
30 мин после введения ски-

Проницаемость сосудов плевраль-  
ости белых крыс при остром асеп-  
плеврите в естественных услови-  
ия воспаления (светлые столби-  
фоне действия димедрола (черные  
или ДЛК (заштрихованные стол-  
бики).

онгали — время после введения скипидар-  
контроль (внутриплевральное введение  
физиологического раствора); по вертика-  
центрация трипанового синего в плев-  
ральном смыве (в г/мл).

от влияния. Антагонисты ги-  
ью начальную фазу повыше-  
скипидаром.

шений, характерных для на-  
енное значение принадлежит  
и, прямому повреждающему  
окуляторного русла, связан-  
ипидные структуры мембран  
но, другим эндогенным фак-  
енную действием гистамина

еских, патохимических иссле-  
ения позволяет заключить, что  
разы острого воспаления, не-  
асептическом плеврите у бе-  
я воспалительного агента.

imenko

ASCULAR PERMEABILITY  
ENTAL PLEURISY

aura, the content of free and cell  
during acute aseptic pleurisy were  
the inflammatory agent action. De-  
ent of free amines were established  
the content of free amines did not  
t increase in vascular permeability  
release of amines. Vascular permea-  
stamine and serotonin antagonists  
and cause no effect 30 min after  
tonin are of importance only in  
eability increase 30 min following

### Список литературы

1. Альперн Д. Е., Липищ Р. У. Медиаторы воспаления.—Арх. пат., 1966, № 4, с. 3—13.
2. Клименко М. О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1977, 23, № 5, с. 705—707.
3. Кулинский В. И., Костюковская Л. С. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных.—Лаб. дело, 1969, № 7, с. 390—394.
4. Липищ Р. У., Клименко Н. А. Освобождение гистамина и серотонина и проницаемость сосудов в очаге острого асептического воспаления.—Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1977, 84, № 12, с. 660—664.
5. Липищ Р. У., Клименко М. О. Тучні клітини та біогенні аміни у ранній фазі гострого асептичного перитоніту.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1977, 23, № 3, с. 405—407.
6. Мецеракова С. А. Флюорометрический метод определения гистамина в крови и тканях.—Лаб. дело, 1971, № 2, с. 103—105.
7. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975. 240 с.
8. Cerhová M., Sidlová A., Zelený A. The effect of skin inflammation on blood content of serotonin and histamine.—Physiol. bohemosl., 1962, 11, p. 136—141.
9. Gilfoil T. M., Kavins I. 5-Hydroxytryptamine, bradykinin and histamine as mediators of inflammatory hyperesthesia.—Amer. J. Physiol., 1965, 208, p. 867—876.
10. Mariano M., Araujo V. A. Relation between diaphragmatic mastcell activity and exudate formation in acute experimental pleurisy.—J. Pathol., 1971, 104, p. 275—281.
11. Miles A. A., Miles E. M. Vascular reaction to histamine, histamine liberator and leukotaxine in the skin of guinea pigs.—J. Physiol., 1952, 118, p. 228—238.
12. Ryan G. B., Majno G. Acute inflammation.—Amer. J. Pathol., 1977, 86, p. 185—274.
13. Spector W. G., Willoughby D. A. Histamine and 5-hydroxytryptamine in acute experimental pleurisy.—J. Path. Bact., 1957, 74, p. 57—65.
14. Uvnäs B. Release processes in mast cells and their activation by injury.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 116, p. 880—890.
15. Wilhelm D. L. Mechanisms responsible for increased vascular permeability in acute inflammation.—Agents and Actions, 1973, 3, p. 297—306.

Харьковский медицинский институт

Поступила в редакцию  
26.III 1979 г.