

8. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1960, № 4, с. 75—85.
9. Персианинов Л. С. Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике.— М.: Медицина, 1971.—210 с.
10. Петровский Б. В., Ефун С. И. Основы гипербарической оксигенации.— М.: Медицина, 1976.—344 с.
11. Суворовцева З. Ф. Особенности физиологии новорожденных в связи с гипоксическим и гипероксическим состоянием матери во время беременности.— М.: Медицина, 1968.—211 с.
12. Трошихин Г. В. Внешнее дыхание и оксигенация артериальной крови у животных с повышенным содержанием кислорода в среде.— Физиол. журн. СССР, 1976, 62, № 7, с. 1068—1073.
13. Bartels. Ontogenie des Sauerstoff-transportes im Blut.— Folia haematol., 1976, 103, N 5, p. 609—619.
14. Souprounov F. F. Determination des constantes d'affinite de l'hémoglobine pour l'oxygene. L'«effect de bascule» de l'oxyhémoglobine et son importance biologique.— Biochemie, 1974, 56, N 5, p. 355—362.
15. Watkins G. M. Hyperoxia and the red cell—a form of oxygen toxicity.— J. Surg. Res., 1974, 16, N 5, p. 504—509.

Мелитопольский
педагогический институт

Поступила в редакцию
9.I 1981 г.

УДК 612.017.3:611—018.21+616—003.725

Р. У. Липшиц, Н. А. Клименко

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ, ГИСТАМИН И СЕРТОНИН В СЕНСИБИЛИЗОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ

В формировании и проявлениях гиперергической реактивности организма важная роль отводится неспецифическим нейрогуморальным факторам, в том числе физиологически активным веществам, выступающим при аллергических реакциях в качестве медиаторов.

Источником ряда медиаторов — гистамина, серотонина, МРВ-А, ЭХФ, фактора, активирующего тромбоциты, вещества, сокращающего аорту кролика, — являются тучные клетки (ТК), которые занимают центральное место в аллергических реакциях немедленного типа, участвуя не только в неспецифических, но и в иммунологических механизмах аллергии. Они представляют собой основной клеточный субстрат, на тканевых рецепторах которого фиксируются гомоцитотропные антитела-реагины, принадлежащие, главным образом, к иммуноглобулинам Е [18].

Большинство данных о значении ТК, гистамина и серотонина при аллергии исходит из их роли в патогенезе анафилактического шока и ряда аллергических заболеваний. Участие их в формировании гиперергической реактивности — состояния сенсibilизации — изучено мало. Имеющиеся в этом направлении данные касаются сдвигов в содержании общего гистамина или серотонина [1, 10]. Сведения о содержании в сенсibilизованном организме свободного, биологически активного и клеточного гистамина и серотонина, представляющих первоочередной интерес, в литературе отсутствуют.

Методика исследований

Белых крыс-самцов массой 180—200 г сенсibilизировали субплантарно 0,3 мл смеси, состоящей из равных объемов нормальной лошадиной сыворотки и коклюшной вакцины. Об эффективности антигенного воздействия и степени сенсibilизации судили на основании тяжести анафилактического шока, оценивавшейся по клинической картине [15], изменению температуры тела и гематокрита, реакции активной кожной анафилаксии, прямого теста дегрануляции перитонеальных ТК [19].

На высоте сенсibilизации (14 сут после введения антигена) исследовали содержание свободного и клеточного гистамина и серотонина и функциональное состояние ТК в тканях брыжейки и легких, перитонеальной и плевральной полостях. Свободный гистамин и серотонин из брыжейки и легкого экстрагировали инкубацией навесок тканей в растворе Тироде при 4°C в течение 24 ч [17], клеточный (остаточный [14]) — кипячением тех же, но измельченных навесок в новой порции раствора Тироде в течение 10 мин [14]; концентрацию аминов в тканях выражали в мкг на 1 г ткани. Содер-

жание свободного гистамина в тканях определяли в перитонеальной жидкости при 4°C в течение 15 мин бромидом или в брыжейке и серотонин [8, 12].

Морфологические изменения в паратах, окрашенных перитонеальных и клеточных [7].

Оценку значимости изменений (интактные крысы) в паратах Вардена; цитонного ряда [1].

Субплантарно адьюванта обеспи Анафилактический тельных движений носительный объем на антиген состав стигали 60—70 %

Исследования в возрастом кон брыжейки и легки удалось обнаруж ма незначительн ляться в 100 % Содержание клет ке — в 3,14 и 1,83,

Содержание

Биогенные амины	Статистическая погрешность
Свободный гистамин	х
Клеточный гистамин	х
Свободный серотонин	х
Клеточный серотонин	х

Примечание. I наличие признака

жание свободного и клеточного гистамина и серотонина в брюшной и плевральной полостях определяли путем анализа центрифугата и ресуспензированной осадочной фракции перитонеальной или плевральной взвеси после центрифугирования их при 350 g и 4°C в течение 15 мин и выражали в мкг на 1 мл взвеси (для получения взвеси внутрибрюшинно или внутриплеврально вводили 5 мл раствора Тироде). Определение гистамина и серотонина производили модифицированными флюорометрическими методами [8, 12].

Морфологическое изучение и подсчет ТК брыжейки и легкого производили в препаратах, окрашенных толудиновым синим и бисмарком коричневым, при $\times 400$, перитонеальных и плевральных ТК — в счетной камере при окраске нейтральным красным [7].

Оценку значимости различий исследуемых показателей в опытной и контрольной (интактные крысы) группах производили с помощью непараметрического критерия X ван дер Вардена; среднее квадратическое отклонение вычисляли по амплитуде вариационного ряда [11].

Результаты исследований и их обсуждение

Субплантарное введение лошадиной сыворотки с коклюшной вакциной в качестве адьюванта обеспечивало достаточно высокую степень сенсибилизации белых крыс. Анафилактический шок развивался в основном силой 4—6 баллов, количество дыхательных движений уменьшалось в среднем на 44 %, температура тела — на 1,2°C, относительный объем эритроцитов возрастал на 40 %. Интенсивность местной реакции на антиген составляла ++, +++. Показатели непрямого теста дегрануляции ТК достигали 60—70 %.

Исследования биогенных аминов показали, что сенсибилизация сопровождалась возрастанием концентрации свободного и клеточного гистамина и серотонина в тканях брыжейки и легких. Так, если у интактных животных свободный гистамин и серотонин удалось обнаружить в брыжейке и легких только части исследованных крыс и в весьма незначительных концентрациях, то при сенсибилизации свободные амины определялись в 100 % случаев и концентрациях, превышавших таковые у интактных крыс. Содержание клеточного гистамина и серотонина возросло соответственно в брыжейке — в 3,14 и 1,83, в легких — в 1,98 и 1,78 раза (см. таблицу).

Содержание гистамина и серотонина при сенсибилизации белых крыс

Биогенные амины	Статистические показатели	Брыжейка		Легкое		Перитонеальная взвесь		Плевральная взвесь	
		мкг/г				мкг/мл			
		К	С	К	С	К	С	К	С
Свободный гистамин	$\bar{x}$	0,056	0,589	0,050	0,441	0,052	0,061	0,047	0,059
	δ	0,042	0,187	0,033	0,258	0,027	0,024	0,020	0,024
	n	8	6	8	6	5	5	6	7
		(37,50 %)		(50,0 %)					
Клеточный гистамин	X	$>X_{01}$		$>X_{01}$		$<X_{05}$		$<X_{05}$	
	$\bar{x}$	1,017	3,195	2,238	4,451	0,626	0,739	0,541	0,579
	δ	0,491	1,627	1,526	0,837	0,021	0,119	0,221	0,242
	n	6	7	7	7	6	6	6	6
Свободный серотонин	X	$>X_{01}$		$>X_{05}$		$<X_{05}$		$<X_{05}$	
	$\bar{x}$	0,050	0,260	0,055	0,253	0,042	0,038	0,045	0,034
	δ	0,033	0,142	0,015	0,101	0,003	0,008	0,007	0,016
	n	8	5	8	5	7	7	6	7
Клеточный серотонин	X	$>X_{01}$		$>X_{01}$		$<X_{05}$		$<X_{05}$	
	$\bar{x}$	0,911	1,665	3,323	5,920	0,343	0,201	0,207	0,180
	δ	0,403	0,274	1,389	1,716	0,124	0,086	0,124	0,100
	n	7	7	5	7	7	7	5	6
	X	$>X_{01}$		$>X_{05}$		$<X_{05}$		$<X_{05}$	

Примечание. К—контроль; С—сенсибилизация. В скобках даны частотные показатели наличия признака альтернативных групп.

Параллельные исследования тучноклеточной популяции обнаружили также увеличение количества ТК в тканях брыжейки и легких (соответственно в 1,29 и 1,57 раза). Сопоставление этих результатов с данными патохимических исследований показало, что возрастание уровня аминов может быть связано не только с увеличением численности ТК, но, по-видимому, с накоплением гистамина и серотонина в клетках и усиленной их секрецией. Наряду с увеличением количества ТК в тканях брыжейки и легких отмечены морфологические изменения, свидетельствующие о возрастании функциональной активности ТК: появление метакроматических ореолов, диссеминация гранул в окружающей ткани. В этой связи представляют также интерес данные об увеличении количества гранул в энтерохромаффинных клетках кишечника и ускорении их выхода в окружающую среду при иммунизации АКДС-вакциной [13]. В накоплении свободных аминов в тканях брыжейки и легких может иметь значение и нарушение некоторых механизмов их инактивации.

Содержание свободного и клеточного гистамина и серотонина в перитонеальной и плевральной полостях существенно не изменялось, как и количество ТК. В то же время в перитонеальных и плевральных ТК также прослеживались морфологические признаки повышения их функциональной активности: набухание, изменение формы, вакуолизация в периферических отделах цитоплазмы.

Результаты морфологических и патохимических исследований свидетельствуют о возрастании функциональной активности тучноклеточной системы в сенсibilизированном организме. Оно характеризуется увеличением количества ТК, их морфологическими изменениями, которые сами по себе могут отражать состояние повышенной активности и усиление эозинофилии физиологически активных веществ, увеличением содержания свободного, биологически активного, и клеточного гистамина и серотонина в тканях.

Реакция тучноклеточной системы является одним из звеньев в нейрогуморальных механизмах регуляции иммунологического ответа. Стимуляция ее функции может быть связана с включением центральных, нейрогормональных механизмов. Влияние ТК на иммуногенез, вероятно, осуществляется прежде всего путем высвобождения физиологически активных веществ, в частности, гистамина, модулирующего через систему аденосинциклаза — цАМФ функции лимфоцитов, имеющих гистаминовые рецепторы, и контролирующего выработку иммуноглобулинов [20]. Имеются также сведения о влиянии серотонина на интенсивность образования антител [2, 4—6, 16]. Тучноклеточная система может участвовать в регуляции иммуногенеза не только за счет дистантных гуморальных факторов, но и путем контактного взаимодействия ТК с иммунокомпетентными клетками [3].

В условиях изменения функциональной деятельности органов и систем, обусловленного антигенным раздражением, усиленным синтезом и секрецией гистамина и серотонина может принадлежать также значение в обеспечении тканевого гомеостаза. ТК и их физиологически активные вещества рассматриваются как тканевые регуляторы, обеспечивающие адаптацию организма на клеточном уровне в физиологических и патологических условиях [9].

Значение физиологически активных веществ ТК как тканевых гормонов и данные об их влиянии на иммунологическую реактивность свидетельствуют о защитно-приспособительном характере реакции тучноклеточной системы при сенсibilизации.

Увеличение запасов биогенных аминов, вероятно, играет определенную роль и в осуществлении анафилактических реакций при контакте сенсibilизированного организма со специфическим аллергеном.

Выводы

1. Субплантарная сенсibilизация белых крыс лошадиной сывороткой с коклюшной вакциной в качестве адьюванта сопровождается увеличением тучноклеточной популяции, морфологическими признаками возрастания функции ТК, увеличением свободного, биологически активного и клеточного гистамина и серотонина в тканях.

2. Повышение функциональной активности тучноклеточной системы в период формирования гиперергической реактивности организма связано, по-видимому, с ее ролью в нейрогуморальных механизмах регуляции иммунологического ответа и обеспечения тканевого гомеостаза.

1. Брысин В. Г., грибковой аллергии аминов библиография. — Успехи биол. хим., с. 89—93.
2. Войтенок Н. И. Респираторные реакции. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
3. Гюллинг Э. В. Реакции. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
4. Девойно Л. В. Реферат диссертации. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
5. Елисеева Л. С. Иммунология и патология. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
6. Еремич О. Ф. Серотонин. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
7. Клименко М. М. Иммунология и патология. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
8. Кулинский В. Человеческая аллергия. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
9. Линднер Д. П. Иммунология и патология. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
10. Липищ Р. У. Аллергия. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
11. Мерков А. М. Иммунология и патология. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
12. Мещерякова С. Иммунология и патология. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
13. Царевский Л. И. Иммунология и патология. — Успехи биол. хим., с. 248—249.
14. Assem E. S. K. In vitro passive sensitization. — Brit. med. J., 1975, c. 101—102.
15. Cody D. T., Codd G. R. The rat. — J. Allergy Clin. Immunol., 1974, c. 101—102.
16. Falleh H. A., M. of their products. — J. Allergy Clin. Immunol., 1974, c. 101—102.
17. Grof P. A. b. venerol. szemle. — J. Allergy Clin. Immunol., 1974, c. 101—102.
18. Ishizaka T., Ishizaka H. The mechanism of anaphylaxis. — J. Allergy Clin. Immunol., 1972, 108.
19. Schwartz J., K. vity by indirect. — J. Allergy Clin. Immunol., 1965, 26, N 3, p. 416.
20. Weinstein Y., M. cytes that adhere. — J. Allergy Clin. Immunol., 1974, c. 101—102.

Кафедра патологии
Харьковского меди

Список литературы

1. Брысин В. Г., Пастернак Н. И., Салахутдинов В. Х., Мухамедшин Р. И. Механизмы грибковой аллергии. Сообщение II. Иммунологическая активность, содержание биогенных аминов и свободных аминокислот в селезенке в процессе грибковой сенсibilизации.— Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1974, № 2, с. 89—93.
2. Войтенок Н. Н., Левин В. И. Влияние серотонина на синтез антител.— В кн.: Материалы I респ. съезда гематологов и трансфузиологов Белоруссии. Минск, 1969, с. 248—249.
3. Гюллинг Э. В., Дюговская Л. А. Роль тучных клеток в развитии иммунологических реакций.— Успехи соврем. биологии, 1979, 88, № 3, с. 401—409.
4. Девойно Л. В. Изучение роли серотонина в формировании иммунных реакций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Рязань, 1972.— 30 с.
5. Елисеева Л. С. Розеткообразующие клетки в селезенке и тимусе мышей при введении предшественника серотонина 5-окситриптофана.— Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1974, № 10, с. 109—112.
6. Еремина О. Ф. Участие гипоталамо-гипофизарной системы в осуществлении влияния серотонина на иммунитет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Барнаул, 1972.— 24 с.
7. Клименко М. О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1977, 23, № 5, с. 705—707.
8. Кулинский В. И., Костюковская Л. С. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных.— Лаб. дело, 1969, № 7, с. 390—394.
9. Линднер Д. П., Коган Э. М. Тучные клетки как регуляторы тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов.— Арх. патологии, 1976, 38, № 8, с. 3—14.
10. Липищ Р. У., Белозоров А. П., Кратинова М. А. и др. Нейро-гуморальные факторы аллергической реактивности.— В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации.— В кн.: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, т. 2, с. 215—216.
11. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика: Пособие для врачей.— Л.: Медицина, 1974.— 384 с.
12. Мецержикова С. А. Флюорометрический метод определения гистамина в крови и тканях.— Лаб. дело, 1971, № 2, с. 103—105.
13. Царевский Л. П., Цой И. Г., Ермекова Р. К. Энтерохромафинная система при иммунизации АКДС-вакциной.— В кн.: Актуальные вопросы аллергологии. Алма-Ата, 1975, с. 101—105.
14. Assem E. S. K., Schild H. O. Detection of allergy to penicillin and other antigens by in vitro passive sensitization and histamine release from human and monkey lung.— Brit. med. J., 1968, 3, N 5613, p. 272—276.
15. Cody D. T., Code C. F., Kennedy J. C. Studies on the mechanism of anaphylaxis in the rat.— J. Allergy, 1963, 34, N 1, p. 26—34.
16. Falleh H. A., Maillard J. L., Voisin G. A. Regularly mast cells. I. Suppressive action of their products on an in vitro primary immune reaction.— Ann. Immunol., 1975, 126, p. 669—682.
17. Grof P. A bör szabadhistamin-tartalmának meghatározása. I. a módszer.— Börg. et venerol. szemle, 1962, N 3, p. 97—102.
18. Ishizaka T., Ishizaka K., Tomioka H. Release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by IgE-anti-IgE reactions on monkey mast cells.— J. Immunol., 1972, 108, N 2, p. 513—520.
19. Schwartz J., Kzopstock A., Zikert-Dudevani P., Honing S. Detection of hypersensitivity by indirect rat mast cells degranulation.— Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1965, 26, N 3, p. 333—339.
20. Weinstein Y., Melmon K. L. Control of immune responses by cyclic AMP and lymphocytes that adhere to histamine columns.— Immunol. Communs., 1976, 5, N 5, p. 401—416.

Кафедра патологической физиологии
Харьковского медицинского института

Поступила в редакцию
1.VI 1981 г.