

1. Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований / Под ред. А. Ф. Цыб, Ю. С. Мардынского. — Обнинск: НИИ мед. радиологии АМН СССР, 1984. — 105 с.
2. Стрелков Р. Б., Чижов А. Я., Ильина А. И. и др. Противолучевая защита с помощью газовой гипоксической смеси в онкологической практике // *Вопр. онкологии*. — 1979. — № 6. — С. 3—6.
3. Хворостенко М. И., Круговов Б. А., Косса В. А. и др. Влияние кратковременной газовой гипоксии (7,4—8,2 % O_2) на организм здорового человека и онкологических больных // *Мед. радиология*. — 1986. — № 6. — С. 14—18.
4. Шик Л. Л., Канаев Н. Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. — Л.: Медицина, 1980. — 375 с.

Всесоюз. онкол. науч. центр
АМН СССР, Москва

Поступила 22.06.87

УДК 616—002.577.17:615.218.1

Влияние ацетилхолина на освобождение гистамина в раннюю фазу острого асептического воспаления

Р. У. Линшиц, Ю. Д. Нечитайло

Существенная роль в патогенезе воспаления принадлежит комплексу эндогенных факторов или медиаторов этого процесса, которые наряду с флогистическим агентом определяют развитие основных явлений воспаления (гиперемия, повышение проницаемости сосудистой стенки, хемотаксис, эмиграцию лейкоцитов, фагоцитоз). К ним относится ряд физиологически активных веществ, обеспечивающих в обычных условиях трансапиллярный обмен, микроциркуляцию, тканевой гомеостаз: биогенные амины, ацетилхолин, кинины, простагландины, лизосомальные факторы лейкоцитов, лейкотриены, некоторые фракции компонента и др.

Согласно данным литературы [1, 3, 6, 16], значение медиаторов при остром воспалении следует рассматривать в их постоянном взаимодействии, так как медиаторный синергизм — важное звено воспалительного процесса, участвующее в формировании основных феноменов воспаления. В этом аспекте особый интерес представляет изучение взаимоотношения ацетилхолина и гистамина, которые участвуют в возникновении первоначальных сосудистых явлений в очаге воспаления. Имеющиеся литературные данные указывают на возможность холинергического высвобождения гистамина в физиологических и некоторых патологических условиях: при стрессовой язве желудка, активной сенсibilизации [2, 10]. Работами Blandina и соавт. и Ignarro [8, 13] показано стимулирующее действие ацетилхолина на освобождение лизосомальных ферментов из изолированных нейтрофилов человека и секрецию гистамина тучными клетками крыс.

С целью установления возможной роли холинергических процессов в освобождении гистамина в очаге воспаления на модели острого асептического перитонита, в котором роль холин- и гистаминергических процессов существенна, исследовали содержание ацетилхолина и гистамина в воспаленной ткани в естественных условиях развития процесса и на фоне предварительного введения атропина.

Методика

Острый асептический перитонит вызывали у белых крыс-самцов массой 180—250 г внутривентральным введением 0,05 мл скипидара в смеси с физиологическим раствором 1:10. Предварительно, для выявления общих сроков высвобождения ацетилхолина и гистамина, спустя 10, 15, 30, 60 мин, 5, 24 ч после действия повреждающего агента была исследована их динамика. Контролем служили животные, в брюшную полость которым вводили физиологический раствор, а также интактные крысы.

Влияние ацетилхолина на освобождение гистамина изучали на фоне блокады холинэргических рецепторов, для чего за 30 мин до воспроизведения воспаления животным подкожно инъецировали сульфат атропина (0,8 мг/кг) [10] и исследовали содержание гистамина на 10-, 15-, 30-, 60-й минуте течения воспаления. В контрольную группу вошли животные с естественным развитием воспалительного процесса и атропинизированные крысы.

Свободный и клеточный гистамины определяли с помощью флуорометрического метода [15] в модификации Мещеряковой [4] на спектрофлуориметре «Hitachi». Свободный гистамин из брыжейки экстрагировали инкубацией навесок ткани в растворе Тироде при 4°C в течение 24 ч [7], клеточный — кипячением тех же навесок в новой порции раствора Тироде в течение 10 мин [12]. Содержание ацетилхолина определяли биологическим методом [11] в модификации Хамитова [5]. Концентрацию исследуемых веществ выражали в наномолях на 1 г ткани.

Оценку значимости различий исследуемых показателей для гистамина производили, используя метод Фишера с применением критерия Стьюдента. Учитывая особенности варьирования концентрации ацетилхолина для статобработки применяли непараметрический критерий Уайта.

Результаты и их обсуждение

Содержание ацетилхолина и гистамина в брыжейке контрольных животных (инъекция в брюшную полость физиологического раствора) не отличалось от показателей интактных крыс. У опытной группы обнаружилось значительное накопление ацетилхолина на протяжении 15–30 мин от начала развития воспаления. Максимальный выброс медиатора наблюдался на 15-й минуте (рис. 1). В последующие сроки исследования содержание ацетилхолина не отличалось от контрольных значений.

Наряду с повышением содержания ацетилхолина в очаге воспаления наблюдалось изменение содержания гистамина. Так, спустя 10–

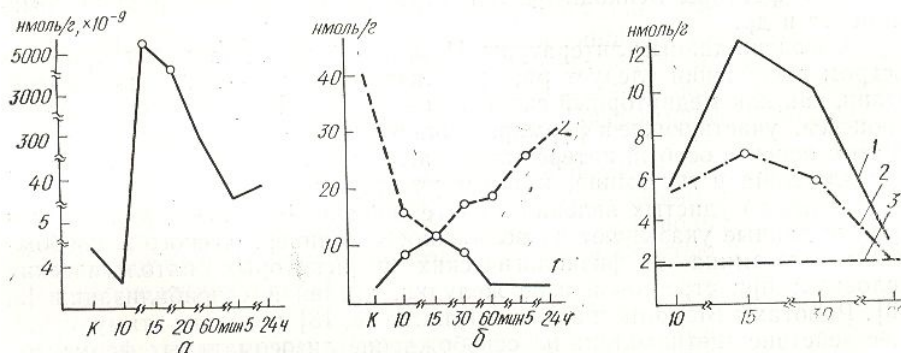


Рис. 1. Содержание ацетилхолина (а), гистамина (б) в брыжейке белых крыс в динамике острого асептического перитонита:

1 — свободный гистамин, 2 — клеточный гистамин; К — контрольная группа животных. Кружком обозначены достоверные различия. По оси абсцисс — время после внутрибрюшинного введения скипидара, по оси ординат — концентрация исследуемых веществ.

Рис. 2. Влияние атропина на содержание гистамина в брыжейке белых крыс при остром асептическом воспалении:

1 — свободный гистамин в брыжейке при естественном течении воспаления, 2 — свободный гистамин в брыжейке при воспалении на фоне атропина, 3 — свободный гистамин в брыжейке у атропинизированных крыс. По оси абсцисс — время после введения скипидара, по оси ординат — концентрация гистамина.

30 мин после введения крысам скипидара содержание свободного гистамина в брыжейке нарастало. Максимальное содержание свободного гистамина также отмечено через 15 мин после воспроизведения воспаления. Освободившийся гистамин быстро реализовался, так что к 60-й минуте и в последующие сроки исследования его содержание не отличалось от такового свободного гистамина в брыжейке контрольных крыс. Содержание клеточного гистамина снижалось в течение 10 мин — 24 ч с момента воспроизведения воспаления.

У крыс с воспалением содержание гистамина через 15–30 мин с моментом на 50–36 % по сравнению с развитием воспаления, воспаленной ткани мак гистамина у атропинизированных животных.

Рассматривая возм действия гистамина из тучных клеток, вызываемым эффектом, вызываемым вом 48/80. Вместе с тем, имеет свои особенности, имеет свои особенности лительного метаболизма, цию за счет энергии адреналина, блокирован [14]. Для гия АТФ, образующаяся, точной. Пусковым моментом ацетилхолина считают, которых допускают на рецепторов приводит к нуклеотидов.

Таким образом, содержание гистамина в раннюю фазу гистическое модулирующее

THE ACETYLCHOLINE INFLAMMATION AT THE INITIAL STAGE OF

R. U. Lipshits, Yu. D. Nechits

The acetylcholine and histamine in inflammation development. Atropine has been investigated in rats. It is stated that the content of inflammation and that the free histamine on the 15th minute of acetylcholine in the mesentery are studied. It is conclusively taken into consideration release at the initial stage of

Medical Institute,
Ministry of Public Health

1. Альперн Д. Е., Липшиц Р. У. № 4. — С. 3–13.
2. Гольдштейн М. М., Алленштейн М. М. Проблемы аллергологии.
3. Липшиц Р. У. О взаимодействии сосудов // Микробиология. — 1979. — С. 259.
4. Мещерякова С. А. Флуктуирующие клетки // Лаб. дело. — 1979. — С. 197.
5. Хамитов Х. С. Морфологический объект количественного исследования. — 1960. — С. 294–297.
6. Чернух А. М. Воспаление // Лаб. дело. — 1979. — С. 448.
7. Assem E. S. K., Schild H. J. in vitro passive sensitization. Brit. Med. J. — 1968. — 3.
8. Blandina P., Barattini P. Agents and Actions. — 1979. — С. 448.

Физиол. журн. 1988, т. 12, № 4

У крыс с воспалением на фоне предварительной атропинизации снижение содержания свободного гистамина в брыжейке обнаружено через 15—30 мин с момента введения скипидара соответственно более чем на 50—36 % по сравнению с таковым у животных с естественным развитием воспаления, т. е. тогда, когда содержание ацетилхолина в воспаленной ткани максимально. При этом концентрация свободного гистамина у атропинизированных крыс с воспалением была выше, чем у атропинизированных животных (рис. 2).

Рассматривая возможные механизмы холинергического высвобождения гистамина из тучных клеток, следует отметить, что оно сходно с эффектом, вызываемым другими либераторами, — антигенами, веществом 48/80. Вместе с тем высвобождение гистамина, вызванное ацетилхолином, имеет свои особенности: оно зависит от гликолитического и окислительного метаболизма, в то время как другие агенты вызывают секрецию за счет энергии анаэробного гликолиза, когда окислительный путь блокирован [14]. Для холинергического освобождения гистамина энергия АТФ, образующаяся при анаэробном гликолизе, является недостаточной. Пусковым моментом в высвобождении гистамина под влиянием ацетилхолина считают возбуждение мускариновых рецепторов, наличие которых допускают на мембранах тучных клеток [9]. Возбуждение этих рецепторов приводит к изменению соотношения в системе циклических нуклеотидов.

Таким образом, среди факторов, обуславливающих высвобождение гистамина в раннюю фазу воспаления, необходимо учитывать холинергическое модулирующее влияние.

THE ACETYLCHOLINE INFLUENCE ON THE HISTAMINE RELEASE AT THE INITIAL STAGE OF ACUTE ASEPTIC INFLAMMATION

R. U. Lipshits, Yu. D. Nechitailo

The acetylcholine and histamine content in the mesentery under natural conditions of inflammation development and against the background of the preliminary injection of atropine has been investigated on the model of acute aseptic peritonitis induced in white rats. It is stated that the content of acetylcholine increases 15-30 min after the induction of inflammation and that of histamine — 10-30 min. Atropine decreases the amount of free histamine on the 15th-30th min of the inflammatory process, i. e. when the level of acetylcholine in the mesentery is high. The mechanisms of cholinergic histamine release are studied. It is concluded that cholinergic modulating influences should be necessarily taken into consideration as one of the factors determining non-cytotoxic histamine release at the initial stage of inflammation.

Medical Institute,
Ministry of Public Health of USSR, Kharkov

1. Альперн Д. Е., Липшиц Р. У. Медиаторы воспаления // Арх. патологии. — 1966. — № 4. — С. 3—13.
2. Гольдштейн М. М., Адо А. Д. Экспрессия рецепторов к ацетилхолину на перитонеальных тучных клетках крыс во время активной сенсibilизации // Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. — Душанбе. — 1983. — С. 175—176.
3. Липшиц Р. У. О взаимодействии медиаторов воспаления в нарушении проницаемости сосудов // Микроциркуляция, функция и структура. — М., 1972. — С. 258—259.
4. Мецержакова С. А. Флюорометрический метод определения гистамина в крови и тканях // Лаб. дело. — 1971. — № 2. — С. 103—105.
5. Хамитов Х. С. Морфинизированное и эзеринизированное легкое лягушки как тест-объект количественного определения ацетилхолина // Вопр. теор. и клин. медицины. — 1960. — С. 294—295.
6. Чернух А. М. Воспаление: (Очерки патологии эксперим. терапии). — М.: Медицина, 1979. — 448 с.
7. 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 5618. — P. 272—276.
8. Blandina P., Barattini M., Fantozzi R. et al. Histamine release by vagal stimulation // Agents and Actions. — 1983. — 13, N 2/3. — P. 179—182.