

Р. А. БУРНАЗЯН, А. С. КАНАЯН, Н. Г. АВETИСЯН

РОЛЬ ТУЧНОКЛЕТОЧНО-ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ
ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Показано, что в острой фазе экспериментального панкреатита у крыс на фоне резко выраженных воспалительно-деструктивных изменений в поджелудочной железе развивается повышение сосудистой проницаемости. В патогенезе последнего важную роль играет повышение секреции тучных клеток, сопровождающееся выбросом в межтучное основное вещество биогенных аминов, при одновременном нарушении механизмов, регулирующих их содержание в тканях. В дальнейшем на фоне повышения активности моноаминоксидазы и нарастания количества тканевых эозинофилов несмотря на усиленную дегрануляцию тучных клеток сосудистая проницаемость нормализуется.

Известно, что тучные клетки являются регуляторами тканевого гомеостаза и одним из звеньев в общей реакции адаптации на клеточном уровне [6, 20]. Поддержание гомеостаза тучными клетками осуществляется благодаря продуцированию, депонированию и выделению биологически активных веществ регуляторного типа: гепарина и других кислых гликозаминогликанов, а также их антагонистов—гистамина и серотонина [1, 2, 6]. Система тучных клеток функционирует в локальном объеме, в пределах микрорайона: капилляр—соединительная ткань—паренхима. Кроме того, тучные клетки захватывают из тканевой среды избыточные количества триптофана и дезоксифенилаланина, которые так же, как и гистидин, декарбоксилируются и переводятся соответственно в серотонин и дофамин [13, 15, 16]. У большинства животных эти соединения в присутствии моноаминоксидазы тучных клеток окисляются. Фермент типа гистаминазы в тучных клетках не обнаруживается [10], и, наоборот, он в значительных количествах локализуется в гранулах эозинофильных лейкоцитов. Последние обладают выраженными антигистаминными свойствами и в рыхлой соединительной ткани постоянно обнаруживаются по соседству с тучными клетками, то есть в виде тучноклеточно-эозинофильной ассоциации [9, 12].

Изучение сосудисто-тканевой проницаемости при панкреатитах имеет важное значение для выяснения некоторых сторон патогенеза сопутствующего повреждения «отдаленных» органов и систем, развивающегося при данной патологии. В доступной литературе мы не встре-

тили сообщений, посвященных изучению сосудисто-тканевой проницаемости при панкреатитах. Имеются лишь отдельные работы, свидетельствующие о нарушениях гемодинамики в микроциркуляторном русле при этом заболевании [7].

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес изучить состояние сосудисто-тканевой проницаемости и установить участие тучноклеточно-эозинофильной ассоциации в регуляции ее при воспалительно-некротических поражениях поджелудочной железы.

Методика исследования

Опыты проводили на 70 беспородных белых крысах-самцах массой 150—180 г. Острый панкреатит вызывали путем охлаждения поджелудочной железы хлорэтилом [8]. Наличие панкреатита устанавливалось с помощью ряда морфологических и биохимических тестов. Исследования проводились на 1, 3, 7, 14 и 30-е сутки после воспроизведения заболевания. Контролем служили интактные и «ложнооперированные» крысы. Последним под эфирным наркозом производилась контрольная лапаротомия. Состояние сосудистой проницаемости определяли по выходу частиц коллоидной туши из микроциркуляторного русла в пленчатых препаратах брыжейки тонкой кишки и подкожной рыхлой соединительной ткани [3].



Рис. 1. Флуоресцирующие тучные клетки: а—яркие, б—серые, в—темные. Обработка параформом по Фальку. Ок. $\times 3,2$; об $\times 10$.

Межсосудистые тучные клетки подсчитывали в 50 полях зрения при увеличении объектива $\times 20$ с дальнейшим пересчетом на 10 полей зрения. Биогенные амины в тучных клетках выявляли в пленчатых препаратах, обработанных параформом [14]. По интенсивности свечения тучные клетки были подразделены на 3 группы (рис. 1): а—яркие, б—серые, в—темные [17]. Кроме того, вычисляли их процентные соотноше-

ния. Моноаминоксидаза в тучных клетках выявлялась по Гленнеру. Эозинофилы рыхлой соединительной ткани подсчитывали в пленчатых препаратах, окрашенных по Иеннеру—Гимза, в 10 полях зрения при увеличении объектива $\times 20$. Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики [5].

Результаты исследования и обсуждение

Спустя 24 часа от начала эксперимента наблюдалось повышение сосудистой проницаемости с отложением частиц туши в стенках микрососудов не только брыжейки, но и подкожной рыхлой соединительной ткани (рис. 2). В последующие сроки наблюдения, а также у интактных и ложноперированных крыс отложений частиц туши в стенках микрососудов не замечалось. При подсчете тучных клеток установлено, что общее количество их снижалось на 1-е сутки эксперимента на 53,5% при одновременном достоверном ($p < 0,001$) возрастании числа их серых и темных форм (табл. 1). В дальнейшем общее количество масто-



Рис. 2. Выход частиц туши через стенку сосудов микроциркуляторного русла брыжейки: а—венула, б—капилляры. Пленчатый препарат брыжейки крысы спустя 24 часа после воспроизведения панкреатита. Ок. $\times 10$; об. $\times 40$.

цитов продолжало оставаться низким и на 3-и сутки эксперимента составляло 68,6% от числа тучных клеток интактных крыс. Суммарное количество серых и темных форм в 1,9 раза превышало их число у интактных крыс. На 7-е сутки заболевания общее количество мастоцитов вновь снижалось, причем содержание серых и темных форм оставалось высоким. Максимальное снижение количества тучных клеток наблюдалось спустя 2 недели, когда их число составляло 32,6% от данных по интактным крысам. Суммарное количество серых и темных форм в 2, 3 раза превышало таковые у интактных крыс. На 30-е сутки эксперимента общее количество мастоцитов оставалось низким, составляя при

Таблица 1

Флуоресцирующие тучные клетки в пленчатых препаратах рыхлой соединительной ткани у крыс

Сроки панкреатита и ложной операции в сутках	Группы животных	Общее кол-во тучных клеток на 10 п. зр. ($M \pm m$)	P	a ($M \pm m$) в %	P	б ($M \pm m$) в %	P	в ($M \pm m$) в %	P
	интактные (6)	48,8 \pm 5,23		68,5 \pm 3,05		23,8 \pm 2,31		7,7 \pm 0,82	
1	опыт (6)	22,7 \pm 3,2	<0,01	29,3 \pm 2,98	<0,001	42,0 \pm 2,45	<0,001	28,7 \pm 3,86	<0,001
	контроль (6)	30,1 \pm 4,52	<0,05	47,2 \pm 6,76	<0,02	35,3 \pm 2,72	<0,01	17,5 \pm 4,02	<0,05
3	опыт (6)	33,5 \pm 3,10	>0,05	39,1 \pm 2,71	<0,001	32,6 \pm 2,93	<0,05	28,3 \pm 4,16	<0,001
	контроль (6)	44,8 \pm 4,71	>0,05	65,8 \pm 1,63	>0,05	23,6 \pm 1,15	>0,05	10,6 \pm 1,44	>0,05
7	опыт (7)	24,8 \pm 3,41	<0,01	23,0 \pm 1,96	<0,001	44,8 \pm 2,74	<0,001	32,2 \pm 3,49	<0,001
	контроль (6)	30,4 \pm 7,39	>0,05	39,9 \pm 6,16	<0,01	41,6 \pm 2,66	<0,001	18,5 \pm 3,69	<0,05
14	опыт (6)	15,9 \pm 2,87	<0,001	25,7 \pm 5,20	<0,001	41,1 \pm 2,66	<0,001	33,2 \pm 3,26	<0,001
	контроль (6)	33,1 \pm 1,68	<0,02	65,4 \pm 1,60	>0,05	23,9 \pm 2,11	>0,05	10,7 \pm 0,69	<0,02
30	опыт (8)	19,8 \pm 1,12	<0,001	16,9 \pm 1,7	<0,001	46,4 \pm 3,2	<0,001	36,7 \pm 3,76	<0,001
	контроль (7)	39,3 \pm 1,48	>0,05	62,4 \pm 2,49	>0,05	28,7 \pm 1,16	>0,05	8,9 \pm 1,62	>0,05

Примечание. В скобках указано количество использованных крыс. P—по сравнению с данными интактных крыс.

этом 40,6% от данных интактных животных. Дегрануляция тучных клеток была резко выражена, вследствие чего суммарное количество серых и темных форм в 2,8 раза превышало уровень интактных крыс. При подсчете тучных клеток у «ложнооперированных» животных было установлено, что в течение первых двух недель после лапаротомии направленность изменений общего количества и процентного соотношения отдельных форм тучных клеток аналогична таковым в группе подопытных крыс, однако степень выраженности их была значительно ниже. Начиная с 14-го дня эксперимента происходила нормализация и стабилизация всех вышеперечисленных показателей в соединительной ткани «ложнооперированных» крыс.

Необходимо отметить, что в мастоцитах подопытных животных спустя 24 часа от начала эксперимента активность моноаминоксидазы в большинстве тучных клеток вообще не определялась. В последующие сроки наблюдения, на 3,7 и 14-й дни, отмечалось значительное нарастание активности моноаминоксидазы по сравнению с первым днем. На 30-е сутки эксперимента в мастоцитах подопытных животных активность моноаминоксидазы была неоднородной—наряду с клетками, богатыми гранулами с высокой активностью фермента, встречались клетки, где активность моноаминоксидазы была резко подавлена.

Таблица 2

Эозинофилы в плечатых препаратах рыхлой соединительной ткани у крыс

Сроки панкреатита и ложной операции в сутках	Группы	Показатель		
		М	m	P
1	интактные (16)	307,1	$\pm 43,77$	
	опыт (9)	57,6	$\pm 12,54$	$<0,001$
	контроль (6)	205,8	$\pm 35,33$	$>0,05$
3	опыт (8)	126,1	$\pm 9,17$	$<0,001$
	контроль (6)	151,5	$\pm 17,75$	$<0,01$
7	опыт (7)	56,7	$\pm 9,22$	$<0,001$
	контроль (6)	132,2	$\pm 25,98$	$<0,01$
14	опыт (10)	191,0	$\pm 45,79$	$>0,05$
	контроль (6)	334,3	$\pm 67,92$	$>0,05$
30	опыт (9)	410,3	$\pm 80,66$	$>0,05$
	контроль (5)	476,3	$\pm 80,67$	$>0,05$

Примечание. В скобках указано количество использованных крыс. P—по сравнению с данными интактных крыс.

Подсчет количества эозинофилов показал (табл. 2), что спустя сутки от начала эксперимента развивалась выраженная эозинопения: количество эозинофилов снижалось на 81,3% по сравнению с данными интактных крыс ($p < 0,001$). На 3-и сутки развития экспериментального

панкреатита количество эозинофилов несколько повышалось, но не достигало уровня интактных крыс. К концу первой недели вновь наблюдалось резкое снижение (на 81,6%) количества эозинофилов. В последующем количество эозинофилов постепенно нарастало, а на 30-е сутки даже превышало число эозинофилов интактных крыс на 33,3%.

У «ложнооперированных» животных изменения количества эозинофилов имели ту же направленность, что и у подопытных, однако они были менее выражены и обнаруживались лишь в течение первой недели эксперимента. На 14 и 30-е сутки после лапаротомии количество эозинофилов не отличалось от данных интактных животных ($p > 0,05$).

Таким образом, как показали проведенные нами исследования, при остром экспериментальном панкреатите в фазе геморрагического панкреонекроза у крыс развивалось выраженное повышение сосудисто-тканевой проницаемости. В патогенезе этого явления большую роль играет целый ряд активных веществ—трипсин, эластаза, фосфолипаза А, кинины, продукты частичной деградации белков. Все эти продукты особенно активируются и увеличиваются именно в острой фазе панкреатита. Согласно мнению ряда авторов, тучные клетки могут первыми реагировать на возможную угрозу тканевым структурам и вызывать соответствующую перестройку обменных процессов путем секреции гепарина [4, 10, 11]. В то же время известно, что высвобождение серотонина, гистамина и гепарина из тучных клеток крыс и мышей происходит одновременно [18]. Однако при этом биогенные амины диффундируют в ткани значительно быстрее [19], приводя к повышению сосудистой проницаемости. Полученные нами данные об уменьшении общего количества тучных клеток при одновременном увеличении числа их серых и темных форм в результате дегрануляции и гранулолизиса свидетельствуют об активном выбросе биогенных аминов в межклеточное основное вещество соединительной ткани. Следовательно, еще одним звеном в механизме повышения сосудистой проницаемости при острых панкреатитах можно считать выброс биогенных аминов из тучных клеток и нарушение механизмов, регулирующих биосинтез и распад этих аминов.

Известно, что в катаболизме биогенных аминов тучных клеток, помимо гистаминазы эозинофилов, активное участие принимает и моноаминоксидаза, в большом количестве содержащаяся в тучных клетках. Естественно предположить, что обнаруженные нами в острой фазе панкреатита резкое падение активности моноаминоксидазы и выраженная эозинопения сопровождаются повышением в тканях содержания свободных биогенных аминов, факторов, усиливающих проницаемость микрососудов. Однако в дальнейшем развиваются компенсаторные процессы, направленные на нормализацию содержания свободных биогенных аминов в тканях. Это проявляется в виде повышения активности моноаминоксидазы в мастоцитах и нарастания количества тканевых эозинофилов. По-видимому, благодаря восстановлению равновесия в тучноклеточно-эозинофильной ассоциации (несмотря на усиленную дегрануля-

цию тучных клеток и гранулолизис) и наступает восстановление сосудистой проницаемости.

ЦНИИ Ереванского Государственного
института усовершенствования врачей

Поступила 21/VI 1979 г.

Ռ. Ա. ԲՈՒՌՆԱԶԻԱՆ, Ա. Ս. ԿԱՆԱՅԱՆ, Ն. Գ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ԱՆՈԹԱՅԻՆ ԹԱՓԱՆՑԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ
ՊԱՐԱՐՏԱԲՋԻՋ—ԷՈՋԻՆՈՑԻՎԱՅԻՆ ԶՈՒԳՈՐԿՄԱՆ ԴԵՐԸ՝
ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿ ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ցույց է տրված, որ սպիրտակ առնետների մոտ էքսպերիմենտալ պանկրեատիտի վաղ շրջանում անոթային թափանցելիությունն աստիճանաբար բարձրանում է: Վերջինիս պաթոգենեզում կարևոր դեր է խաղում պարարտ բջիջների սեկրեցիայի ուժեղացումը, որը բերում է կենսածին ամինների արտահանմանը դեպի շարակցական հյուսվածք: Պարզվում է, որ էքսպերիմենտալ պանկրեատիտի ժամանակ խանգարվում են կենսածին ամինների փոխակախուսթյան կարգավորման մեխանիզմները՝ ընկնում են մոնոամին-օքսիդազայի ակտիվությունը և էոզինոֆիլների քանակը:

Հիվանդության ուշ շրջաններում անոթային թափանցելիությունը վերականգնվում է չնայած այն բանի, որ պարարտ բջիջների դեզրանուլյացիան շարունակվում է: Այդ հանգամանքը մեկնաբանվում է որպես մոնոամին-օքսիդազայի ակտիվության բարձրացման և էոզինոֆիլների քանակի ավելացման արդյունք:

R. A. BOURNAZIAN, A. S. KANAYAN, N. G. AVETISSIAN

THE ROLE OF MAST CELLULAR EOSINOPHILIC ASSOCIATIONS IN
REGULATION OF VASCULAR PERMEABILITY IN EXPERIMENTAL
ACUTE PANCREATITIS

It is shown that in acute phase of experimental pancreatitis in rats on the background of the expressed inflammatory-destructive changes of the pancreas, there takes place increase of vascular permeability. A significant role in pathogenesis of this change is the increase of the mast cells secretion accompanied by ejaculation of biogenic amines into the interstitial main substance with simultaneous disturbance of the mechanisms, regulating their content in tissues. Subsequently on the background of monoamine oxidase activity development increase of the amount of the tissue eosinophiles, despite the intensive degranulation of mast cells, the vascular permeability normalizes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александров П. Н., Горизонтова М. П., Сперанская Т. В. В кн.: Актуальные вопросы общей патологии и патологической физиологии. М., 1976, стр. 236.
2. Виноградов В. В., Воробьева Н. Ф. Тучные клетки. Новосибирск, 1973.
3. Горизонтова М. П., Алексеев О. В., Чернух А. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1975, 79, 3, стр. 22.
4. Казначеев В. П. В кн.: Вопросы физиологии и патологии гепарина. Новосибирск, 1965, стр. 113.
5. Каминский Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л., 1964.
6. Линднер Л. П., Коган Э. М. Арх. патол., 1976, 8, стр. 3.
7. Огнев Ю. В., Кригер А. Г. Пат. физиол. и exper. терапия, 1976, 5, стр. 40.
8. Симаворян П. С. Дисс. докт. Ереван, 1973.
9. Штифт А. К. В кн.; Материалы V конференции патологоанатомов Латвии, т. 2. Рига, 1970, стр. 318.
10. Шурин С. П. В кн.: Тучные клетки соединительной ткани. Новосибирск, 1968, стр. 19.
11. Шурин С. П., Казначеев В. П. В кн.: Механизмы склеротических процессов и рубцевания. Новосибирск, 1964, стр. 63.
12. Archer R. The Journal of Pathology and Bacteriology, 1969, 78, 1, 95.
13. Benditt E., Holcenberg J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 103, 179.
14. Falck B., Owman Ch. Acta universitatis Lundensis, 1965, 11, 2, 5.
15. Green J., Day M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 103, 334.
16. Hagen P., Lee F. J. Physiol., 1958, 143, 7.
17. Lalaurie M., Berlan J., Modat G. Trav. Soc., Pharm. Mont., 1973, 33, 3, 347.
18. Moran N., Uvnäs B., Westerholm A. Acta Physiol. Scand., 1962, 56, 26.
19. Riley J. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1963, 103, 151.
20. Selye H. The mast cells. Washington, 1965.