

УДК 616.5—001/—002.9—08:616—003.725

В. М. Козін, О. О. Чиркін, Ю. Є. Грядицький

ВМІСТ ГІСТАМІНУ І СЕРОТОНІНУ В КРОВІ І ШКІРІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ ДЕРМАТИТУ У ЩУРІВ

Для лікування запальних захворювань шкіри давно застосовується ультразвук [3]. Останнім часом увагу клініцистів і експериментаторів привернув метод ультрафонофорезу, який становить введення лікарських речовин в тканини з допомогою ультразвукових коливань [14]. При дерматитах різної етіології доведена висока терапевтична ефективність ультрафонофорезу синтетичних стероїдних гормонів — діючих начал препаратів синалар і локакортен [6]. Проте, в силу того, що практика ультразвукової терапії набагато випереджає її біологічне обґрунтування [13], досі не вивчені зміни у вмісті ряду біологічно активних речовин при лікуванні запальних процесів ультразвуком і ультрафонофорезом стероїдних гормонів. Серед таких речовин особливу увагу привертає гістамін і серотонін, оскільки їм відводиться чільне місце в запуску і розвитку механізмів запалення [2, 9, 23]. Крім того, захисна дія ультразвуку при відтворенні деяких моделей генералізованого синдрому пов'язана з підвищенням рівня серотоніну в крові тварин [16].

Ми вивчали вплив курсової дії ультразвуку (з профілактичною і лікувальною метою) та ультрафонофорезу синалару на вміст гістаміну і серотоніну в крові і шкірі щурів при експериментальному 2,4-динітрохлорбензоловому дерматиті.

Методика досліджень

Досліди проведені на молодих статевозрілих щурах-самцях, у яких викликали запальне ураження шкіри щоденним втиранням п'яти-шести крапель 1% розчину 2,4-динітрохлорбензолу (2,4-ДХБ) в передню частину спинки протягом дев'яти днів. Ту саму область піддавали п'ятиразовому (з однодобовими інтервалами) впливу ультразвуку інтенсивністю $0,2 \text{ вт/см}^2$ в імпульсному режимі роботи генератора (тривалість імпульсу 10 мсек). Експозиція одного озвучування — 5 хв. Застосований апарат УТП-1. З профілактичною метою курсовий вплив ультразвуку здійснювали до початку втирання 2,4-ДХБ (група УЗ+дерматит). З лікувальною метою аналогічний вплив здійснювали після відтворення моделі дерматиту (група дерматит+УЗ). Для лікування дерматиту застосовували щоденне змащування ураженої ділянки шкіри протягом п'яти днів синаларом, розведеним вазеліном і вазеліновим маслом у 20 разів (група дерматит+С), а також введення діючого начала мазі в запалену тканину з допомогою ультразвуку — ультрафонофорез синалару (група дерматит+УФФС).

В крові і гомогенатах шкіри (1 г в 9 мл ізотонічного розчину, що містить 10 мг аскорбінової кислоти) визначали вміст гістаміну [8] і серотоніну [17]. Вміст гістаміну і серотоніну виражали для крові в мкг/мл , для шкіри в мкг/100 мг вологої тканини. Цифровий матеріал оброблений методом варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Дев'ятиразове втирання 2,4-ДХБ приводило до розвитку в шкірі тварин типової макроскопічної картини дерматиту. Через добу після закінчення відтворення запального ураження шкіри в крові і шкірі щурів

істотно збільшувався вміст гістаміну і серотоніну (табл. 1). На шосту добу досліджувані показники вмісту гістаміну продовжували підвищуватися як у крові, так і в шкірі, при цьому вміст серотоніну в шкірі дещо зменшувався в порівнянні з попереднім строком спостереження, а в крові — відповідав вихідному рівню. Через 12 діб кількість гістаміну в досліджуваних тканинах досягала вихідних значень, тоді як вміст серотоніну в крові і шкірі знизився нижче контрольного рівня.

Таблиця 1

Вміст гістаміну і серотоніну в шкірі (мкг/100 мг вологої тканини) і крові (мкг/мл) щурів з експериментальним дерматитом

Досліджувані показники	Контроль	Дерматит		
		1 доба	6 доба	12 доба
Кількість щурів	12	7	7	7
Гістамін, кров <i>p</i>	$0,171 \pm 0,0111$	$0,233 \pm 0,0110$ <0,01	$0,265 \pm 0,0285$ <0,01	$0,154 \pm 0,0127$ >0,2
Гістамін, шкіра <i>p</i>	$1,71 \pm 0,142$	$2,79 \pm 0,173$ <0,001	$3,62 \pm 0,227$ <0,001	$1,42 \pm 0,132$ >0,5
Серотонін, кров <i>p</i>	$0,720 \pm 0,0617$	$0,946 \pm 0,0890$ ≥0,05	$0,735 \pm 0,0660$ >0,5	$0,549 \pm 0,0441$ <0,05
Серотонін, шкіра <i>p</i>	$0,196 \pm 0,0216$	$0,450 \pm 0,0224$ <0,001	$0,345 \pm 0,0176$ <0,001	$0,108 \pm 0,0140$ <0,01

Примітка. *p*—по відношенню до контролю.

Попередній курсовий вплив ультразвуку малої інтенсивності уповільнював на два-три дні розвиток дерматиту. Поряд з меншою виразністю макроскопічної картини запального ураження шкіри, у цих тварин був виявлений близький до норми вміст гістаміну і серотоніну в шкірі, а також вміст гістаміну в крові (табл. 2). Проте вміст серотоніну в крові виявився достовірно більш високим у порівнянні з групою контрольних тварин і тварин з експериментальним дерматитом на першу добу спостереження. Отже, деякий захисний ефект ультразвукової

Таблиця 2

Вміст гістаміну і серотоніну в мкг/100 мг вологої тканини і крові (мкг/мл) щурів при експериментальній терапії дерматиту

Досліджувані показники	1 доба		6 доба	
	УЗ+дерматит	Дерматит+УЗ	Дерматит+С	Дерматит+УФФС
Кількість щурів	7	7	7	7
Гістамін, кров <i>p</i>	$0,183 \pm 0,0127$ <0,02	$0,282 \pm 0,0193$ >0,5	$0,223 \pm 0,0169$ >0,2	$0,161 \pm 0,0086$ <0,01
Гістамін, шкіра <i>p</i>	$2,06 \pm 0,139$ <0,01	$2,96 \pm 0,187$ ≤0,05	$3,61 \pm 0,219$ >0,5	$2,05 \pm 0,182$ <0,001
Серотонін, кров <i>p</i>	$1,197 \pm 0,0730$ =0,05	$0,609 \pm 0,043$ >0,1	$0,660 \pm 0,0826$ >0,2	$0,879 \pm 0,0773$ >0,1
Серотонін, шкіра <i>p</i>	$0,250 \pm 0,0300$ <0,001	$0,168 \pm 0,0089$ <0,001	$0,186 \pm 0,0155$ <0,001	$0,298 \pm 0,0195$ =0,1

Примітка. *p*—по відношенню до відповідних строків дерматиту (табл. 1).

передпідготовки при відтворенні запального процесу в шкірі пов'язаний з підвищеним вмістом серотоніну в крові. Слід відзначити, що сприятлива дія попереднього впливу ультразвуку в умовах анафілактичного запалення і гострого набряку легень у щурів також пов'язана з гіперсеротонімією [16].

Останнім часом з'явилися дані про важливу роль серотоніну в механізмах, за рахунок яких адаптація до гіпоксії запобігає у щурів аудіогенним епілептиформним судомою [11]. Серотоніну приписують радіозахисну [21] і нормалізуючу дію при екстремальних змінах нейрогенного тону судин [12]. При введенні попередника серотоніну мишам виявляється зменшення вторинної імунної відповіді [5], а утворюваний в крові комплекс гепарину з серотоніном має антикоагулянтну і фібринолітичну активність [7]. Основна маса серотоніну крові міститься в тромбоцитах у зв'язаному стані [4]. Це дозволяє розглядати підвищення вмісту серотоніну в крові також як засіб інактивації масивних кількостей аміну, вивільнюваних у запаленій шкірі. Крім того, не можна виключити значення центральних ефектів серотоніну [18, 20, 22] в умовах ультразвукової передпідготовки. Хоч гематоенцефалічний бар'єр є серйозною перешкодою для серотоніну, відомо, що при внутріочеревинному введенні його достовірно слабшають аудіогенні судомні випадки [10]. Отже, гіперсеротонімія може відігравати важливу роль в реалізації захисного ефекту ультразвуку.

Ультразвукові коливання, застосовані для лікування, приводять до нормалізації вмісту серотоніну і до деякого зменшення вмісту гістаміну в шкірі в порівнянні з відповідною групою щурів з дерматитом (табл. 2). При змащуванні уражених ділянок шкіри сигналом відзначене лише зниження вмісту серотоніну в шкірі до вихідних значень. У щурів обох груп співвідношення серотоніну в крові і шкірі, як і у контрольних тварин, становить близько 3,6, що істотно вище, ніж при дерматиті. Водночас ні ультразвук, ні сигнал не виявляли істотного нормалізуючого впливу на вміст гістаміну в досліджуваних тканинах.

Найкращий ефект (виходячи з макроскопічної картини) одержаний при поєднаному застосуванні ультразвуку і сигналу. Під впливом ультрафонофорезу сигналу нормалізувався вміст гістаміну, а також проявилась тенденція до нормалізації співвідношення серотоніну в крові і шкірі щурів.

Контактні дерматити, викликані 2,4-ДХБ, належать до групи аутоалергічних захворювань з вираженою органоспецифічністю. Тому основним в їх лікуванні є усунення причини або контакту з агентом, що викликає запальні зміни в шкірі [1]. Дійсно, макроскопічні ознаки дерматиту при дев'ятиразовому змащенні 2,4-ДХБ зникають в середньому за 10—12 днів. Лікування з допомогою ультрафонофорезу сигналу прискорювало регрес макроскопічної картини запального ураження шкіри на п'ять—сім днів. Висока терапевтична ефективність методу ультрафонофорезу сигналу визначається, очевидно, сумациєю відомого протизапального впливу активного начала мазі (флюоцинолон ацетонід) і стимулюючої дії ультразвуку на регенераторні процеси в шкірі [15].

Закінчуючи обговорення, слід спинитися на таких моментах. По-перше, внаслідок того, що при моделюванні дерматиту не користувались «розрішальними» аплікаціями 2,4-ДХБ, а намагалися відтворити масивне запальне ураження шкіри в місці змащування, ми не вважаємо доцільним розглядати одержані результати з позицій патогенезу алергічних реакцій, до «хімічних медіаторів» яких належать гістамін і серотонін [23]. По-друге, зміни у вмісті гістаміну і серотоніну в шкірі при

дерматиті та експериментальній терапії його можуть визначатися функціональною активністю тучних клітин, зокрема, взаємним впливом біогенних амінів на процеси поглинання їх мастоцитами [19].

Отже, частковий захисний ефект попереднього курсового впливу ультразвуку малої інтенсивності при відтворенні запального ураження шкіри з допомогою 2,4-ДХБ пов'язаний з гіперсеротонімією. Експериментальна терапія дерматиту з допомогою ультрафонофорезу синалару, поряд з швидкою інволюцією макроскопічних запальних змін, виявляла нормалізуючий вплив на вміст і співвідношення гістаміну і серотоніну в крові і шкірі шурів.

Л і т е р а т у р а

1. Адо В. А. Аллергические контактные дерматиты как выражение статуса замедленной гиперчувствительности.— Пат. физиол. и эксперим. терапия, 1973, № 3, с. 79—84.
2. Альперн Д. Е. Воспаление.— В кн.: Многотомное руководство по патологической физиологии, М., «Медицина», 1966, т. 2, с. 9—92.
3. Богданович Л. И., Клеванович А. Г., Крылова Т. И. Ультразвук при лечении кожных болезней.— В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине, Ростов-на-Дону, 1972, т. I, с. 32—33.
4. Дорофеев В. М., Нестайко Г. В. Современные представления о сорбции, депонировании и выделении серотонина кровяными пластинками.— Успехи совр. биологии, 1973, т. 75, в. 3, с. 379—387.
5. Елисеева Л. С., Девойно Л. В. Динамика численности розеткообразующих клеток после первичной и вторичной иммунизации мышей при введении предшественника серотонина 5-окситриптофана.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1973, т. 75, № 6, с. 70—72.
6. Козин В. М. Лечение некоторых дерматозов ультрафонофорезом стероидных гормонов.— В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине, Ростов-на-Дону, 1972, т. 1, с. 187—188.
7. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М., Ляпина Л. А. Комплекс серотонин — гепарин и его физиологическое значение в осуществлении защитной реакции противосвертывающей системы.— Вопр. мед. химии, 1973, т. 19, с. 269—275.
8. Лукичева Т. И. Гистамин в крови.— В кн.: Унифицированные методы клинических лабораторных исследований, М., 1972, в. 4, с. 58—86.
9. Ойвин И. А., Гапонюк П. Я., Уилонская Л. И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии острого воспаления.— Пат. физиол. и exper. терапия, 1973, № 2, с. 3—10.
10. Прахье И. Б. Влияние веществ, изменяющих уровень моноаминов, на аудиогенный судорожный припадок.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1973, т. 76, № 9, с. 23—26.
11. Ручай С. В., Мейерсон Р. З. Влияние адаптации к высотной гипоксии на концентрацию серотонина в структурах головного мозга крысы.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1973, т. 76, № 10, с. 35—36.
12. Сааков Б. А., Ерёмина С. А., Багратуни Б. И. К характеристике нейрогуморальных сдвигов при травматическом шоке.— В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов, Ростов-на-Дону, 1970, в. 3, с. 135—141.
13. Сперанский А. П. Актуальные вопросы лечебного применения ультразвука.— Вопр. курортол., физиотерапии и лечебной физической культуры, 1972, в. 3, с. 193—198.
14. Сперанский А. П. Лечебное применение ультразвука.— В кн.: Ультразвук в физиологии и медицине, Ростов-на-Дону, 1972, т. 1, с. 7—8.
15. Чиркина И. А. Реакция неповрежденной кожи на ультразвуковое воздействие.— Здравоохранение Белоруссии, 1973, № 9, с. 22—25.
16. Чиркин А. А., Грядицкий Ю. Е. Влияние ультразвука на содержание гистамина и серотонина в крови крыс при генерализованном адаптационном синдроме.— В кн.: IV съезд Белорусского физиологического общества им. И. П. Павлова, Минск, 1974, ч. II, с. 223—224.
17. Юденфренд С. Флюоресцентный анализ в биологии и медицине, М., «Мир», 1965, с. 163—167.
18. Nazga J. Effect of serotonin depletion on HC—3—induced slow wave sleep of cat.— Experientia, 1971, v. 27, N 8, p. 909—912.
19. Heisler S., Uvnäs B. In vitro studies on the uptake of biogenic amines by rat mast cells.— Acta physiol. Scand., 1972, v. 86, N 2, p. 145—154.
20. Jobe Ph., Picchioni A. L., Chin L. Role of brain 5-hydroxytryptamine in audiogenic seizure in the rat.— Life Sci., 1973, v. 13, N 3, p. 1—13.

21. Streffer Ch., Flügel M. Inhibitors of monoamine oxidase and the radioprotective effect of 5-hydroxytryptamine.— *Int. J. Radiat. Biol.*, 1973, v. 23, N 3, p. 205—215.
22. Vermes I., Dull G., Telegdy G. A lateralis agykamraba injiciat serotonin hatase a hypophysis — mellekvesekereg reingszer müködésere patkanyokban.— *Kiserl. orvastud.*, 1973, v. 24, N 3, p. 232—237.
23. Zachariac H., Honnikgson S. J. Histamine and plasma kinins in delayed allergic skin reactions.— *Allergie und Asthma*, 1970, v. 16, N 1—2, p. 9—14.

Кафедра шкірних і венеричних хвороб
та центральних науково-дослідних
лабораторія Вітебського
медичного інституту

Надійшла до редакції
21.V 1975 р.

V. M. Kozin, A. A. Chirkin, Ju. E. Grjadickij

CONTENT OF HISTAMINE AND SEROTONIN IN
BLOOD AND SKIN UNDER EXPERIMENTAL THERAPY
OF DERMATITIS IN RATS

Summary

Dermatitis was induced in rats by multiple embrocations of 2,4-dinitrochlorobenzene. At the apex of dermatitis development (1-6 days) the content of histamine and serotonin in skin and blood of rats is increased. The preliminary course effect by supersound with frequency of 830 kHz and intensity of 0.2 W/cm² inhibited dermatitis development for 2-3 days, the content of biogenic amines in skin being similar to the control level and that of serotonin in blood being increased essentially.

Ultraphonophoresis of synalar parallel with rapid involution of the macroscopic inflammatory changes had a normalizing effect on the content and ratio of histamine and serotonin in blood and skin of rats.

Department of Dermatovenereal Diseases,
Central Research Laboratory,
Medical Institute, Vitebs