



ISSN 0004-1947

АРХИВ АНАТОМИИ ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ

МЕДИЦИНА

11 ■ 1989

ТОМ 97 АРХИВ АНАТОМИИ, ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ № 11
ЛЕНИНГРАД 1989

УДК 618.11-089.87 : 618.14 : 615.787

А. Г. Гунин

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГИСТАМИНА В СТРУКТУРАХ
МАТКИ ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС
ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭСТРАДИОЛА, АНТАГОНИСТОВ
ГИСТАМИНА И ИНГИБИТОРА СИНТЕЗА
ПРОСТАГЛАНДИНОВ**

Отдел патоморфологии (зав.—канд. мед. наук И. Р. Вазина) Горьковского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, кафедра гистологии и общей биологии (зав.—проф. Д. С. Гордон) Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова, г. Чебоксары

Имеются сведения об изменении содержания гистамина при различных физиологических, патологических и экспериментальных состояниях, сопровождающихся колебаниями концентрации эстрогенных

гормонов в организме [1, 5]. Однако морфо-гистохимические данные, раскрывающие структурные субстраты гистамин-эстрогенных взаимоотношений, почти полностью отсутствуют.

Цель настоящего исследования — изучение гистаминообеспеченности структур матки овариэктомированных крыс в условиях введения эстрадиола, антагонистов гистамина и ингибитора простагландин-синтетазы.

Материал и методика. Исследование проведено на 140 белых беспородных половозрелых крысах, которых за 1 мес до эксперимента подвергали двусторонней овариэктомии. Все животные были распределены на группы в соответствии с последующими фармакологическими воздействиями: 1-я группа — контрольные овариэктомированные крысы без воздействия (40 животных); 2-я группа — введение эстрадиола; 3-я группа — сочтанное введение эстрадиола и H_2 -антагониста гистамина — циметидина; 4-я группа — сочетанное введение эстрадиола и H_1 -антагониста гистамина — тавегила; 5-я группа — сочетанное введение эстрадиола и ингибитора простагландинсинтетазы — индометацина (по 25 животных в каждой группе). Масляный 0,1 % раствор эстрадиола дипропионата вводили в объеме 0,1 мл на 100 г массы внутримышечно однократно. Циметидин в дозе 50 мг/кг вводили подкожно сразу, через 3 и 7 ч после инъекции эстрадиола. Тавегил в дозе 0,5 мг/кг вводили подкожно сразу и через 4 ч после введения эстрадиола. Индометацин вводили подкожно в дозе 5 мг/кг 1 раз в сутки. Его введение начинали за 2 сут и заканчивали в день инъекции эстрадиола. Через 8 ч после введения эстрадиола животных умерщвляли под глубоким эфирным наркозом. Гистамин выявляли на нефиксированных криостатных срезах матки люминесцентно-гистохимическим методом Кросса, Эвена, Роста с ортофталевым альдегидом [7]. Интенсивность люминесценции гистамин-ортофталальдегидного флюорофора измеряли с помощью микроспектрофлуориметрической насадки ФМЭЛ-1А, установленной на микроскоп ЛЮАМ-ИЗ при длине волны возбуждения 380—410 нм и флуоресценции — 515—520 нм [8]. Выраженность морфологических проявлений действия эстрадиола оценивали на срезах матки, окрашенных гематоксилином — эозином.

Результаты исследования и их обсуждение. Эстрадиол (2-я группа) вызывает увеличение содержания гистамина в матке, а также приводит к значительному его перераспределению между структурами органа: сильно повышается содержание гистамина в клетках железистого и покровного эпителиев, клетках стромы, гладких миоцитах миометрия и снижается — в макрофагах стромы эндометрия (таблица). Прирост содержания гистамина в структурах матки неравномерен. Наибольшее возрастание его содержания обнаружено в железах, менее высокое — в покровном эпителии, еще меньшее — в клетках стромы и миометрии. Одновременно при введении эстрадиола заметно снижается численность гистаминсодержащих макрофагов; повышается количество выявляемых желез, клеток стромы, волокон и сосудов. В срезах матки, окрашенных гематоксилином — эозином, отчетливо выражены наиболее ранние морфологические проявления действия эстрадиола — интенсивный отек всех слоев стенки матки, увеличение в объеме и просветление ядер железистых, стромальных клеток, гладких миоцитов, а также явления полнокровия сосудов органа.

Описанные проявления действия эстрадиола по отношению гистаминообеспеченности маточных структур почти полностью предупреждаются введением циметидина и индометацина (группы 3 и 5). В то же время морфологические проявления действия эстрадиола в матке предотвращаются циметидином лишь частично, а при введении индометацина наблюдается почти полное их отсутствие. Антагонист H_1 -рецепторов гистамина — тавегил — существенно не влияет на изменения содержания и распределения гистамина в матке, индуцируемые эстрадиолом (группа 4). Однако он несколько блокирует развитие морфологических проявлений действия гормона в матке.

Эстрадиолиндуцируемое повышение содержания гистамина в матке обеспечивается не только тормозящим влиянием гормона на процессы метилирования гистамина [1], активирующим действием на гистидиндекарбоксилазу матки [5], но, видимо, в первую очередь

резким повышением тропности структур матки к гистамину, которое происходит с участием H_2 -гистаминовых рецепторов и простагландинов. В свете представлений о наличии структурной взаимосвязи между H_2 -рецепторами и системой аденилатциклаза — циклический аденозин-монофосфат [4], а также учитывая активирующее действие на аденилатциклазу как гистамина, так и эстрадиола [1, 5], можно полагать, что повышение содержания гистамина в эпителии желез, покровном эпителии, клетках стромы, гладких миоцитах обусловлено активацией H_2 -гистаминовых рецепторов в этих структурах. Однако результаты исследования показывают отсутствие прироста содержания гистамина в данных структурах после сочетанного введения эстрадиола и индометацина, когда гистаминовые рецепторы не заблокированы. Вероятно, в H_2 -рецепции немаловажное значение имеют и простагландины, синтез которых в матке возрастает при эстрогенизации [6]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные, об отсутствии проявлений действия гистамина, вводимого на фоне индометацина [11]. Таким образом, эстрадиол, используя гистамин в качестве посредника для реализации собственных влияний [5], способствует повышению его содержания в структурах матки путем активации H_2 -рецепторов, которая происходит с участием простагландинов.

Содержание гистамина ($\bar{x} \pm s$, усл. ед.) и выраженность морфологических проявлений действия эстрадиола в структурах матки овариэктомированных крыс при введении эстрадиола, циметидина, тавегила, индометацина

Группы животных	Вид воздействия	Содержание гистамина в структурах матки			
		Общий средний уровень	Макрофаги	Клетки эпителия желез	Клетки покровного эпителия
1-я	—	49 $\pm$ 8	79,8 $\pm$ 1,1	48,3 $\pm$ 1,9	46,3 $\pm$ 1,4
2-я	Эстрадиол	56 $\pm$ 6	60,2 $\pm$ 1,5*	70,6 $\pm$ 1,1*	60,5 $\pm$ 1,5*
3-я	Эстрадиол, циметидин	51 $\pm$ 8	79,5 $\pm$ 1,7	52,2 $\pm$ 1,3	48,7 $\pm$ 0,7
4-я	Эстрадиол, тавегил	59 $\pm$ 7	71,6 $\pm$ 1,9**	74,7 $\pm$ 1,5	59,8 $\pm$ 1,2*
5-я	Эстрадиол, индометацин	50 $\pm$ 9	81,7 $\pm$ 1,3	51,6 $\pm$ 1,2	48,8 $\pm$ 0,9

* $P < 0,001$.

** $P < 0,01$.

Продолжение

Группы животных	Вид воздействия	Содержание гистамина в структурах матки		Выраженность морфологических проявлений действия гормона на матку
		Клетки стромы	Гладкие мышечные клетки миометрия	
1-я	—	29,6 $\pm$ 1,2	42,9 $\pm$ 1,7	—
2-я	Эстрадиол	33,5 $\pm$ 0,7**	56,5 $\pm$ 1,5*	++++
3-я	Эстрадиол, циметидин	27,8 $\pm$ 0,6	47,5 $\pm$ 0,7***	++
4-я	Эстрадиол, тавегил	33,9 $\pm$ 0,5**	54,4 $\pm$ 0,8**	+++
5-я	Эстрадиол, индометацин	24,3 $\pm$ 0,9**	44,4 $\pm$ 1,1	—+

* $P < 0,001$.

** $P < 0,01$.

*** $P < 0,05$.

Примечание. Значимость результатов рассчитана по отношению к контрольным овариэктомированным крысам 1-й группы.

Почему же на гистаминообеспеченность железистого и покровного эпителиев, клеток стромы не влияют H_1 -антагонисты, которые с одной стороны могли бы уменьшить тропность этих образований к гистамину, а с другой — снизить освобождение простагландинов [9], и тем самым нарушить H_2 -рецепцию? Это можно объяснить просто — очевидно, в эпителии желез, покровном эпителии, клетках стромы отсутствуют H_1 -рецепторы гистамина или число их очень невелико. А в гладких миоцитах, где имеются оба типа рецепторов [1], блокада тавегилом H_1 -рецепторов ведет к частичному уменьшению эстрадиол-индуцируемого прироста содержания гистамина.

Неравномерность в повышении содержания гистамина в структурах матки при эстрогенизации обусловлена, по всей видимости, разной чувствительностью структур органа к эстрадиолу [3] и, как, следствие — неодинаковой активацией H_2 -гистаминовых рецепторов в них. Наиболее чувствительны к эстрадиолу железы эндометрия [3], и в них обнаруживается наибольший прирост содержания гистамина после введения гормона.

Эстрадиол, являясь мощным стимулятором макрофагального фагоцитоза и секреции [4], способствует снижению содержания гистамина в макрофагах матки, которое, очевидно, обусловлено активацией секреции с высвобождением из них гистамина и других секретируемых продуктов. Не исключено, что освобожденный гистамин быстро захватывается другими структурами. В таком случае макрофаги можно рассматривать как потенциальный источник гистамина, содержание которого повышается в железистых, стромальных, гладких мышечных клетках при введении эстрадиола. Хотя функция высвобождения и поглощения гистамина присуща, в основном, тучным клеткам, в эндометрии крыс они практически не встречаются, и, вполне возможно, в этом органе гомеостаз гистамина обеспечивают макрофаги, которые могут также и поглощать свободные формы биоаминов [2].

Индометацин и циметидин блокируют эстрадиол-индуцируемое снижение содержания гистамина в макрофагах, что, вероятно, связано с торможением их фагоцитарной и секреторной функций и одновременным уменьшением освобождения гистамина. В литературе описано влияние индометацина и антагонистов гистамина на угнетение процессов фагоцитоза и секреции макрофагов [4].

Увеличение количества люминесцирующих желез, клеток стромы, волокон и сосудов через 8 ч после введения эстрадиола (2-я группа) обусловлено, вероятно, лучшей выявляемостью этих структур, что обычно происходит при возрастании содержания гистамина. Вполне возможно, что и уменьшение численности гистаминсодержащих макрофагов у этой группы животных связано с исчезновением из них люминесцирующих продуктов.

Гистамин и простагландины, наряду с катехоламинами и серотонином, являются посредниками в действии эстрадиола на органы-мишени [5]. Исходя из этого, фармакологическая блокада гистамина или простагландинов будет способствовать блокированию морфологических проявлений гормонального влияния на матку, что и показывают результаты данного исследования. При этом важно подчеркнуть, что индометацин почти полностью блокирует действие эстрадиола, а у циметидина, и тем более тавегила, это свойство менее выражено. Учитывая данные литературы о тормозящем влиянии ингибиторов простагландинсинтетазы на проявления действия гистамина, серотонина и катехоламинов [5, 11], можно считать, что индометацин оказывает влияние не только на гистамин (см. таблицу), но и на другие посредники эстрадиола, что и сопровождается сильным угнетением морфологических проявлений действия гормона на матку. При введении H_2 -антагонистов гистамина эстрадиол частично реализует свои воздействия

через другие посредники. Видимо, поэтому у циметидина нет такого сильного влияния на развитие морфологических проявлений действия эстрадиола. H_1 -антагонисты, скорее всего, воздействуя на сосуды и гладкие миоциты [1], а также угнетая освобождение простагландинов [10], способствуют слабому угнетению морфологических проявлений действия эстрадиола на матку.

- ЛИТЕРАТУРА.** 1. Вайсфельд И. Л. и Кассиль Г. Н. Гистамин в биохимии и физиологии. М., Наука, 1981.—2. Гордон Д. С., Сергеева В. Е. и Зеленова И. Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов. Л., Наука, 1982.—3. Лагучев С. С. Гормональная регуляция пролиферации эпителия матки, влагалища и молочных желез. М., Медицина, 1970.—4. Маянский А. Н. и Маянский Д. П. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, Наука, 1983.—5. Панкова Т. Г., Игонина Т. М. и Салганик Р. И. Роль гистамина как посредника в действии эстрадиола на матку крыс: торможение гормональной индукции ферментов с помощью антагонистов гистамина. Пробл. эндокринолог., 1985, т. 31, № 3, с. 73—78.
6. Castracane V. D. a. Jordan V. C. The effect of estrogen and progesterone on uterine prostaglandin biosynthesis in ovariectomized rat. Biol. Reprod., 1975, v. 13, N 5, p. 587—595.—7. Cross S. A. M., Ewen S. W. a. Rost F. W. D. A study of methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with O-phthalaldehyde or acetaldehyde. Histochem. J., 1971, v. 3, N 6, p. 471—476.—8. Hakanson R., Juhlin L., Owman Ch. a. Spörng B. Histochemistry of histamine: microfluorimetric characterization of the fluorophores induced by O-phthalaldehyde. J. Histochem. Cytochem., 1970, v. 18, p. 93—99.—9. Ho S.-I. a. Dore-Duffy P. Prostaglandin synthesis in multiple sclerosis. Effect of histamine. J. Neuroimmunol., 1987, v. 16, N 1, p. 287.—10. Juan H. Prostaglandin release by histamine due to stimulation on H_1 -receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm., 1979, v. 308, Suppl., p. 27.—11. Selkurt E. E. a. Neil M. A. Influence of prostaglandin synthetase inhibitors on the renal effects of histamine. Agents Actions, 1984, v. 15, N 3—4, p. 254—259.

Поступила в редакцию 15.12.88

DISTRIBUTION OF HISTAMINE IN THE UTERINE STRUCTURES OF OVARIOECTOMIZED RATS AT ADMINISTRATION OF ESTRADIOL, HISTAMINE ANTAGONISTS AND INHIBITOR OF PROSTAGLANDINS SYNTHESIS

A. G. Gunin

In the experiments performed on ovariectomized rats, using luminescent-histochemical method for revealing histamine after Cross, Ewen and Rosl, it has been demonstrated that estradiol facilitates increasing histamine content in the uterine structures, as well as its redistribution—histamine content increases in the glandular and tegmental epithelii, in stromal cells, smooth myocytes and it decreases in macrophages. These manifestations of estradiol action are absent after cimetidin and indometacin, but not tavegil administration. The first two inhibit the morphological effect of estradiol in the uterus, indometacin making it in a greater degree. It is supposed that estradiol action, concerning provision of the uterine structures with histamine, takes place together with prostaglandins participation and at hormonal activation of H_2 -receptors. Taking into account the literature data on stimulating influence of estradiol on macrophagal phagocytosis and secretion, a conclusion is made that decreasing content of histamine in macrophages at estrogenization results from histamine release by these cells; macrophages are potential sources of histamine in the uterus.

Department of Pathomorphology, Institute of Traumatology and Orthopedy, Gorki, and Department of Histology and General Biology, I. N. Ulijanov University, Cheboksary