

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 612.627.018:577.175.824+618.14-008.93:577.175.824]-02:615.256.51

А. Г. Гунин, Д. С. Гордон, В. Д. Семенов

**ВЛИЯНИЕ ЭСТРАДИОЛА НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГИСТАМИНА В СТРУКТУРАХ  
МАТКИ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ГОРМОНА**

Зафедра гистологии и биологии (зав.— проф. В. С. Степанов) Чувашского университета им. И. Н. Ульянова, Чебоксары

Задачей настоящего исследования явилось изучение распределения гистамина (Г) в структурах матки крыс в норме, а также при введении эстрадиола и гистамина. Актуальность темы несомненна. Научная литература располагает некоторыми данными, свидетельствующими о вовлечении Г в функционирование репродуктивной системы как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях [1, 3]. Имеются сведения, демонстрирующие взаимоотношения Г и эстрогенов в матке [1, 3]. Однако почти все исследования по этой проблеме выполнены физиологическими и биохимическими методами. Работы же гистохимического профиля, позволившие бы изучить гистаминообеспеченность отдельных маточных структур при разных концентрациях эстрогенов в организме и раскрыть новые стороны действия  $E_2$  на органы-мишени, отсутствуют.

**Материалы и методы**

Часть экспериментов проводилась на 50 беспородных интактных половозрелых крысах, которые в момент забоя

находились в разных фазах эстрального цикла и имели разные концентрации  $E_2$ . Эти животные распределялись по группам в соответствии с уровнем  $E_2$  в крови. У них в структурах матки исследовали уровень Г, а в сыворотке крови определяли концентрацию  $E_2$  радиоиммунологическим методом с помощью наборов «СТЕРОН- $E_2$ - $^{125}I$ ». Другая часть опытов проведена на 80 беспородных половозрелых крысах, которые за 1 мес до экспериментов подвергались двусторонней овариэктоми. Овариэктомированные крысы были разделены на группы: 1-я — контрольные овариэктомированные крысы без воздействия, 2-я — введение Г, 3-я — введение  $E_2$ , 4-я — сочетанное введение  $E_2$  и Г. Масляный 0,1% раствор эстрадиола дипропионата вводился однократно подкожно в объеме 0,1 мл на 100 г массы. Всех животных, получавших  $E_2$ , забивали через 8 ч. Гистамина дигидрохлорид (фирмы «Merck») вводился в дозе 0,01 мг/кг за 20 мин до забоя крыс под глубоким эфирным наркозом. Выявление Г во всех сериях экспериментов проводилось на нефиксированных криостатных срезах матки методом Кросса, Эвена, Роста с ортофталевым альдегидом [6]. Интенсивность люминесценции флуорофора Г с ортофталевым альдегидом регистрировалась на насадке ФМЭЛ-1А, установленной на микроскопе ЛЮАМ-ИЗ, при длине волны возбуждения 380—410 нм и флуоресценции 515—520 нм [7] и выражалась в условных единицах. Статистическая обработка результатов, корреляционный анализ, расчет достоверности по Стьюденту выполнялись на микрокалькуляторе «Электроника-БЗ-34».

Таблица 1

Соотношение содержания  $E_2$  в сыворотке крови с интенсивностью люминесценции  $\Gamma$  в структурах матки крыс в условиях физиологических колебаний концентрации  $E_2$  ( $X_{cp} \pm \sigma$ )

| Концентрация $E_2$ в сыворотке крови, нмоль/л | Интенсивность люминесценции $\Gamma$ в структурах матки, усл. ед. |                                  |                                       |                          |                           |                             |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                               | общее среднее значение во всех структурах                         | клетки эпителия желез эндометрия | клетки покровного эпителия эндометрия | клетки стромы эндометрия | гладкие миоциты миометрия | макрофаги стромы эндометрия |
| $6,8 \pm 0,7$                                 | $31,9 \pm 1,6$                                                    | $36,3 \pm 0,9$                   | $33,8 \pm 0,9$                        | $24,03 \pm 0,8$          | $27,7 \pm 1,0$            | $37,9 \pm 0,8$              |
| $3,2 \pm 0,5$                                 | $30,0 \pm 1,8$                                                    | $31,3 \pm 0,4$                   | $31,9 \pm 1,5$                        | $23,3 \pm 1,02$          | $24,3 \pm 1,02$           | $38,4 \pm 1,1$              |
| $1,1 \pm 0,2$                                 | $28,5 \pm 1,3$                                                    | $29,1 \pm 0,5$                   | $29,0 \pm 0,7$                        | $22,6 \pm 0,6$           | $26,2 \pm 1,1$            | $45,7 \pm 0,9$              |
| $0,2 \pm 0,03$                                | $29,9 \pm 1,4$                                                    | $25,9 \pm 0,6$                   | $24,9 \pm 0,6$                        | $20,4 \pm 0,8$           | $25,1 \pm 0,7$            | $53,1 \pm 1,2$              |

## Результаты и их обсуждение

В опытах на интактных крысах установлено, что при изменении концентрации  $E_2$  в крови существенным образом меняется распределение  $\Gamma$  в матке при практически постоянном общем среднем уровне  $\Gamma$  в органе (табл. 1). Так, при повышении концентрации  $E_2$  увеличивается интенсивность люминесценции  $\Gamma$  в железистом и покровном эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия и снижается — в макрофагах. Наибольший прирост содержания  $\Gamma$  обнаруживается в железистых и эпителиальных структурах, менее выраженный — в клетках стромы, еще меньший — в гладких миоцитах. Данные корреляционного анализа, приведенные в табл. 2, демонстрируют наличие тесных достоверных взаимосвязей колебаний концентрации  $\Gamma$  в структурных компонентах матки и изменений концентрации  $E_2$  в крови.

Экзогенное введение  $E_2$  оvariэктомизированным крысам индуцирует аналогичные изменения в гистаминовом обеспечении маточных структур: увеличивается интенсивность люминесценции  $\Gamma$  в железах, покровном эпителии, клетках стромы и миоцитах при одновременном снижении — в макрофагах (табл. 3). Однако при экзогенном введении  $E_2$  изменения носят более выраженный характер. Увеличивается также общий средний уровень  $\Gamma$  в органе.

При введении  $\Gamma$  наблюдается повышение его уровня во всех маточных структурах. Однако в зависимости от наличия  $E_2$  в этом процессе имеются существенные различия (см. табл. 3, группа 2, 4). Это отличие связано с распределением экзогенного  $\Gamma$  между отдельными структурами органа. При введении  $\Gamma$  оvariэктомизированным крысам (см. табл. 3, группа 2) происходит незначительное возрастание интенсивности люминесценции амина в железистом и покровном эпителии, клетках стромы и миоцитах. Одновременно с этим обращает внимание резкое увеличение

Таблица 2

Корреляционная зависимость между физиологическими изменениями концентрации  $E_2$  в сыворотке крови и интенсивности люминесценции  $\Gamma$  в структурах матки интактных крыс

| Показатель                  | Люминесценция $\Gamma$ | Коэффициент корреляции | Достоверность корреляции ( $p$ ) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Эстрадиол в сыворотке крови | в макрофагах матки     | -0,75                  | <0,01                            |
|                             | в железах матки        | 0,91                   | <0,01                            |
|                             | в покровном эпителии   | 0,76                   | <0,01                            |
|                             | в клетках стромы       | 0,47                   | <0,01                            |
|                             | в гладких миоцитах     | 0,21                   | <0,05                            |

уровня  $\Gamma$  в макрофагах. Совершенно иная картина имеется в условиях эстрогенизации (см. табл. 3, группа 4), где наибольший подъем уровня  $\Gamma$  происходит в железах, покровном эпителии, клетках стромы и миоцитах, а в макрофагах этого повышения не наблюдается.

Необходимо отметить и такой факт, что прирост уровня  $\Gamma$  происходит неравномерно. Наибольшее возрастание интенсивности люминесценции  $\Gamma$  обнаруживается в эпителии желез эндометрия, что особенно становится выражено на фоне  $E_2$ . В других структурах матки регистрируется относительно меньший подъем уровня  $\Gamma$ .

Повышение содержания  $\Gamma$  в эпителии желез и покровном эпителии, клетках стромы и миоцитах при возрастании концентрации  $E_2$  у интактных крыс, при введении экзогенного  $E_2$ , а также в условиях введения  $\Gamma$  на фоне эстрогенизации, вероятно, связано с активирующим действием  $E_2$  на рецепторы  $\Gamma$  в этих структурах. Наши предположения опираются на данные литературы, показывающие, что механизм действия  $E_2$  связан с активацией системы аденилатциклаза — цАМФ, которая имеет структурную взаимосвязь с  $H_2$ -рецепторами  $\Gamma$  [1, 5]. Установлено также блокирование неко-

Таблица 3

Интенсивность люминесценции  $\Gamma$  в структурах матки оvariэктомизированных крыс при введении  $E_2$  и  $\Gamma$  ( $X_{cp} \pm \sigma$ ,  $n=20$ )

| Группа оvariэктомизированных крыс | Экспериментальные воздействия | Интенсивность люминесценции $\Gamma$ в структурах матки, усл. ед. |                             |                       |                            |                          |                     |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
|                                   |                               | общее среднее значение во всех структурах                         | макрофаги стромы эндометрия | клетки эпителия желез | клетки покровного эпителия | клетки стромы эндометрия | миоциты миометрия   |
| 1-я                               | —                             | $49,3 \pm 8,2$                                                    | $79,8 \pm 1,1$              | $48,3 \pm 1,9$        | $46,3 \pm 1,4$             | $29,6 \pm 1,2$           | $42,9 \pm 1,7$      |
| 2-я                               | $\Gamma$                      | $63,3 \pm 6,6$                                                    | $86,1 \pm 1,4^*$            | $54,4 \pm 1,2^*$      | $49,1 \pm 1,3$             | $31,6 \pm 1,3^*$         | $47,7 \pm 1,2^*$    |
| 3-я                               | $E_2$                         | $56,3 \pm 6,1$                                                    | $60,2 \pm 1,5^*$            | $70,6 \pm 1,1^*$      | $60,5 \pm 1,5^*$           | $33,5 \pm 0,7^*$         | $56,5 \pm 1,5^*$    |
| 4-я                               | $E_2, \Gamma$                 | $62,7 \pm 7,2$                                                    | $63,7 \pm 1,4$              | $84,3 \pm 1,6^{**}$   | $64,9 \pm 1,3^{**}$        | $37,9 \pm 0,9^{**}$      | $62,8 \pm 1,3^{**}$ |

Примечание. Звездочками указана достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с данными контрольных оvariэктомизированных крыс (одна), с данными 3-й группы (две).



торых эффектов действия  $E_2$  на матку антагонистами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов [5]. Имеются сведения, свидетельствующие о повышении содержания  $\Gamma$  в матке под влиянием  $E_2$  [3].

Неравномерность в распределении  $\Gamma$  в матке и возрастании его уровня при повышении концентрации  $E_2$ , по всей видимости, обусловлена различной чувствительностью тканей матки к этому гормону [4] и неодинаковой активацией гистамин-рецепторных систем в различных структурах органа. Наибольшей чувствительностью к  $E_2$  обладают железы эндометрия [4], очевидно поэтому они наиболее восприимчивы к изменениям гормонального фона, и при введении  $E_2$  (и на его фоне  $\Gamma$ ) в железистом эпителии выявляется наибольший прирост содержания  $\Gamma$ .

Наиболее дискуссионный, на наш взгляд, вопрос о гистаминообеспеченности макрофагов. Проведенными экспериментами показано снижение уровня  $\Gamma$  в этих структурах при возрастании концентрации  $E_2$  у интактных крыс и при введении  $E_2$  овариэктомированным животным. Вместе с тем известно, что  $E_2$  является сильным стимулятором фагоцитоза и секреции макрофагов [8]. Исходя из этого, можно заключить, что  $E_2$ , стимулируя секрецию макрофагов матки, способствует высвобождению из них  $\Gamma$  и, очевидно, других секретруемых продуктов. С другой стороны, обнаруженные изменения уровня  $\Gamma$  в макрофагах позволяют предположить, что в условиях отсутствия половых гормонов (после овариэктомии) или при их низкой концентрации макрофаги обеспечивают поглощение и инактивацию свободных форм  $\Gamma$  в матке [2]. Возможно, макрофаги являются ключевым элементом по обеспечению гомеостаза  $\Gamma$  в матке при колебаниях концентрации половых стероидов.

## Выводы

1.  $E_2$  способствует повышению общего уровня  $\Gamma$  во всех структурах матки овариэктомированных крыс.

2.  $E_2$  приводит к специфической перестройке гистаминового обеспечения структур матки крыс, которая проявляется повышением уровня  $\Gamma$  в железистом и покровном эпителии, клетках стромы эндометрия и миоцитах миометрия при одновременном снижении интенсивности люминесценции  $\Gamma$  в макрофагах.

3.  $E_2$  повышает поглощение экзогенного  $\Gamma$  структурными компонентами матки овариэктомированных крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вайсфельд И. Л., Кассиль Г. Н. Гистамин в биохимии и физиологии. — М., 1981.
2. Гордон Д. С. // Поволжская конф. физиологов с участием биохимиков и морфологов, 6-я: Тезисы докладов. — Чебоксары, 1973. — Т. 2. — С. 167—168.
3. Ионов И. Д. // Акуш. и гин. — 1988. — № 11. — С. 9—12.
4. Лагучев С. С. Гормональная регуляция пролиферации эпителия матки, влагалища и молочных желез. — М., 1970.
5. Панкова Т. Г., Игонина Т. М., Салганик Р. И. // Пробл. эндокринол. — 1985. — № 3. — С. 73—78.
6. Cross S. A. M., Ewen S. W., Rost F. W. D. // Histochem. J. — 1971. — Vol. 3, N 6. — P. 471—476.
7. Hakanson R., Owman Ch. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 1970. — Vol. 48. — P. 93—99.
8. Vernon-Roberts B. // Int. Rev. Cytol. — 1969. — Vol. 25. — P. 131—159.

Поступила 29.10.90

A. G. Gunin, D. S. Gordon, V. D. Semenov — INFLUENCE OF ESTRADIOL ON HISTAMINE DISTRIBUTION IN THE RAT UTERUS IN HEALTH AND EXPERIMENTAL ADMINISTRATION OF HORMONE

Summary. Estradiol levels were radioimmunoassayed and histamine levels histochemically measured by Cross', Even's, and Rost's methods in intact rats. Estradiol was shown to increase sharply the absorption of exogenous histamine by uterine structures. Estradiol effects were interpreted by the authors as activation of the histamine receptors in uterine structures by the hormone, and an estradiol-induced decrease in a histamine level in macrophages was explained by histamine release from macrophages for passing to other structures.