

Е. С. Ром-Бугославская, О. И. Бриндак, Н. Г. Цариковская

СОСТОЯНИЕ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Изменения серотонинергической и адренергической систем при нарушениях функциональной активности щитовидной железы давно привлекали внимание клиницистов и экспериментаторов, тогда как изменения гистаминергической системы, в частности обмена гистамина в самой щитовидной железе при тиреопатиях, практически не нашли отражения в литературе.

Известно, что гистамин, гетероциклический диамин в щитовидной железе млекопитающих, в том числе человека, находится в тучных клетках. В этой связи мы считали целесообразным одновременно изучить показатели содержания гистамина и активности диаминоксидазы (КФ 1.4.3.6) в ткани щитовидной железы в сопоставлении с гистохимической и гистологической характеристикой тучных клеток в тех же образцах ткани. Сопоставляли результаты исследования неизменной эутиреоидной паранодальной ткани щитовидной железы, взятой субоперационно у больных узловым эутиреоидным зобом и тиреотоксической ткани щитовидной железы. Предварительно были получены данные о содержании гистамина и активности диаминоксидазы в крови больных тиреотоксикозом и практически здоровых лиц.

Методика

Содержание гистамина в крови 19 практически здоровых лиц и 78 больных тиреотоксикозом определено методом [3], активность диаминооксидазы — методом [2]; исследование образцов ткани щитовидной железы 19 лиц контрольной группы и 29 больных тиреотоксикозом проведено с помощью тех же методов.

Для получения характеристик тучных клеток в тех же образцах ткани кусочки желез фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина или жидкости Карнуа, проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали целлоидин-парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты, которые окрашивали кислым гематоксилином Вейгерта с докраской водным раствором прочного зеленого *FCF* и 0,1 % раствором сафронина [4]. Подсчитывали количество тучных клеток в 100 полях зрения микроскопа [5] при его увеличении $\times 400$, оценивали гистологические их особенности, а также плотность заполнения цитоплазмы оранжево-красными, содержащими гистамин гранулами и расположение последних вне цитоплазмы клеток.

Статистическая обработка цифрового материала производилась с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В крови больных тиреотоксикозом отмечено некоторое снижение содержания гистамина по отношению к его уровню у здоровых лиц ($0,1 > p > 0,05$) при отсутствии заметных различий содержания диамина в крови больных среднетяжелой и тяжелой формой заболевания (см. таблицу). Активность диаминооксидазы в крови (в мкмоль/л·сут) здоровых лиц составляла $2,07 \pm 0,103$, по мере развития заболевания происходило демонстративное снижение активности фермента примерно в два раза при среднетяжелой форме тиреотоксикоза и почти в четыре раза при тяжелой форме заболевания. Следовательно, несмотря на отчетливое снижение активности процессов окислительного дезаминирования гистамина, его уровень в крови был на 22—29 % ниже значений, полученных в контрольной группе.

В то же время содержание гистамина в ткани щитовидной железы больных тиреотоксикозом средней тяжести не отличалось от показате-

лей контроля (пар
субоперационно у
тяжелой форме за
активность диамин
токсикоза была до
ния находилась на

Т а б л и ц а. Показатели

Изучаемые показатели
($M \pm m$)

Гистамин в крови,
мкмоль/л

Активность диаминок-
сидазы в крови,
мкмоль/л·сут

Гистамин в ткани щи-
товидной железы,
мкмоль/г

Активность диаминок-
сидазы в ткани щито-
видной железы,
мкмоль/г·сут

p_1 — достоверность ра-
зателями больных со с

То обстоятельство, что на фоне возрастания содержания гистамина в крови на ранних стадиях заболевания диоксидазой окисляемой долей острого характера изменения в иммунной системе щитовидной железы не сопровождается положительным эффектом, согласуется с тем, что в основе патогенеза аутоиммунного тиреоидита лежит избыточная продукция гистамина.

При морфологической характеристике паратуберкулезной железы обнаружено следующее: в ней содержатся небольшие гранулы в боулинговской ткани, в том числе

На поздних клетках увеличивае-
ма, исчезают окра-
ранства. В цитопла-
гидропической дис-
оли. Диаметр ядер
7,0 мкм в образцах
лях зрения микро-
ской ткани больно-
ным [1], деградаци-
вреждении и распа-

лей контроля (паранодальная ткань щитовидной железы, удаленная субоперационно у больных узловым эутиреоидным зобом) и только при тяжелой форме заболевания подвергалось резкому снижению. При этом активность диаминооксидазы у больных среднетяжелой формой тиреотоксикоза была достоверно повышена, а при тяжелой форме заболевания находилась на уровне нормальных значений.

Т а б л и ц а. Показатели активности системы гистамин-диаминооксидаза в крови и ткани щитовидной железы больных тиреотоксикозом

Изучаемые показатели ($M \pm m$)	Стат. пока- затель	Здоровые	Больные тиреотоксикозом		
			в среднем по группе	тяжесть заболевания	
				средняя тяжесть	тяжелая форма
Гистамин в крови, мкмоль/л		$\pm 0,67$ $\pm 0,053$ ($n=27$)	$\pm 0,51$ $\pm 0,070$ ($n=78$)	$\pm 0,53$ $\pm 0,061$ ($n=56$)	$\pm 0,48$ $\pm 0,117$ ($n=22$)
	p_1		$0,1 > p_1 > 0,05$	—	—
Активность диаминоокси- дазы в крови, мкмоль/л·сут		$\pm 2,07$ $\pm 0,103$	$\pm 0,76$ $\pm 0,041$	$\pm 1,16$ $\pm 0,102$	$\pm 0,51$ $\pm 0,043$
	p_1		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
	p_2				$< 0,05$
Гистамин в ткани щи- товидной железы, мкмоль/г		$\pm 0,39$ $\pm 0,019$ ($n=19$)	$\pm 0,28$ $\pm 0,016$ ($n=29$)	$\pm 0,36$ $\pm 0,036$ ($n=19$)	$\pm 0,19$ $\pm 0,060$ ($n=10$)
	p_1		$< 0,05$	—	$< 0,05$
	p_2				$< 0,05$
Активность диаминоок- сидазы в ткани щито- видной железы, мкмоль/г·сут		$\pm 2,67$ $\pm 0,183$	$\pm 2,97$ $\pm 0,172$	$\pm 3,15$ $\pm 0,194$	$\pm 2,91$ $\pm 0,202$
	p_1		—	$< 0,05$	—

p_1 — достоверность различий с контролем, p_2 — достоверность различий между показателями больных со среднетяжелой и тяжелой формой тиреотоксикоза.

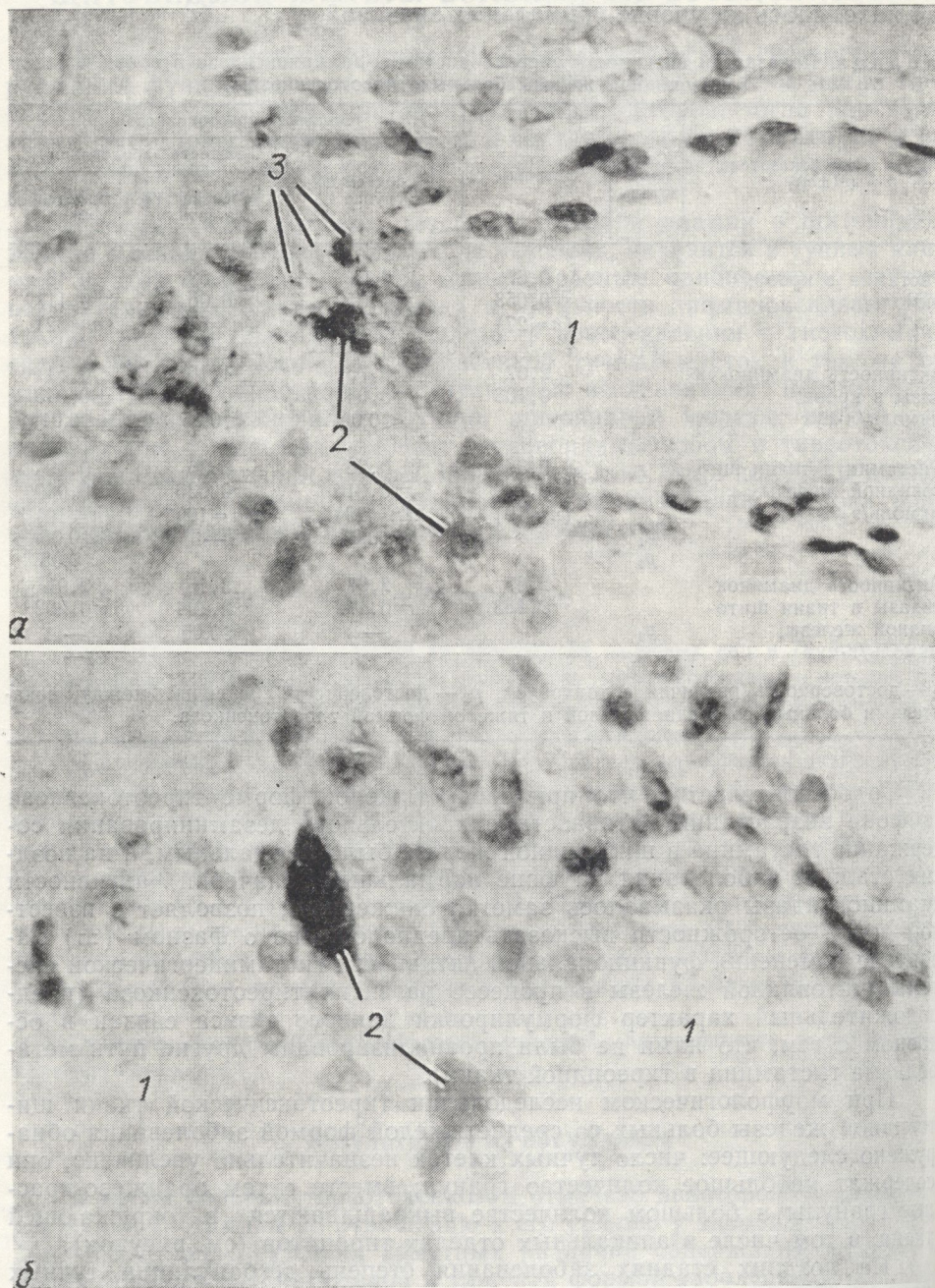
То обстоятельство, что при среднетяжелой форме тиреотоксикоза на фоне возрастания активности окислительного дезаминирования содержание гистамина в щитовидной железе было нормальным, а на поздних стадиях заболевания на фоне нормальных значений активности диаминооксидазы оказывалось заметно сниженным, позволяет с известной долей осторожности высказать предположение о фазном ($\pm$) характере изменения функциональной активности гистаминергической системы щитовидной железы в процессе развития тиреотоксикоза (предположительный характер формулировки данного тезиса связан в основном с тем, что нами не были проанализированы другие пути метаболизма гистамина в тиреоидной ткани).

При морфологическом исследовании тиреотоксической ткани щитовидной железы больных со среднетяжелой формой заболевания обнаружено следующее: число тучных клеток незначительно увеличено, они содержат небольшое количество гранул; вместе с тем оранжево-красные гранулы в большом количестве выкрашиваются в окружающей ткани, в том числе в апикальных отделах тироцитов (см. рисунок).

На поздних стадиях заболевания степень дегрануляции тучных клеток увеличивается, уменьшаются их размеры, запустевает цитоплазма, исчезают окрашенные сафронином гранулы из внеклеточного пространства. В цитоплазме некоторых из тучных клеток выявлены признаки гидропической дистрофии — она набухшая, содержит бесцветные вакуоли. Диаметр ядер тучных клеток уменьшен до 1,5—2,0 мкм (при 5,0—7,0 мкм в образцах неизменной ткани). Общее число клеток в 100 полях зрения микроскопа в контроле составляет 18—20, в тиреотоксической ткани больных тяжелой формой тиреотоксикоза — 8—10. По данным [1], дегрануляция в большинстве случаев свидетельствует о повреждении и распаде тучных клеток; о том же свидетельствуют и обна-

руженные нами в ткани щитовидной железы больных тиреотоксикозом дистрофические изменения.

Таким образом, сопоставление биохимических и морфологических данных подтверждает высказанное выше предположение о том, что при



Эутиреоидная (а) и тиреотоксическая (б) щитовидная железа.

1 — фолликул; 2 — тучные клетки; 3 — гистаминсодержащие гранулы, находящиеся вне тучных клеток.

среднетяжелой форме тиреотоксикоза активность системы гистамин-диаминоксидаза возрастает, а по мере дальнейшего развития заболевания — снижается.

Полученные результаты совпадают с данными [6] о снижении числа тучных клеток в щитовидной железе крыс при экспериментальном гипертиреозе. Причины выявленных изменений в настоящее время недо-

статочно ясны. Воз-
ной активности туч-
формой тиреотокси-
ной железы от тире-
рассматривается как
железе [7], а гиста-
оказывает тормозящ-
пофизом [8].

Снижение актив-
можно, по-видимому,
участие в реакциях г-
при тиреотоксикозе р-
вительности замедлен

1. В крови боль-
снижение содержания
шение активности диа-
приводит к предполож-
2. При среднетяж-
активности гистаминер-
них стадиях процесса
несмотря на нормальн-
3. Морфологически
желой формой тиреото-
числа тучных клеток и
ном гранул вне клетки
заболевания тучные кле-
меры уменьшаются, появ-
рашенные сафронином г-

1. Виноградов В. В., Воробье-
198 с.
2. Класон А. Г., Райцис А. Г.
гистаминазы в сыворотке кро-
гистаминазы С. А. Флуорим-
3. Мецеракова С. А. Флуорим-
крови. — В кн.: Методы кли-
цина, 1979, ч. 2, с. 116—118.
4. Лилли Р. Патогистологическ-
1969.—645 с.
5. Ташке К. Введение в колич-
рест: Изд-во Акад. Соц. респ.
6. Dasgupta S. R., Maiti A. K. A
induced diabetic, hypo- and h-
N 10, p. 1057—1060.
7. Ericson L. E., Hakanson R.,
xytryptamine and histamine fr-
p. 795—803.
8. May P., Schneider J., Ayub M.
histamine in man. — J. Clin. End-
Харьков. ин-т эндокринологии и х

статочны. Возможно, что одной из причин снижения функциональной активности тучных клеток щитовидной железы больных тяжелой формой тиреотоксикоза является относительная автономность щитовидной железы от тиреотропных влияний, поскольку тиреотропный гормон рассматривается как активатор аппарата тучных клеток в щитовидной железе [7], а гистамин, по механизму отрицательной обратной связи, оказывает тормозящее действие на секрецию тиреотропного гормона гипофизом [8].

Снижение активности системы гистамин-диаминоксидаза в крови можно, по-видимому, объяснить тем, что гистамин принимает активное участие в реакциях гиперчувствительности немедленного типа, тогда как при тиреотоксикозе развиваются преимущественно реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Выводы

1. В крови больных тиреотоксикозом обнаруживается некоторое снижение содержания гистамина, несмотря на прогрессирующее уменьшение активности диаминоксидазы; сопоставление этих показателей приводит к предположению о снижении процессов образования диамина.
2. При среднетяжелой форме тиреотоксикоза отмечается повышение активности гистаминергической системы щитовидной железы; на поздних стадиях процесса содержание гистамина в ее ткани резко падает, несмотря на нормальный уровень активности диаминоксидазы.
3. Морфологически в ткани щитовидной железы больных среднетяжелой формой тиреотоксикоза обнаруживается некоторое увеличение числа тучных клеток и значительное количество окрашенных сафронином гранул вне клетки (гиперсекреция гистамина); при тяжелой форме заболевания тучные клетки подвергаются дегрануляции, их число и размеры уменьшаются, появляются признаки гидропической дистрофии; окрашенные сафронином гранулы вне клеток исчезают.

Список литературы

1. Виноградов В. В., Воробьева Н. Ф. Тучные клетки.— Новосибирск: Наука, 1973.— 198 с.
2. Класон А. Г., Райцис А. П. Флуориметрический метод определения активности гистаминазы в сыворотке крови.— Лаб. дело, 1973, № 4, с. 231—239.
3. Мецеракова С. А. Флуориметрический метод определения содержания гистамина в крови.— В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М.: Медицина, 1979, ч. 2, с. 116—118.
4. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия.— М.: Мир, 1969.— 645 с.
5. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию.— Бухарест: Изд-во Акад. Соц. респ. Румынии, 1980.— 191 с.
6. Dasgupta S. R., Maiti A. K. Altered thyroidal mast cell population in experimentally induced diabetic, hypo- and hyperthyroidal conditions.— Indian J. Exp. Biol., 1978, N 10, p. 1057—1060.
7. Ericson L. E., Hakanson R., Melander A. et al. TSH-induced release of 5-hydroxytryptamine and histamine from rat thyroid mast cells.— Endocrinology, 90, 1972, p. 795—803.
8. May P., Schneider J., Ayub M. et al. Evidence for a thyrotropin inhibitory effect of histamine in man.— J. Clin. Endocrinol., 1979, 9, N 4, p. 638—641.

Харьков. ин-т эндокринологии и химии гормонов

Поступила 05.06.84