УДК 612.621.31:612.627.8:612.112.93

Влияние гормонов яичников на тучные клетки в денервированной матке крысы

Л. А. Попова

Регуляция метаболизма и функции тканей, как известно, обеспечивается влиянием нервов, гормонов и биологически активных веществ, поступающих в ткань с кровью либо образующихся в самих тканях. В контроле концентрации ряда регуляторов короткодистантного действия в тканях большое значение придается тучным клеткам [4]. Имеются отдельные сведения о модифицирующих влияниях со стороны гормонов и нейромедиаторов на состояние популяции тучных клеток в тканях [6, 9], что отражает единство дистантной и местной регуляции. Для расширения представления о нейро-гормонально-гуморальных связях, а также механизмах развития нейродистрофии в матке мы изучали влияние гормонов яичников на функциональную активность тучных клеток в тканях этого органа при его денервации.

Методика

Исследование проведено на 58 белых беспородных крысах-самках, которые за 10—12 суток до взятия экспериментального материала были подвергнуты билатеральной овариэктомии. У группы животных одновременно с овариэктомией производили десимпатизацию (ДС) матки либо перерезку парасимпатических проводников, подходящих к рогу органа,— депарасимпатизацию (ДПС). ДС осуществляли удалением всех нервных образований, находящихся на передней поверхности брюшной аорты, частичным удалением подчревных нервов и протиранием стенки наиболее крупных маточных сосудов 96° этиловым спиртом [11]. ДПС рога производили поперечной его перерезкой в месте на 0,5—0,7 см выше бифуркации органа с последующим соединением отрезков полихлорвиниловой трубочкой для оттока содержимого из полости матки [3]. При этом пересекались практически все постганглионарные проводиники, входящие в рог снизу от сакрального сплетения. Во второй рог вставляли аналогичную трубку, но не через поперечный разрез, а продольный, при этом нервные проводники не повреждались (контроль на наличие трубки). Операции проводили под гексеналовым наркозом (100 мкг/кг массы 2 %-ного раствора внутрибрюшинно). Для выключения холинергических нервных влияний вводили атропин (20 мг/кг) трижды в сутки в течение трех суток.

Все экспериментальные животные были разделены на следующие группы: первая — овариэктомированные крысы; вторая — овариэктомированные крысы, в течение последних 3 сут перед острым опытом получавшие 17β-эстрадиол дипропионат (300 мкг/кг) внутримышечно с интервалом 24 ч; третья — крысы, аналогичные второй группе, которые на фоне эстрадиола в последние 2 сут дополнительно получали прогестерон по 30 мг/кг. Вторая и третья группы крыс включали по четыре подгруппы: 1-ю — контрольную, 2-ю и 3-ю — в которые входили животные с ДС и ДПС матки соответственно и 4-ю — в которую входили животные, получавшие атропин.

Учитывая суточный ритм активности тучных клеток [1], крыс декапитировали в 10—11 ч. Клетки изучали гистохимически, в частности, реакцией метахромазии с толуидиновым синим при различных pH (2,7; 4,7; 6,7), выявляющей кислые гликозаминогликаны, к которым относится и гепарин. Ткани животных каждой подгруппы исследовали, пользуясь поперечными срезами рогов матки, в наиболее зависимых от влияния эстрогенов зонах — базальном эндометрии и циркуляторном слое миометрия. Морфометрические исследования проводили на микроскопе МБИ-15 при рабочем увеличении об.: 40, ок.: 10. Тучные клетки подсчитывали в 50 полях зрения и вычисляли соотношение (%) их различных типов. Результаты обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение

Анализ экспериментальных результатов показал, что количество тучных клеток в тканях матки крысы невелико и варьирует (особенно

в базальном эндометрии и циркулярном мышечном слое) в зависимости от влияния половых гормонов. Располагались клетки в основном возле сосудов и вне связи с ними.

При оценке функционального состояния популяции тучных клеток по их форме мы выделяли четыре типа клеток [5, 10]. I тип — молодые клетки. Они имеют форму, близкую к круглой, заполнены метахроматическими гранулами, за которыми видны контуры ядра. II тип — зрелые несекретирующие клетки, крупные по размеру (почти в два раза больше, чем клетки типа I), округлой или овальной формы с ровными краями. Цитоплазма их заполнена компактно упакованными β-хроматическими гранулами. Будучи замаскированными ими, ядра в этих клетках не видны. В окружающей ткани гранулы практически не выявлялись. III тип — умеренно дегранулирующие клетки, крупные (как форма II), но неполностью заполненные гранулами. Выделенные гранулы обнаруживались возле клеток. IV тип — активно дегранулирующие клетки. Контуры этих клеток деформированы, так как большинство их гранул выделено в окружающую ткань. Клетки часто имели вид скопления большого числа рассыпанных зерен.

Первым этапом представленных исследований было изучение влияния эстрадиола и прогестерона на функциональное состояние тучных клеток в матке крыс. Показано, что у овариэктомированных животных число этих клеток сравнительно невелико. В базальном эндометрии и циркулярном слое миометрия оно составляло 90,9 клеток±4,8 клетки в 50 полях зрения (таблица). Наибольшее число клеток выявлено именно в этих областях, меньшее — в сосудистом и продольном мышечном слоях. Клетки в основном были недегранулированными (тип II).

Трехкратное введение эстрадиола овариэктомированным крысам существенно активировало популяцию тучных клеток. Преобладали активно дегранулирующие клетки и появлялись молодые (см. таблицу). Некоторые из них (полностью дегранулированные) при этом могли быть вообще не учтенными, чем, вероятно, объясняется снижение общего числа выявленных клеток (47,5±4,6 по сравнению с 90,9±4,8 при овариэктомии). Это уменьшение было наиболее выраженным в базальном эндометрии и циркулярном слое миометрия и сопровождалось изменением соотношения числа клеток в данных зонах и продольном мышечном слое в сторону преобладания последнего.

Активация секреции тучных клеток под влиянием эстрадиола наряду с результатами о снижении концентрации гистамина, серотонина и катехоламинов в матке в первые часы после введения этого гормона [15] может расцениваться как отражение повышения потребности тканей в местных регуляторах, а наличие молодых клеток — как проявление пластического обеспечения гиперфункции популяции тучных клеток.

Исследование овариэктомированных животных, получавших комбинацию эстрадиола и прогестерона, позволило показать, что прогестерон частично снимает активирующее влияние эстрадиола на тучные клетки, т. е. оказывает антиэстрогенный эффект. При сравнении с результатами введения только эстрадиола это выражалось в увеличении общего числа выявленных клеток и изменении состава их популяции, в частности, уменьшении числа активно дегранулирующих и возрастании умеренно дегранулирующих (см. таблицу). Следует отметить, что секреторная активность тучных клеток при этом оставалась более высокой, чем при овариэктомии.

Таким образом, результаты опытов показали, что гормоны яичников оказывают влияние на функциональное состояние популяции тучных клеток в тканях матки: эстрадиол активирует ее, а прогестерон частично угнетает активирующий эффект эстрадиола.

Следующий этап работы был посвящен выявлению роли нервных влияний в регуляции секреторной активности изучаемых клеток. Для этого опыты, аналогичные описанным выше, были проведены на матке крыс, предварительно подвергнутой денервации (ДС и ДПС). Выяв-

Влияние половых гормонов на состояние популяции тучных клеток в тканях матки при ее денервации

Характеристика популяции тучных клеток	Условия опыта								
	Овариэктомия	Овариэктомия и эстрадиол				Овариэктомия, эстрадиол и прогестерон			
		контроль	ДС	ДПС	атропин	контроль	ДС	ДПС	атропин
Соотношение типов клеток в популяции, %									
I — молодые клетки	—	28±2,3	15±3,1 $P_2<0,01$	12,2±3,3 $P_2<0,01$	2,2±2,1 $P_2<0,05$ $P_3<0,05$	12,2±2,8	10,0±19	6,0±1,6 $P_2<0,05$	8,4±1,8
II — зрелые несекретирующие клетки	87,8±4,9	—	23,2±3,5	28,8±3,7	5±2,1 $P_3<0,001$	23±2,7 $P_1<0,001$	25,2±3,4	35,4±4,1 $P_2<0,05$	34±3,8 $P_2<0,05$
III — умеренно дегранулирующие клетки	12,2±2,2	10±1,8	33,8±4,7 $P_2<0,001$	38,5±4,5 $P_2<0,001$	26,3±3,1 $P_2<0,001$ $P_3<0,05$	37,6±3,9 $P_1<0,001$	38,6±4,0	41,3±3,8	44,6±4,2
IV — активно дегранулирующие клетки	12,2±2,2	61,3±4,3 $P_1<0,001$	28±3,2 $P_2<0,001$	20,5±2,9 $P_2<0,001$	46,7±3,5 $P_2<0,05$ $P_3<0,001$	27,2±2,7 $P_1<0,001$	26,2±2,9	18,2±2,1 $P_2<0,02$	19±2,2 $P_2<0,05$
Число клеток в 50 полях зрения микроскопа (ув××400)	90±4,8	47,5±4,6 $P_1<0,001$	82,5±3,6 $P_2=0,001$	87,3±8,1 $P_2<0,01$	65±4,9 $P_3<0,05$	110±7,2 $P_1<0,05$	117,4±11,0	140,7±8,3 $P_2<0,01$	135±7,8 $P_2<0,05$

P_1 — разница между показателями при овариэктомии и введении гормонов; P_2 — разница между контролем (интактная иннервация) и нарушением иннервации при одном и том же гормональном фоне; P_3 — разница между показателями при ДПС и введением атропина; n — число опытов, составляющее 6—7 для каждой подгруппы животных.

лено (см. таблицу), что в ДС-матке животных, получавших эстрадиол, функциональная активность популяции тучных клеток была ниже по сравнению с таковой в контроле (матка с интактной иннервацией). Это выражалось в большем числе выявляемых клеток (82,5±3,6 по сравнению с 47,5±4,6 в контроле) и изменении состава всей их популяции: наряду с уменьшением числа клеток I и IV типа, достоверно увеличивалось число клеток II типа, обнаруживались несекретирующие клетки. ДПС рога матки изменяла тучные клетки, аналогично ДС, но более выраженно (см. таблицу). Статистически достоверных отличий при этом между контролем на наличие трубки (второй рог опытного животного) и общим контролем (матка с интактной иннервацией) не было выявлено, поэтому в таблице представлен только общий контроль.

Так как при ДПС повреждались не только эфферентные холинергические, но и чувствительные нервные волокна, для изучения последствий этих двух воздействий было проведено исследование на животных, получавших холинолитик атропин. Как отражено в таблице, атропинизация тормозила функциональную активность тучных клеток, однако достоверно меньше, чем это наблюдалось при ДПС. Учитывая данные литературы о функциональной связи сенсорных нервов, в частности, тех из них, медиатором которых является субстанция Р, и тучных клеток [13], можно полагать, что снижение секреторной активности тучных клеток в тканях матки при ее ДПС связано с выключением как эфферентных холинергических, так и афферентных влияний.

При комбинированном воздействии эстрадиола и прогестерона число тучных клеток и соотношение (%) их типов в десимпатизированной и контрольной матке существенно не отличалось. ДПС рога органа при этом же гормональном фоне вызывала снижение функциональной активности популяции тучных клеток, на что указывало изменение общего числа выявляемых клеток (см. таблицу). Введение атропина приводило к результатам, идентичным таковым при действии ДПС. Это свидетельствует о низкой активности сенсорного компонента в парасимпатических нейрорегуляторных влияниях на матку при изучаемом гормональном фоне, что согласуется с данными литературы [2].

Таким образом, опытами с селективным хирургическим и фармакологическим выключением нервных влияний в матке было показано, что ее тучные клетки функционально связаны с нервами. При высоком уровне эстрогенов в организме, вызванном экзогенным введением эстрадиола, выключение эфферентных адренергических, меньше холинергических, а также сенсорных нервных влияний приводило к снижению функциональной активности популяции тучных клеток в этом органе. На фоне комбинированного воздействия эстрадиола и прогестерона аналогичные изменения выявлены только при выключении холинергических нервных влияний. Однотипная реакция тучных клеток на ослабление различных нейрорегуляторных влияний, прежде всего α-адрен-, М-холинергических и действия сенсорных медиаторов, может быть объяснена аналогичной ролью этих влияний в активации секреции в клетках. Все они реализуются через повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и снижение содержания цАМФ [12, 16].

При сопоставлении результатов, полученных в настоящей работе и предыдущих исследованиях [7, 8], а также данных литературы [14, 17] выяснилось, что тучные клетки в тканях матки функционально связаны с нервами, зависимость их функциональной активности от определенного вида нейромедиаторных влияний при различном содержании половых гормонов в организме различна и коррелирует с активностью соответствующих нервных структур. Это подтверждает представление некоторых авторов [17] о нервах и тучных клетках в тканях матки как единой регуляторной системе, а также указывает на участие этих клеток в качестве посредников в реализации влияния нервов на трофику тканей. Учитывая роль БАВ, выделяемых тучными клетками, в

регуляции трофических процессов в матке [9], снижение функциональной активности этих клеток, наблюдаемое при ее денервации, можно рассматривать как один из механизмов патогенеза нейродистрофии данного органа.

Полученные в настоящей работе результаты можно оценивать с точки зрения возможностей реализации активирующего влияния половых стероидов на тучные клетки в тканях денервированной матки. Выключение различных нейрорегуляторных влияний по-разному препятствует проявлению действия эстрадиола и его комбинации с прогестероном. Действие эстрадиола отчасти снижается при выключении адренергических, холинергических и сенсорных нервных влияний. При комбинированном введении гормонов имеет значение только ослабление холинергического механизма. Полученные результаты и их анализ позволяют говорить об опосредующей и, возможно, пермиссивной роли нейрорегуляторных влияний в реализации действия гормонов яичников на тучные клетки в тканях матки, а гормональную стимуляцию функциональной активности соответствующих нервных структур [7, 8] рассматривать как механизм осуществления указанной роли.

Выводы

1. Тучные клетки в тканях матки находятся под регуляторным контролем гормонов яичников и нервных влияний.

2. Эстрадиол усиливает функциональную активность тучных клеток, а прогестерон отчасти снижает этот эффект.

3. Денервация матки подавляет секреторный процесс в тучных клетках, причем на фоне эстрадиола это наблюдается при выключении адренергического, холинергического, а также сенсорного компонентов нейромедиации. При комбинированном воздействии эстрадиола и прогестерона можно говорить только о роли холинергического механизма.

4. Стимулирующее действие гормонов яичников на секреторную активность тучных клеток в матке является эффектом, отчасти опосредуемым нервными влияниями.

THE EFFECT OF SEX HORMONES ON MAST CELLS IN THE RAT DENERVATED UTERUS

L. A. Popova

In adult rats estradiol was found to enhance functional activity of mast cells, whereas progesterone inhibited substantially this effect. The experiments with denervated uterus revealed that the stimulating estrogen effect on mast cells in its tissues was in part associated with activated neuromediation induced by these hormones.

A. A. Bogomoletz Medical Institute,
Ministry of Public Health of the
Ukrainian SSR, Kiev

1. *Кередина В. С., Кожевникова Т. А.* Суточный ритм активности адренергических нервных волокон и тучных клеток твердой мозговой оболочки крыс // Морфология и люминесцентная гистохимия.— Чебоксары, 1983.— С. 100—102.
2. *Крыжановская Е. Ф.* Электрофизиологическое исследование афферентной импульсации с рецепторов матки при действии препаратов гормонов яичников // Физиол. журн. СССР.— 1964.— 50, № 1.— С. 106—111.
3. *Ласси Н. И.* О влиянии денервации матки на ее спонтанную сократительную активность // Там же.— 1969.— 55.— № 4.— С. 501—507.
4. *Линднер Д. П., Коган Э. М.* Тучные клетки как регулятор тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов // Арх. патологии.— 1976.— Вып. 8.— С. 3—14.
5. *Мотавкин П. А., Черток В. М., Шульга С. Д.* Влияние ацетилхолина на тучные клетки твердой мозговой оболочки // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1979.— 87, № 5.— С. 489—491.
6. *Нежданова В. С.* Тучноклеточная реакция матки и всего организма животных при