

УДК 616.248:616.233-002.153:577.175.824

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ГИСТАМИНА НА СЛИЗИСТУЮ
ОБОЛОЧКУ БРОНХОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ****М.Т.Луценко***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ***675000, Russian Federation*

Гистамин является сильно действующим на тканевой метаболизм биогенно-активным веществом. Он вырабатывается из гистидина под действием фермента гистидиндекарбоксилазы. Фермент аргининдегидрогеназа освобождает его из гепарин-аргининового комплекса. Большое количество гистамина образуется у больных бронхиальной астмой (БА) и выделяется эозинофилами и тучными клетками, которые проникают в эпителиальный слой слизистой бронхов. Цель работы – показать роль гистамина в развитии морфофункциональных изменений в слизистой оболочке бронхов больных БА разработанными гистохимическими методами исследования. Обследовано 50 больных БА легкой и средней тяжести, всем проведена бронхоскопия и биопсия слизистой оболочки бронхов, биоптаты исследованы гистохимическими методами. Установлено, что уже на ранних стадиях формирования БА появляются признаки хронического воспалительного процесса в слизистой бронхов. Воспалительный инфильтрат содержит много эозинофилов и тучных клеток, эти клетки в гранулах содержат много аргинина. Дальнейшие разработки позволили найти в слизистой оболочке даже на начальных этапах заболевания активную гистохимическую реакцию на аргининдегидрогеназу, что свидетельствует о интенсивном процессе освобождения из гранул эозинофилов и тучных клеток, гистамина. Гистамин вначале накапливается в большом количестве на апикальном полюсе клеток, образующих эпителиальный слой слизистой оболочки, что приводит к потере мерцательными клетками реснитчатого аппарата. Накопление в эпителии слизистой оболочки большого количества гистамина повреждает клеточные мембраны клеток и приводит к выработке перекисей жирных кислот, разрушающе действующих на эпителиальный слой слизистой оболочки. Снижается проходимость мелких бронхов, а астма приобретает затяжное тяжелое течение.

Ключевые слова: бронхиальная астма, слизистая оболочка бронхов, гистамин.

SUMMARY**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF
HISTAMINE EFFECT ON BRONCHIAL MUCOSA
IN ASTHMA****M.T.Lutsenko**

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina, Str., Blagoveshchensk,

Histamine is a highly active for tissue metabolism biogenic-active substance. It is formed from histidine under influence of histidine decarboxylase. The enzyme of argininedehydrogenase releases it from heparin-arginine complex. A great quantity of histamine is developed in patients with asthma and discharged by eosinophils and mast cells which penetrate into the epithelial layer of bronchial mucosa. The aim of the work is to show the role of histamine in the development of morphofunctional changes in the bronchial mucosa of asthmatics using developed histochemical methods of the research. 50 patients with mild-to-moderate asthma were examined: bronchoscopy and biopsy of bronchial mucosa were done; biopsy materials were studied by histochemical methods. It was found out that at early stages of asthma development there are signs of chronic inflammatory process in the bronchial mucosa. Inflammatory infiltrate has a lot of eosinophils and mast cells; these cells have a lot of arginine in granules. Further studies allowed to find in the bronchial mucosa even at first stages of the disease an active histochemical response to arginine dehydrogenase, which proves an intensive process of release of eosinophils, mast cells and histamine from granules. Histamine at first is accumulated in a large amount in the apical pole of cells, which leads to the loss of ciliated epithelium by ciliary cells. The accumulation in the mucosa of epithelium of a great amount of histamine damages cellular membranes and leads to the formation of fatty acids peroxides which negatively affect the epithelial layer of mucosa. The small airway conductance gets worse and asthma becomes severe.

Key words: bronchial asthma, bronchial mucosa, histamine.

Гистамин – тканевой гормон, регулирующий жизненно важные функции организма и играющий большое значение в патогенезе многих болезненных состояний. Гистамин образуется из гистидина под действием фермента гистидиндекарбоксилазы. Наиболее часто его находят в гранулах тучных клеток и базофилов в состоянии связи с белковым и протеингликановым матриксом гранул. В таком случае в клетке образуется белково-гепариновый комплекс, в котором гепарин и аргинин тесно связаны [9]. При этом следует отметить, что аргинин в этом комплексе недостаточно прочно связан. Аргининдегидрогеназа инициирует отделение от гепарин-аргининового комплекса гистамина в большом количестве. До настоящего времени одним из сложных вопросов остается выделение предшественников синтеза гистамина и ферментов, решаю-

щих процесс отщепления гистамина от гепарин-аргининового комплекса, а также в последующем интен-

сивность его накопления в тканевых структурах при ряде заболеваний.

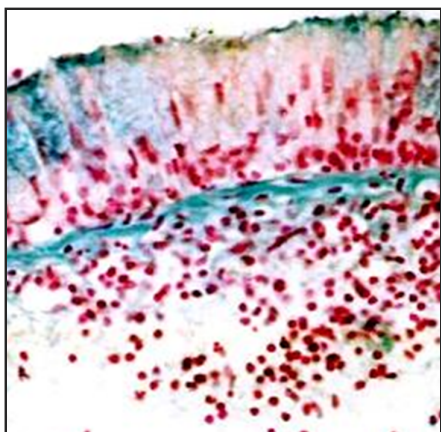


Рис. 1. БА легкой степени тяжести. Слизистая оболочка инфильтрирована лейкоцитами, заполняющими как соединительную ткань, так и эпителиальный слой слизистой бронха. Окраска по Сиддмену альциановым синим. Увеличение: 10×90.

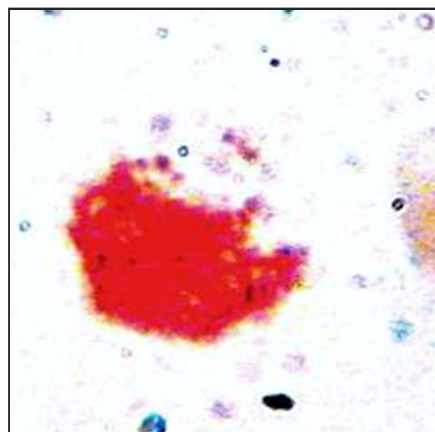


Рис. 2. БА легкой степени тяжести. Среди элементов инфильтрата большое количество эозинофилов, гранулы которых проявляют активную реакцию на аргинин. Реакция на аргинин по Дейн. Увеличение: 15×90.

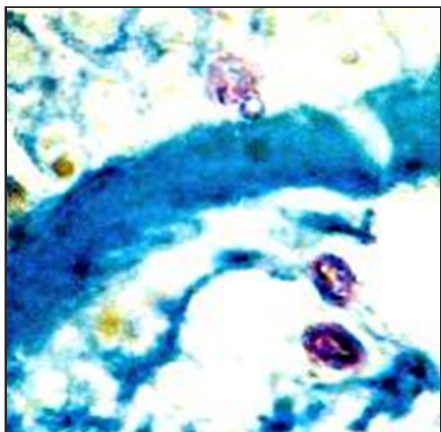


Рис. 3. БА легкой степени тяжести. В слизистой оболочке накапливается большое количество тучных клеток, содержащих гликозаминогликаны. Окраска азуром I, pH 4,0. Увеличение: 10×90.

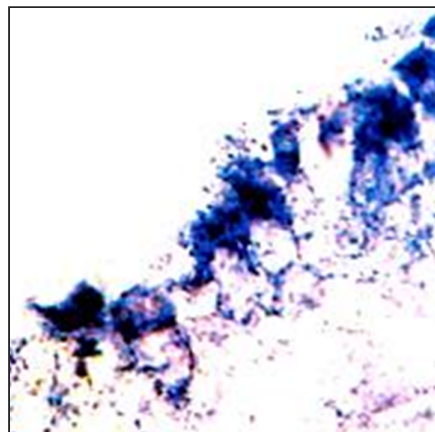


Рис. 4. БА легкой степени тяжести. Активная гистохимическая реакция на аргининдегидрогеназу в слизистой оболочке бронха. Реакция по Луценко М.Т. Увеличение 10×90.

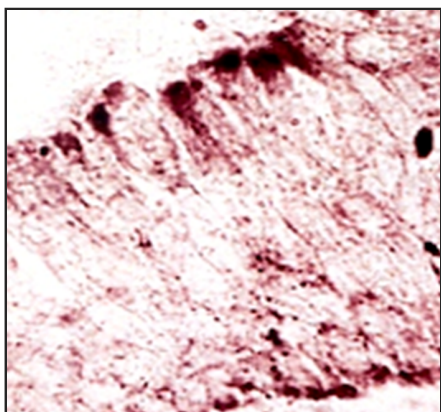


Рис. 5. БА легкой степени тяжести. На апикальном полюсе эпителиальных клеток слизистой оболочки бронха отмечается интенсивная реакция на гистамин. Реснитчатые клетки лишены ресничек. Реакция по Шампи-Кужару. Увеличение: 10×40.

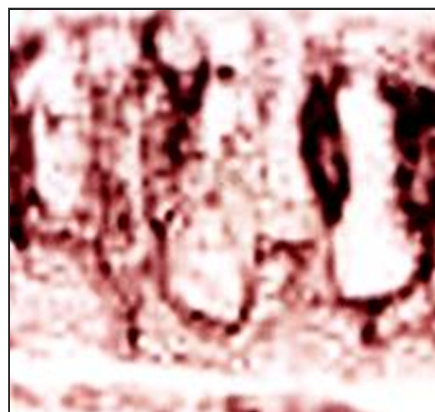


Рис. 6. БА средней степени тяжести. Эпителиальные клетки слизистой оболочки бронха содержат в клеточных мембранах большое количество перекисей жирных кислот. Реакция по Винклеру-Шульце. Увеличение: 15×90.

При различных патологических процессах (ожоги, отморожения, аллергические заболевания, нагноительные процессы) выработка и освобождение свободного гистамина резко повышается [13].

Свободный гистамин обладает высокой активностью, вызывая спазм гладкой мускулатуры (мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления.

Наибольшее внимание обменные процессы гистамина в организме человека привлекают при изучении этиопатогенеза бронхиальной астмы [8], поскольку при этом заболевании отмечается бронхоспазм, гиперреактивность дыхательных путей к множеству стимулов: вирусные антигены [7, 16], аллергены [1], инфекционные процессы [15], экологические факторы [3–5].

Выделение гистамина в дыхательных путях приводит к увеличенной сосудистой проницаемости, выработке слизи, нарушению двигательной активности реснитчатого аппарата мерцательного эпителия [6, 10–12]. Гистамин вызывает выпуск эпидермальных лигандов рецептора фактора роста от бронхиальных эпителиальных клеток. Под влиянием гистамина возможен оксидантный стресс в дыхательных путях посредством выделения перекиси водорода бронхиальными эпителиальными клетками [16].

Цель работы – показать роль гистамина в развитии морфофункциональных изменений в слизистой оболочке бронхов больных бронхиальной астмой разработанными гистохимическими методами исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. Диагностику астмы, выделение ее стадий и степени тяжести проводили в соответствии с рекомендациями GINA [14]. Исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008), Правилами клинической практики в Российской Федерации (2003) и было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева проводили при помощи бронхоскопии, которая выполнялась под местной анестезией. Забор биопсийного материала со слизистой оболочки среднедолевого бронха и сегментарных бронхов базальной пирамиды нижней доли правого легкого осуществлялся через инструментальный канал бронхоскопа. Гистохимические методы исследования биоптатов включали: определение перекисей жирных кислот по Винклеру-Шульце [2], активность гистамина по Шампи-Кужару, содержание аргинина по Дейн [2], активность аргининдегидрогеназы по методу М.Т.Луценко [9]. Гистологические парафиновые срезы окрашивались по методу Сиддмена альциановым синим, гематоксилином Бемера-эозином, а также Азуром 1 при рН-4 на гликозаминогликаны.

Результаты исследования и их обсуждение

Уже на ранних стадиях формирования бронхиаль-

ной астмы после контакта пациентов с вдыхаемым чужеродным белком или после длительного нахождения в условиях окружающей среды с низким температурным режимом появляются признаки хронического воспалительного процесса в слизистой бронхов (рис. 1). Воспалительный инфильтрат содержит много эозинофилов (рис. 2) и тучных клеток (рис. 3) и, как показали гистохимические исследования, эти клетки в гранулах содержат много аргинина. Дальнейшие разработки позволили найти в слизистой оболочке даже на начальных этапах заболевания активную гистохимическую реакцию на аргининдегидрогеназу (рис. 4), что свидетельствует об интенсивном процессе освобождения гистамина из гранул эозинофилов и тучных клеток.

Гистамин вначале накапливается в большом количестве на апикальном полюсе клеток, образующих эпителиальный слой слизистой оболочки (рис. 5), что приводит к потере мерцательными клетками реснитчатого аппарата. Накопление в эпителии слизистой оболочки большого количества гистамина повреждает клеточные мембраны клеток и приводит к выработке перекисей жирных кислот (рис. 6), разрушающе действующих на эпителиальный слой слизистой оболочки.

Заключение

Бронхиальная астма, начиная с начальных этапов ее формирования, характеризуется развитием воспалительных процессов в слизистой оболочке бронхов, привлекая из кровеносных сосудов и соединительной ткани большое количество эозинофилов и тучных клеток. Как показали исследования, происходит активизация фермента аргининдегидрогеназы, освобождающей большое количество свободного гистамина [9], проникающего в эпителиальные клетки слизистой оболочки. Гистамин на первых этапах угнетает двигательную активность реснитчатого аппарата мерцательных клеток [10, 12], а затем создает условия для накопления в эпителиальном слое перекисей жирных кислот, что становится причиной гибели эпителиальных клеток слизистой оболочки и формирования тяжелой бронхиальной астмы, поскольку в этот процесс вовлекаются и мышечные элементы бронхов, отвечая на создавшиеся повреждения сократительными процессами гладких мышечных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания / В.П.Колосов, В.А.Добрых, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.
2. Лилли Р.Д. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: пер. с англ. М.: Мир, 1969. 645 с.
3. Луценко М.Т., Ландышева И.В., Ландышев Ю.С., Ледошук Б.А., Бородин Г.П., Целуйко С.С. Механизмы адаптации организма к холоду. Благовещенск, 1978. 165 с.
4. Луценко М.Т., Самсонов В.П. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в институте физиологии и патологии

дыхания СО РАМН // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.2. С.1–9.

5. Луценко М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.1. С.4–14.

6. Луценко М.Т., Приходько В.Б., Одириев А.Н., Галигберов А.А. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.49–53.

7. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Сибирский науч. мед. журн. 2008. Т.28, №5. С.142–147.

8. Луценко М.Т., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Одириев А.Н., Самсонов В.П. Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы. Благовещенск, 2005. Т.1. 224 с.

9. Пат. 2454670 RU. Способ оценки влияния активности аргининдегидрогеназы на уровень гистамина в крови беременных перенесших в третьем триместре гестации обострение герпес-вирусной инфекции с титром антител герпеса 1:12800 / Луценко М.Т.; опубл. 27.06.2012 (Бюл. №18).

10. Одириев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Сибирский науч. мед. журн. 2009. Т. 29, №2. С.75–80.

11. Одириев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.

12. Пирогов А.Б., Одириев А.Н., Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.28–32.

13. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких: методические рекомендации. Благовещенск, 1988. 19 с.

14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2014). URL: <http://www.ginasthma.com>.

15. Histamine may induce airway remodeling through release of epidermal growth factor receptor ligands from bronchial epithelial cell / N.Hirota [et al.] // FASEB J. 2012. Vol.26, №4. P.1704-1716.

16. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma – a pilot study / N.Raje [et al.] // J. Asthma. 2015. Vol.52, №4. P.353–362.

REFERENCES

1. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).

2. Lilli R.D. Pathohistological technique and practical

histochemistry. Moscow: Mir; 1969 (in russian).

3. Lutsenko M.T., Landysheva I.V., Landyshev Y.S., Ledoshchuk B.A. Borodina G.P., Tseluyko S.S. The mechanisms of adaptation to cold. Blagoveshchensk; 1978 (in russian).

4. Lutsenko M.T., Samsonov V.P. Main research directions and development prospects at the Institute of Physiology and Pathology of Respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; (2):1–9 (in russian).

5. Lutsenko M.T. Far Eastern population health determining factors. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1998; (1):4–14 (in russian).

6. Lutsenko M.T., Prikhod'ko V.B., Odireev A.N., Galigberov A.A. Mucociliary activity of bronchial ciliated epithelium in patients with bronchial asthma after and before laser treatment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; (4):49–53 (in russian).

7. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. The State of Fetoplacental Barrier at Herpes Viral Infection in Pregnant Women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal – Siberian scientific medical journal* 2008; 28(5):142–147 (in russian).

8. Lutsenko M.T., Perelman J.M., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Odireev A.N., Samsonov V.P. The mechanisms of pathogenesis and trends of correction of non-specific lung diseases. Vol.1. Blagoveshchensk; 2005 (in russian).

9. Lutsenko M.T. Patent 2454670 RU. A method of evaluating the effect of arginine dehydrogenase activity on histamine levels in the blood of pregnant women suffered in the third trimester of gestation exacerbation of herpes virus infection with herpes antibody titer of 1:12800; published 27.06.2012 (in russian).

10. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. The new approach to diagnostic of mucociliary insufficiency in patients with bronchial asthma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal – Siberian scientific medical journal* 2009; 29(2):75–80 (in russian).

11. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. Mucociliary clearance disturbances in bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2010; (37):15–21 (in russian).

12. Pirogov A.B., Odireev A.N., Lutsenko M.T., Babcsev B.E. Mucociliary clearance as a marker of basis therapy effectiveness in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2002; (12):28–32 (in russian).

13. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. Diagnosing of endotoxycosis different degrees at lungs abscess: methodological recommendations. Blagoveshchensk; 1988 (in russian).

14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2014). Available at: www.ginasthma.com.

15. Hirota N, Risse P.A., Novali M., McGovern T., Al-Alwan L., McCuaig S., Proud D., Hayden P., Hamid Q., Martin J.G. Histamine may induce airway remodeling through release of epidermal growth factor receptor ligands from bronchial epithelial cell. *FASEB J.* 2012; 26(4):1704–

1716.

16. Raje N., Vyhlidal C.A., Dai H., Jones B.L. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma – a pilot study. *J. Asthma* 2015; 52(4):353–362.

Поступила 26.01.2016

*Контактная информация
Михаил Тимофеевич Луценко,*

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS,

Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: lucenkomt@mail.ru