

15. Hope B.T., Michael G.T., Knigge K.M., Vincent S.R. Neuronal NADPH-diaphorase in a nitric oxide synthase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1991.— Vol.88.— P.2811—2814.
16. Kobzir K., Drazen J., Bredt D. et al. Nitric oxide synthase (NOS) in the lung: immunologic and histochemical localization in human and rat tissue // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.A 515.
17. Munakata M., Masaki Y., Saxuma I. Pharmacological differentiation of epithelium-derived relaxing factor from nitric oxide // J. Appl. Physiol.— 1990.— Vol.69.— P.665—670.
18. Schmidt H.H.W., Gagne G.D., Nakane N., Pollock J.S., Miller M.F., Murad F. Mapping of Neural Nitric oxide synthase in the Rat Suggests Frequent Co-localization with NADPH Diaphorase but Not with Soluble Guanylyl Cyclase, and Novel Paraneural Functions for Nitrinergic Signal Transduction // J. Histochem. Cytochem.— 1992.— Vol.40, № 10.— P.1439—1456.
19. Wolf G., Wurdig S., Shunzel G. Nitric oxide synthase in rat brain is predominantly located at neuronal endoplasmic reticulum: an electron microscopic demonstration of NADPH-diaphorase activity // Neurosci. Lett.— 1992.— Vol.147.— P.63—66.
20. Zhao W., Guenard H. Effect of nitric oxide on in vitro responsiveness of bovine bronchus and pulmonary vessels // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.755—761.

Поступила 05.05.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 577.112.385.2+612.112.93:611.831/-092.9

М.В.Зуга, В.А.Невзорова, Т.Ю.Гарцман, Б.И.Гельцер

АКТИВНОСТЬ НАДФН-ДИАФОРАЗЫ И СОСТОЯНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК БРОНХОВ ПРИ ВАГУСНОЙ ДЕАФФЕРЕНТАЦИИ ЛЕГКОГО КРЫСЫ

Кафедра гистологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней ВГМУ

NADPHN-DIAPHORASE ACTIVITY AND THE STATE OF BRONCHIAL MAST CELLS DURING VAGAL DEAFFERENTATION OF A RAT'S LUNG

M.V.Zuga, V.A.Nevzorova, T.Yu.Gartsman, B.I.Geltser

Summary

The NADPHN-diaphorase activity was studied for the epithelium and bronchial mast cells under deafferentation caused by rats' vagus cutting. It was determined that the deafferentation results in the increase of the number of the mast cells together with their degranulation inhibition. This process also reduces the NADPHN-diaphorase activity and causes bronchus relaxation and dystrophy. The results have given evidence of the vagus nerve coordinative role in the control of the nitrinergic and mastcellular mechanisms regulating bronchus mobility.

Резюме

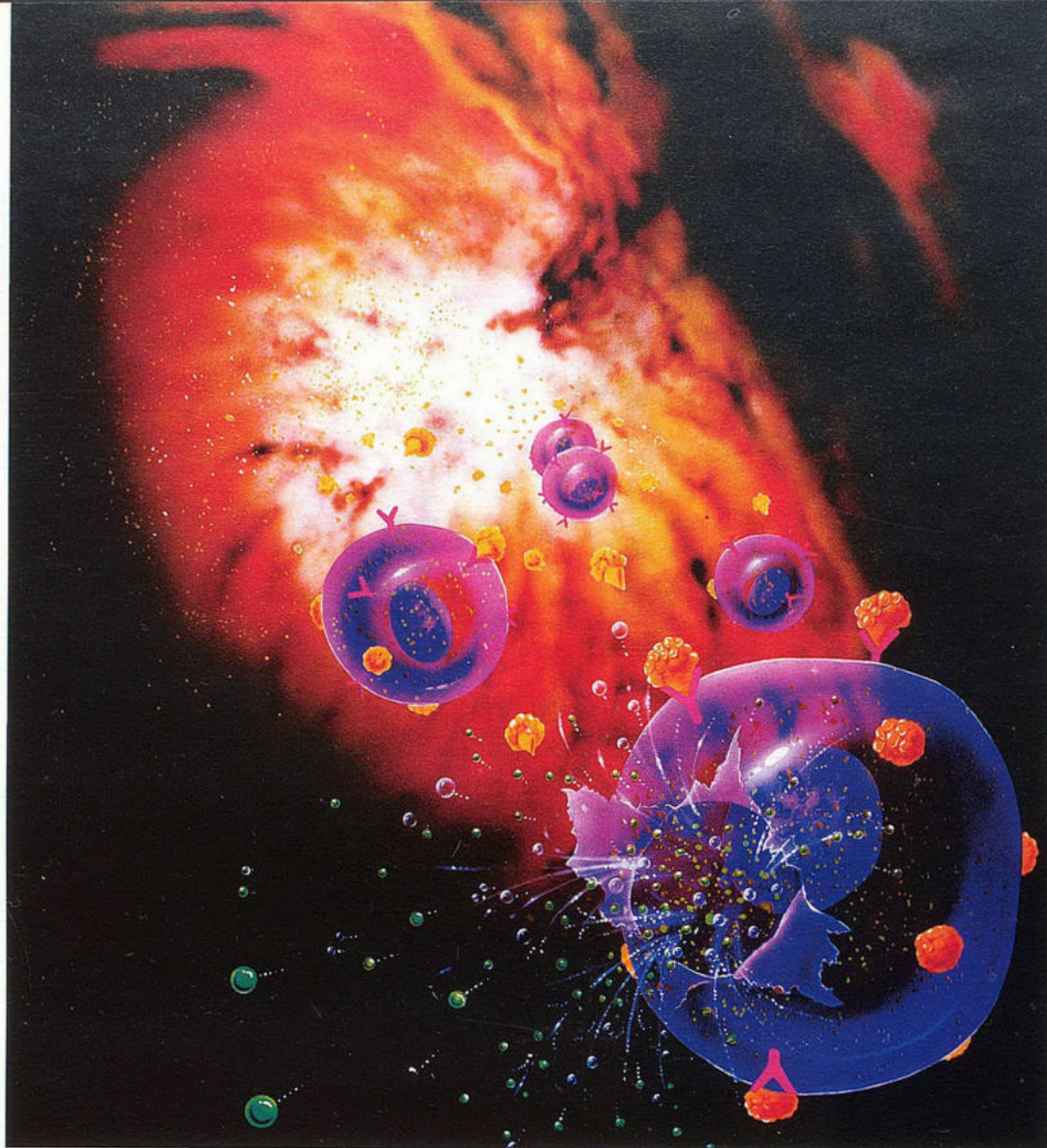
Исследовалось состояние НАДФН-диафоразы эпителия и тучных клеток бронхов в условиях деафферентации, вызванной перерезкой вагуса у крыс. Выяснено, что деафферентация вызывает увеличение числа и торможение дегрануляции тучных клеток, снижение активности НАДФН-диафоразы, релаксацию и дистрофические нарушения бронхов. Данные исследования свидетельствуют о координирующей роли блуждающего нерва в управлении нитринергическими и тучноклеточными механизмами регуляции подвижности бронхов.

Гладкие мышечные клетки стенки бронхов являются мишенью для окиси азота, образующейся в бронхиальном эпителии, и гистамина, секретируемого местными тучными клетками [4,5,11]. В здоровом организме эти два механизма в регуляции проходимости бронхов взаимно уравнивают друг друга: окись азота снижает, а гистамин повышает тонус гладких мышечных клеток [6,7,8]. Согласованную работу этих механизмов предположительно координирует блужда-

ющий нерв, являющийся основным источником афферентов для чувствительной иннервации легких [2].

Цель работы состояла в том, чтобы в условиях деафферентации, вызванной перерезкой вагуса, изучить состояние НАДФН-диафоразы эпителия и тучных клеток бронхов; сделать заключение о значении блуждающего нерва в координации их функций.

Исследование выполнено на нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 200—250 г, содержа-



КестинTM

эбастин

Новый антигистаминный
препарат с уникальной
возможностью гибкого
дозирования при
полном отсутствии
седативного эффекта



 **RHÔNE-POULENC RORER**

101000, Москва, Уланский пер., д. 5.
Тел. (095) 926 57 11/12/13/14/15/16. Факс (095) 926 57 10

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ

СПИРАМИЦИН



R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопульмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

RHÔNE-POULENC RORER

Состояние бронхов и тучных клеток легких после правосторонней ваготомии

	Тучные клетки				Бронхи			
	Количество в 10 полях зрения	Средний диаметр, мкм	КД	Плотность гранул	d просвета/ d бронха	Высота эпителия, мкм	Бокаловидные клетки	
							Высота, мкм	Ширина, мкм
Правое легкое	128,6±5,59*	10,97±3,53	0,27	17,53±0,34*	0,72±0,04*	34,35±2,55*	31,36±1,08*	13,36±0,96*
Левое легкое	82,8±4,44*	10,7±3,18	0,3	16,87±0,83	0,61±0,04	14,8±0,85	12,4±0,63*	6,4±0,63
Контроль	100,8±4,8	11,8±3,45	0,21	15,0±90,6	0,66±0,02	13,6±1,8	11,9±0,32	5,4±0,46

Примечание. * — $p < 0,05$

шихся после операции в одинаковых условиях. Под легким эфирным наркозом животному перерезался правый блуждающий нерв ниже узлового (нижнего) ганглия. Первая группа животных ($n=3$) декапитировалась через 5 дней, а вторая ($n=5$) через месяц. Исследовалось состояние правого и для сравнения с ним левого легкого с сохраненной вагусной иннервацией. Контрольную группу ($n=3$) составляли неоперированные животные.

Результаты перерезки, полнота дегенерации устанавливались импрегнацией по Кахалю дистального отдела нерва.

Кусочки легкого фиксировались 4% раствором параформальдегида в течение двух часов, а затем сутки промывали в 15% растворе сахарозы и замораживали в криостате. Срезы легких, монтированные на предметном стекле, помещали для выявления НАДФН-диафоразы в среду, предложенную *Hope и Vincent* (1989). Ее конечный состав был следующим: 50 мм трис-HCl буфера (pH 8,0), 1 mM НАДФН, 0,5 mM нитросинего тетразолия и 0,2% тритон — X-100. Основные реактивы получены от фирм "Sigma" и "Serva". Инкуба-

ция срезов продолжалась 60 мин в термостате при температуре 37°C. Срезы заключали по общепринятой методике. Количественную оценку активности НАДФН-диафоразы и плотность гепариновых гранул в тучных клетках определяли на микроденситометре *Vickers M-85* (Англия).

Содержание тучных клеток в бронхах рассчитывали на площадь в 1 кв.мм, коэффициент дегрануляции в качестве показателя их функционального состояния определяли как отношение дегранулирующих элементов к их общему количеству.

Измеряли диаметры бронхов и ширину их просвета. Отношение ширины просвета к диаметру оценивали как показатель подвижности бронха, степень его сужения и расширения.

Через 5 суток в дистальном отделе перерезанного блуждающего нерва все аксоны находились в состоянии глубоких дистрофических изменений. Они распались на фрагменты, глыбы и зерна, интенсивно чернившиеся азотнокислым серебром. Их анатомическая целостность оказалась нарушенной. Следовательно, правое легкое было в основном деафферентировано.

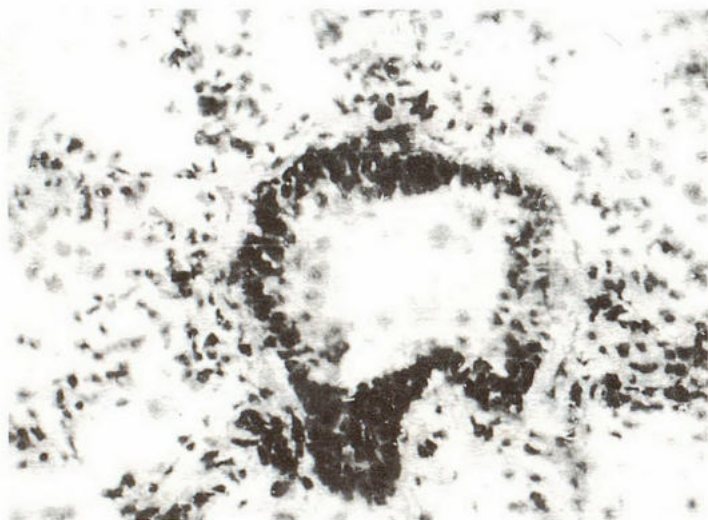


Рис.1. Бронхиола со складчатой атоничной стенкой, просвет занят десквамированным эпителием. Перибронхиальная легочная ткань содержит лимфогистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 100$.

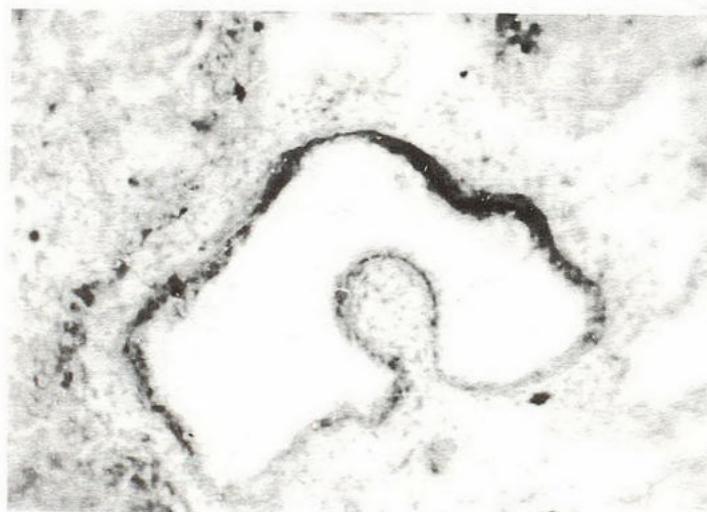


Рис.2. Бронхиальная артерия с атоничной коллабированной стенкой. По периферии видны тучные клетки (показаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 100$.

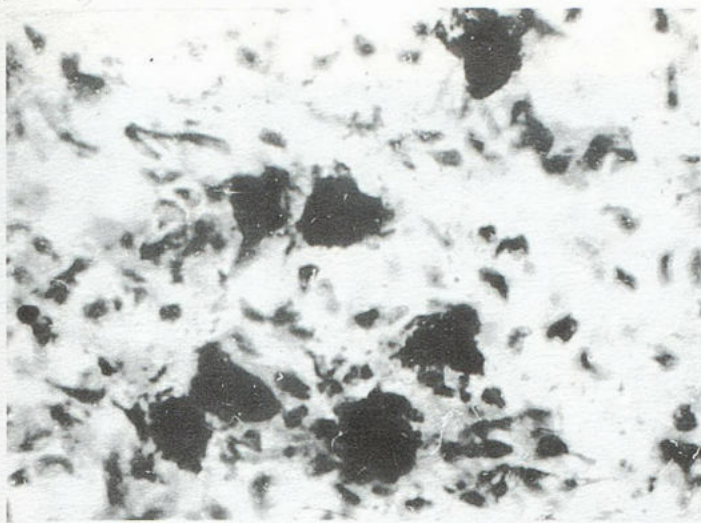


Рис.3. Группа тучных клеток перибронхиальной соединительной ткани. Окраска метиленовым синим. Микрофото. $\times 400$.

но. В нем могли сохраниться в ограниченном числе перекрестные чувствительные волокна левого блуждающего нерва, но они не обеспечивали полноценную иннервацию бронхов, хотя в их тканях дистрофических изменений в это время не было отмечено.

Ярко выраженные структурные нарушения появились спустя месяц. Стенки бронхов (диаметром 100—500 нм) выглядели атоничными и дилатированными. Их просветы заполнены густым вакуолизированным слизистым секретом, часто смешанным с десквамированным эпителием. Мукоцилиарный аппарат реснитчатых клеток очагово разрушен, многоядный призматический эпителий заменен плоским. Бокаловидные клетки гиперплазированы и гипертрофированы. Их объем достоверно увеличен по сравнению с размерами таких же элементов бронхов левого легкого и бронхов контрольных животных (табл.).

В наружной оболочке бронха развивались очаговые лимфоидно-гистиоцитарные пролифераты, клетки которых инфильтрировали перибронхиальную легочную ткань (рис.1).

Сходные изменения регистрировались в кровеносных сосудах — бронхиальных артериях и венах. Их стенка была истончена и растянута, участками колла-

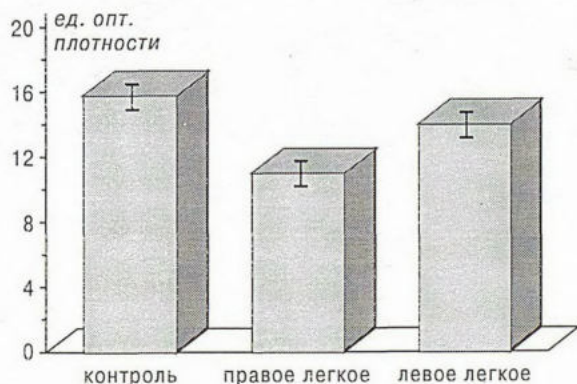


Рис.4. Состояние НАДФН-диафоразы в легком. Активность фермента достоверно снижена в правом деафферентированном легком. * — $p < 0,05$.

бирова (рис.2), эндотелий вакуолизирован. Вокруг сосуда и в его адвентиции в одиночку и группами располагались тучные клетки.

Отмеченные дистрофические изменения характерны для деафферентированного органа — феномен, подробно изученный Т.А. Григорьевой [1].

Число тучных клеток в деафферентированных бронхах правого легкого достоверно больше, чем в левом легком и органе контрольных животных (рис.3, см. табл.). Их средние размеры у всех групп животных, оперированных и контрольных, были одинаковы. Однако в цитоплазме тучных клеток деафферентированных бронхов возрастала плотность гепариновых включений ($p < 0,05$). Это объясняется тем, что секреторный процесс, зависящий от функции симпатической иннервации, был сохранен, а выведение продуктов секреции, их экзоцитоз, нарушен в связи с утратой парасимпатической регуляции [3].

Инструментальная оценка оптической плотности диформазанового преципитата установила достоверное снижение его образования в эпителии бронхов оперированного легкого по сравнению с контролем, в то время как в эпителии бронхов левого легкого содержание диформазана достоверно не изменялось. Эти данные свидетельствуют, что активность НАДФН-диафоразы падала в правом оперированном легком и сохранялась на уровне контрольных показателей в левом (рис.4). Снижение активности фермента следует поставить в связь с дистрофическим изменением эпителиоцитов, вызванных деафферентацией.

При морфометрическом исследовании бронхов достоверно установлено их расширение в правом и умеренное сужение просвета в левом легком (см. табл.). Эти реакции зависели от многофакторных причин, в том числе и от колебаний активности НАДФН-диафоразы. Однако главная причина реакции деафферентированного бронха зависела от того, что ткани, лишенные афферентной иннервации, становятся, согласно закону Розенблюта—Кеннона, более чувствительными к гуморальным дилататорам, циркулирующим в крови и образующимся местно [9,10].

Констрикторный эффект в бронхах левого легкого зависел от напряжения центров блуждающего нерва, вызванных раздражением с поврежденных аксонов.

Таким образом, деафферентация легкого вызвала увеличение числа и задержку экзоцитоза тучных клеток, снижение активности НАДФН-диафоразы, дистрофические нарушения и релаксацию бронхов. Эти факты позволяют заключить, что блуждающий нерв у млекопитающих координирует нитринергический и тучноклеточный механизмы управления подвижностью бронхов. Наличие у тучных клеток и бронхиальных эпителиоцитов рецепторной вагусной иннервации находится в соответствии с данными, изложенными в настоящей работе [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Т.А. Нервная трофика и пересадка органа // Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов, 7-й: Труды. — М., 1969. — С.19—22.

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ
УХА, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

РИБОМУНИЛ

МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ

Сочетание свойств пероральной
вакцины и неспецифического
иммунокорректора

РИБОМУНИЛ - *ключевое решение проблемы
рецидивирующих инфекций:*

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- В ЛОР и пульмонологической практике у взрослых:
хронические ЛОР-заболевания, бронхиты, бронхиальная астма
- Клинически целесообразная и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов



Состав и форма выпуска

Таблетки,
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

119899 Москва, Воробьевы горы,
Научный парк МГУ, корпус 3
Тел.: (095) 247 6202
Факс: (095) 247 6203

Открытая миру и ориентированная на будущее компания

Амоксиклав®



lek

*Lek Pharmaceutical and
Chemical Company d.d.*

Ljubljana, Slovenia

2. Лашков В.Ф. Иннервация органов дыхания.— М.: Медгиз, 1963.
3. Ломакин А.В., Кожеевникова Т.Д., Мотавкин П.А. Холино-реактивность тканевых базофилов твердой мозговой оболочки головного мозга белых крыс // Физиол. журн. СССР.— 1992.— Т.78, № 6.— С.33—39.
4. Adhot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the Lung // Respir. Physiol.— 1995.— Vol.101, № 2.— P.109—120.
5. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric Oxide and asthmatic inflammation // Immunol. Today.— 1995.— Vol.16, № 3.— P.128—130.
6. Cardell L.O., Edvinsson L. Characterization of the histamine — receptors in the guinea-pig lung — evidence for relaxant histamine H-3 receptors in the trachea // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.111, № 2.— P.445—454.
7. Ellis L.L., Undem B.J. Inhibition by L- N- arginine of nonadren-ergic — noncholinergic — mediated relaxtion of human isolated central and peripheral airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.146.— P.1543—1547.
8. Horvath L., Huszar E., Kollai M. Nitric — oxide elevates cGMP level in the guinea -pig lung during allergic bronchospasm // FASEB J.— 1995.— Vol.9, № 4.— P.A—697.
9. Ito Y. Prejunctional control of excitatory neuro — effector trans- mission by prostaglandins in airway smooth muscle tissue // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143, № 3.— Pt 2, Suppl.6.— P.S.510.
10. Ito Y., Mirawa H. Defense Mechanisms of the Lung Childhood Asthma. Pathophysiology and Treatment.— New York: D.G. Tinctlman, 1987.— P.23—29.
11. Middleton S.S., Cuthbert A.W., Shorthouse M., Hunter J.O. Nitric oxide affects mammalian distal colonic smooth muscle by tonic neural inhibition // Br. J. Pharmacol.— 1993.— Vol.108.— P.974—979.
12. Motavkin P.A., Lomakin A.V., Pigolkin J.I. Cholinergic innerva- tion of the endocrine cells of the bloods vessels of the human brain // Folia Morphol.— 1990.— Vol.38, № 3.— P.312—314.

Поступила 05.05.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-002.5-06:616.24-006

Е.А.Коган, И.В.Богдельникова, С.М.Секамова, М.И.Перельман

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ И КАРЦИНОГЕНЕЗ

Кафедры патологической анатомии 1-го лечебного факультета и фтизиопульмонологии
Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, академические группы академика РАМН
проф.М.И.Перельмана и академика РАМН проф.В.В.Серова

PULMONARY TUBERCULOSIS AND CARCINOGENES

E.A.Kogan, I.V.Bogadelnikova, S.M.Sekamova, M.I.Perelman

Summary

Lung cancer is 4.5—7 times more frequent among the people sick with tuberculosis in contrast to the main population. A clinical morphological examination was performed for the specimen from 344 patients with a peripheral lung cancer and from 70 patients suffering from focal pulmonary tuberculosis. The examination confirmed the tuberculosis significance as a background disease for a lung cancer development. Fibrosis foci of tuberculosis origin have been determined on tumors in 73 percent of the "cancer in cicatrix" cases. In post-tuberculosis foci the specific weight of hard degrading collagens IV,V and collagen of the type III grew. The latter collagen can be found in an embryonal lung. The importance of tuberculosis for the lung cancer development is confirmed by a relatively frequent detection of precancerous changes in the lung epithelium for the patients suffering from the post primary pulmonary tuberculosis (23 percent). There was obtained new data on the production of the insulin type growth factor 2 and protein of types 2 and 4 by the tuberculosis granuloma's cells. These parameters were derived with the use of the immunohistochemical method. The described growth factor is a strong mitogen able to paracrinically stimulate the lung epithelium proliferation. In its turn this provokes a lung pre-cancer and cancer development. A correlation between the tuberculosis and the lung cancer due to chronic inflammation decompensation, reparative regeneration and sclerosis is discussed. The expediency of a surgical treatment for the patients with chronic focal tuberculosis is considered.

Резюме

Рак легкого встречается в 4,5—7 раз чаще среди больных туберкулезом по сравнению с основной популяцией. В результате клинко-морфологического исследования материала от 344 больных периферическим раком легкого и 70 больных очаговыми формами туберкулеза легких установлены доказательства значения туберкулеза как фонового заболевания для развития рака легкого. В 73% случаев "рака в рубце" обнаружены очаги фиброза туберкулезного происхождения на территории опухолей. В посттуберкулезных очагах возрастал удельный вес труднодеградируемых коллагенов IV, V и коллагена III типа, встречающегося в эмбриональном легком. О значении туберкулеза в развитии рака легкого свидетельствует также относительно частое обнаружение предраковых изменений легочного эпителия у больных с вторичным