

© Т. И. Шустова, А. Ю. Юрков, М. Б. Самотокин, 2016  
УДК 611.8:611.3226616.323-007.61-053.2/.5

*Т. И. Шустова<sup>1</sup>, А. Ю. Юрков<sup>2</sup>, М. Б. Самотокин<sup>3</sup>*

## АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

<sup>1</sup> Лабораторно-диагностический отдел (зав. — канд. мед. наук П. В. Начаров), Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; <sup>2</sup> Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова (зав. — канд. мед. наук Н. А. Гавриш); <sup>3</sup> Клиника «АБИА» (зав. — А. А. Качергин), Санкт-Петербург

Изучена адрен- и холинергическая иннервация глоточной миндалины у 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет с хроническим аденоидитом. Дети были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили дети со сниженным тонусом автономной нервной системы (АНС) и вегетативной гиперреактивностью, 2-ю — дети с повышенным тонусом АНС и низкой вегетативной реактивностью, 3-ю — дети с оптимальным вегетативным тонусом и нормальной реактивностью. Состояние нервных структур в области аденоидных разрастаний изучено с помощью гистохимических методов исследования, позволяющих выявлять адрен- и холинергические нервные волокна на одном и том же срезе (инкубация в глиоксидовой кислоте и метод Карновского—Рутс). Адренергические нервные волокна с большим количеством варикозностей представлены в основном в перивазальных сплетениях, от которых отходят ветви субэпителиально между узелками, а терминали тонких волокон проникают внутрь лимфоидных узелков. При оценке функциональной активности адренергических нервных волокон оказалось, что в 1-й группе интенсивность люминесценции варикозных расширений и межварикозных частей, в среднем, составляла  $22,7 \pm 2,5$  и  $37 \pm 4$  усл. ед. соответственно, во 2-й группе —  $57,3 \pm 1,4$  и  $16 \pm 4$  усл. ед., в 3-й группе —  $34,3 \pm 2,2$  и  $30 \pm 4$  усл. ед. Обнаружено, что холинергические нервные волокна располагались аналогично адренергическим, но выглядели более толстыми, а их варикозности — более крупными. Об активности холинергических нервных структур можно было судить по интенсивности окрашивания (от светло-желтого до темно-коричневых оттенков) и количеству варикозных расширений, принадлежащих тому или иному волокну. Как и адренергические волокна, холинергические нервные проводники часто отходили от периваскулярных сплетений и иннервировали лимфоидную ткань.

**Ключевые слова:** адренергические и холинергические нервные структуры, глоточная миндалина, хронический аденоидит

Глоточная миндалина является одним из структурно оформленных скоплений так называемой «лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками» (mucosa associated lymphoid tissue — MALT), принимающих участие в механизмах иммунной защиты [7, 17, 18]. Так же, как и другие образования лимфоэпителиального глоточного кольца, глоточная миндалина вместе с неспецифическими защитными факторами (мукоцилиарный транспорт, продукция лизоцима, интерферона и т. д.) осуществляет барьерную функцию слизистых оболочек полости рта, глотки и верхних дыхательных путей [5–7]. Гипертрофированную глоточную миндалину называют аденоидными разрастаниями, или аденоидами [4]. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, обильно иннервирована [10]. Постганглионарный симпатический нейромедиатор — норадреналин, выделяющийся из варикозностей адренергических нервных воло-

кон, оказывает влияние на структурные элементы лимфоидной ткани через периартериоларно-лимфатическое пространство [18]. Наличие адренорецепторов на мембранах лимфоцитов и других лимфоидных клеток указывает на существенное значение адренергических нейромедиаторов в регуляции местного и системного иммунитета. Медиаторы в нервных волокнах и иммунокомпетентные клетки представляют собой единую систему, посредством которой иммунные ответы могут быть стимулированы или подавлены [16]. Считается, что нервные волокна проникают в лимфоидную ткань вместе с кровеносными сосудами, разветвляются в ней и, выделяя нейромедиаторы, воздействуют на лимфоциты и макрофаги [15]. Данные об адрен- и холинергической иннервации аденоидов представлены в литературе недостаточно [14], несмотря на то, что число детей с гипертрофией глоточной миндалины неуклонно возрастает. При этом хронический аденоидит

### Сведения об авторах:

*Шустова Татьяна Ивановна*, лабораторно-диагностический отдел, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, 9

*Юрков Александр Юрьевич* (e-mail: [infomed@med122.com](mailto:infomed@med122.com)), Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4

*Самотокин Максим Борисович* (e-mail: [msamotokin@yandex.ru](mailto:msamotokin@yandex.ru)), Клиника «АБИА», 197371, Санкт-Петербург, пр. Королёва, 48, корп. 7

составляет 45,2% в структуре ЛОР-патологии, и у многих больных отмечаются вегетативные расстройства и иммунодефицитные состояния [12]. В связи со сказанным, цель настоящей работы — исследовать адренергическую и холинергическую иннервацию глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом.

**Материал и методы.** Материал для морфологического исследования был получен во время операций при хирургическом лечении 50 детей в возрасте от 5 до 14 лет с диагнозом: хронический аденоидит. Гипертрофия глоточной миндалины была определена как аденоидные разрастания II–III степени. Все дети поступали на лечение в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи. В предоперационное обследование, помимо стандартных методов, входила функциональная диагностика состояния автономной нервной системы (АНС) с оценкой вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности [2, 8, 9], что позволило разделить всех пациентов на 3 группы. 1-ю группу составили 25 детей со сниженным тонусом АНС и вегетативной гиперреактивностью, 2-ю — 16 детей с повышенным тонусом АНС и низкой вегетативной реактивностью, 3-ю — 9 детей с оптимальным вегетативным тонусом (эйтония) и нормальной реактивностью. Вегетативное обеспечение деятельности во всех случаях было адекватным. Аденоидные разрастания, удаленные во время операции, помещали в криостат-микротом, изготавливали серийные срезы толщиной 20–25 мкм и монтировали на предметные стекла. Одну часть срезов обрабатывали по традиционной методике и окрашивали гематоксилином — эозином, другую — для постановки гистохимических реакций, используя способ, позволяющий выявлять адренергические и холинергические нервные волокна на одном и том же срезе [11]. Для выявления адренергических нервных структур препараты инкубировали в 2% глиоксиловой кислоте (Fluca A.G., Швейцария) на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,0), которая образует интенсивно люминесцирующие соединения с биогенными аминами в тканях [14]. Инкубацию срезов проводили в течение 15 мин, промокали фильтровальной бумагой и высушивали под феном в струе теплого воздуха, после чего помещали в сушильный шкаф и 5 мин досушивали при температуре 80 °С. Заключение в балзам или полистерол не проводили, покровных стекол не использовали. Полученные препараты изучали в люминесцентном микроскопе ЛЮАМ-Р8 (ЛОМО, Россия), используя светофильтр СЗС с длиной волны 480 нм. Интенсивность специфической люминесценции адренергических нервных волокон, которая отражает их функциональную активность, определяли с помощью фотометрической насадки ФМЭЛ-1А (ЛОМО, Россия) при использовании зонда диаметром 0,1 мм и объектива 40. Измерения проводили в области варикозностей и между ними на 2–3 волокнах, наиболее соответствующих диаметру зонда. Диаметр фотометрируемого участка (Df) составлял 2,5 мкм. Расчет проводили по формуле:

$$Df = K \times \frac{D_i}{F_{об}}$$

где  $D_i$  — диаметр кружка без отражающего слоя на вогнутом зеркале ФМЭЛ ( $D=0,1$  мкм),  $K$  — коэффициент, зависящий от увеличения насадки (в данном случае  $K=1$ ),  $F_{об}$  — увеличение объектива. В каждом отдельном случае проводили по 50 измерений. В качестве источника света использовали

лампу ДРШ-250, соблюдали одинаковый режим питания источника постоянного тока и одинаковую нагрузку фотоусилителя ФЭУ-39А. Показатели фотоусилителя ФЭУ-39А, свидетельствующие об интенсивности люминесценции измеренных объектов, выражали в условных единицах (усл. ед.). Интенсивность люминесценции (ИЛ) объекта ( $I_o$ ) и фоновую аутолюминесценцию (Иф) измеряли отдельно. Разница двух показателей соответствовала интенсивности люминесценции катехоламинов в адренергических нервных структурах:  $IЛ=I_o-Iф$ , где  $I_o$  — показания усилителя при фотометрировании нервных волокон,  $Iф$  — показания усилителя при фотометрировании участка, свободного от волокон и клеток.

Полученные данные обрабатывали с использованием статистического программного пакета «Statistica 6.0». При статистической обработке данных вычисляли средние значения, ошибки средних и дисперсии. Значимость различий средних оценивали по критерию Стьюдента.

После измерения ИЛ адренергических нервных волокон на тех же срезах проводили гистохимическую реакцию для выявления холинергических нервных структур по методу Карновского—Рутс [19]. Препараты инкубировали в течение 60–90 мин в термостате при 37 °С в смеси, содержащей в качестве субстрата ацетилтиохолинйодид, споласкивали, обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в балзам. Обработка срезов инкубационной смесью, содержащей в качестве субстрата гистохимической реакции ацетилтиохолинйодид, позволяла оценить активность ацетилхолинэстеразы — фермента, играющего важную роль в обмене медиатора ацетилхолина, и косвенно судить о холинергической активности нервных волокон, локализованных в исследуемой ткани.

**Результаты исследования.** При морфологическом исследовании операционного материала было обнаружено, что гистологические изменения в глоточной миндалине у детей с хроническим аденоидитом касались как поверхностного эпителия, так и лимфоидной ткани, и постоянным характерным признаком было наличие очаговых или диффузных разрастаний соединительной ткани миндалины. Гипертрофированная миндалина была представлена отчетливым выпячиванием слизистой оболочки носоглотки. В собственной пластинке слизистой оболочки, выстилающей заднюю стенку носоглотки, располагалась лимфоидная ткань. В поверхностном эпителии наблюдались признаки перехода многоядного столбчатого эпителия в многослойный плоский, увеличение числа секреторных элементов, инфильтрация лимфоцитами, иногда — нейтрофильными гранулоцитами. Складки эпителия проникали вглубь миндалины, но типичных крипт с полостями не образовывали. Лимфоидная ткань включала мелкие с нечеткими границами и крупные или гигантские узелки с большим количеством макрофагов, а также межузелковую лимфоидную ткань. Гиперплазия последней часто сочеталась с увеличением количества тонких венозных сосудов.

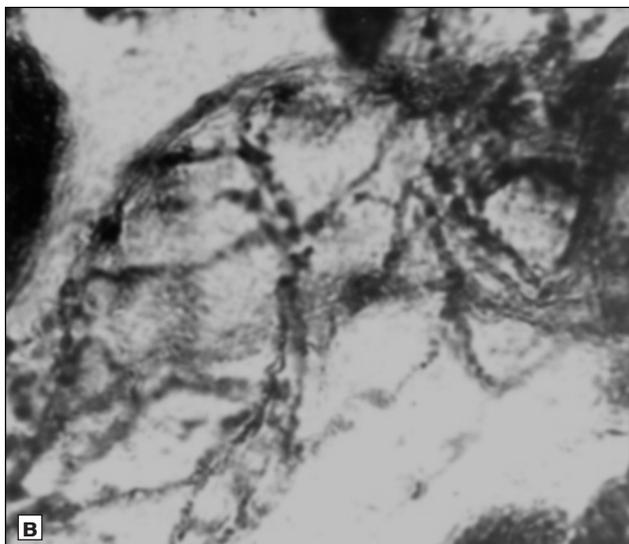
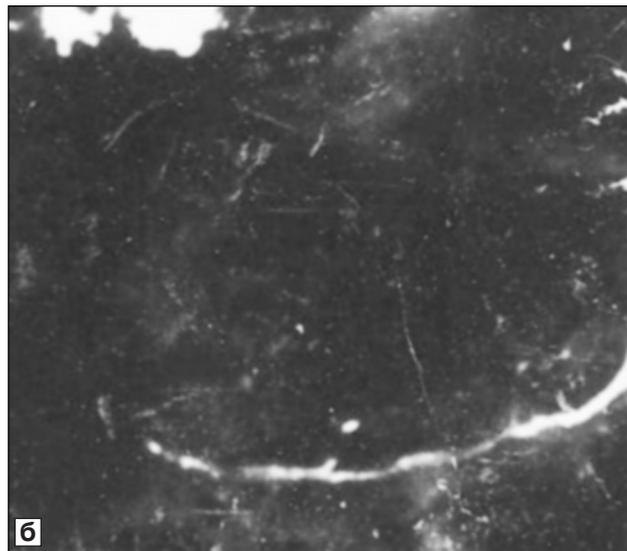
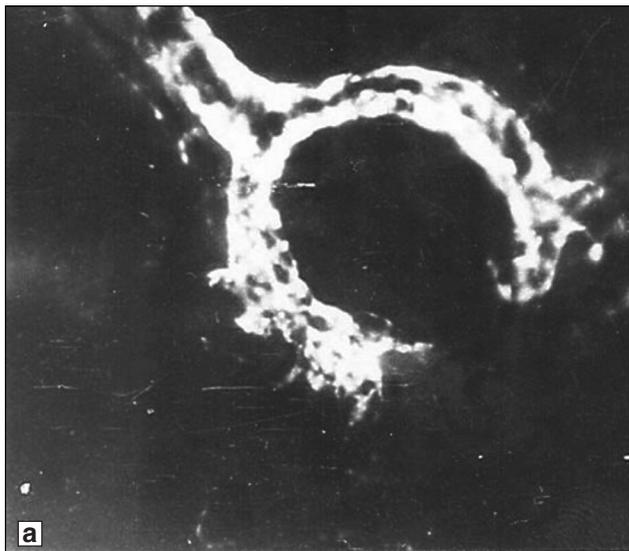
Гистохимическое исследование показало, что у детей 2-й и 3-й группы адренергические нервные волокна глоточной миндалины были в основном представлены перивазальными сплетениями (рисунк, а).

От перивазальных нервных сплетений, состоящих из волокон с большим количеством варикозностей, к лимфоидной ткани глоточной миндалины отходили ветви, которые формировали межузелковые сплетения.

Волокна анастомозировали между собой и располагались субэпителиально. Отдельные волокна локализовались в непосредственной близости от эпителия и, по-видимому, принимали участие в иннервации эпителиальных клеток дистантным способом. От перивазальных и межузелковых адренергических нервных сплетений ответвлялись тонкие волокна, терминалы которых проникали внутрь лимфоидных узелков (см. рисунок, б).

У детей 1-й группы локализация адренергических нервных структур в области аденоид-

ных разрастаний была такой же, однако нервные сплетения выглядели менее густыми, а интенсивность люминесценции — сниженной. При оценке функциональной активности адренергических нервных волокон оказалось, что в 1-й группе ИЛ варикозностей и межварикозных частей составляла  $22,7 \pm 2,5$  и  $37 \pm 4$  усл. ед., во 2-й группе —  $57,3 \pm 1,4$  и  $16 \pm 4$  усл. ед., в 3-й группе —  $34,3 \pm 2,2$  и  $30 \pm 4$  усл. ед. Холинергические нервные волокна располагались аналогично адренергическим, но выглядели более толстыми, а их варикозности — более крупными. Об активности холинергических нервных структур можно было судить по интенсивности окрашивания (от светло-желтого до темно-коричневого) и количеству варикозностей, принадлежащих тому или иному волокну. Как и адренергические волокна, холинергические нервные проводники часто отходили от периваскулярных сплетений и иннервировали межузелковую лимфоидную ткань (см. рисунок, в).



Нервные сплетения в глоточной миндалине у детей с хроническим аденоидитом при эйтонии и нормальной вегетативной реактивности (3-я группа).

а — перивазальные адренергические сплетения; б — терминаль адренергического сплетения, иннервирующая лимфоидную ткань; в — холинергическое сплетение. а, б — метод с глиоксиловой кислотой; в — метод Карновского—Рутс. а — об. 10, ок. Гомаль 3; б, в — об. 40, ок. Гомаль 3

Проникновения отдельных холинергических терминалей внутрь лимфоидных узелков замечено не было.

Обсуждение полученных данных. Микроскопически в глоточной миндалине различают покровный эпителий (многорядный реснитчатый на поверхности и небольшие участки многослойного плоского эпителия в криптах), лимфоидные узелки и узелковую лимфоидную ткань [3, 5]. Аденоидные разрастания считаются следствием гиперпластических процессов, развивающихся в миндалине при воспалении [5, 7]. Сведения об адренергических и холинергических нервных структурах, выявленных нами на одном и том же срезе, а также об их функциональной активности, определяемой по интенсивности люминесценции, в литературе практически отсутствуют. Между тем, кроме участия в иммуногенезе, нейромедиаторы, выделяющиеся из терминалей нервных волокон и контактирующие с мембранными рецепторами иммуноцитов, регулируют их трофическое состояние. При этом неадекватная активность иннервирующих структур может приводить к нейроdistрофиям в виде дегенеративно-гиперпластических процессов [1]. Результаты проведенного нами гистологического исследования в основном совпадают с данными литературы [3, 6, 7], а гистохимического — свидетельствуют о богатой адрен- и холинергической иннервации глоточной миндалины так же, как любого другого структурного образования лимфоэпителиального глоточного кольца [5]. Они коррелируют с физиологическими исследованиями активности АНС: самые малые значения интенсивности люминесценции в варикозностях обнаружены при низком вегетативном тоне и гиперреактивности, а самые большие — при высоком вегетативном тоне и слабой вегетативной реактивности. Таким образом, можно полагать, что оперативный запас нейромедиатора в нервных волокнах соответствует таким показателям функциональной деятельности АНС, как вегетативный тонус и вегетативная реактивность. В целом, полученные результаты можно использовать при обсуждении патогенетических механизмов хронического аденоидита с позиций вовлеченности адрен- и холинергических нервных структур в гиперпластический процесс, развивающийся в глоточной миндалине у детей при определенных, часто неблагоприятных условиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ажица А.Я. Трофическая функция нервной системы. М.: Наука, 1990.
- Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979.
- Бруевич О.А. Особенности строения глоточной миндалины // Рос. оторинолар. 2004. № 2 (9). С. 36–37.
- Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Рос. ринология. 1993. № 1. С. 42–44.
- Быкова В.П. Современные представления о структуре и функции миндалин лимфаденоидного глоточного кольца // Актуальная оториноларингология. 2002. № 4. С. 2–11.
- Быкова В.П., Антонова Н.А., Юнусов А.С. и др. Клинико-морфологический анализ аденоидных вегетаций у детей // Вестн. оторинолар. 2000. № 5. С. 9–13.
- Быкова В.П., Иванов А.А., Пакина В.Р. Морфологическая характеристика небных и глоточной миндалин у детей с хроническим тонзиллитом и аденоидитом // Арх. пат. 1996. Т. 58, № 6. С. 16–22.
- Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М.Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000.
- Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. В.Л.Голубева. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
- Калинин Д.В., Быкова В.П. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфологическое и иммунологическое исследование // Арх. пат. 2011. Т. 73, № 1. С. 14–19.
- Патент РФ № 2256179. Способ выявления в ткани нервных волокон адренергической и холинергической природы / Т.И.Шустова, А.Ю.Юрков. Заявка № 2004114826 от 02.05.2004 г. Оpubл. в БИ 2005. № 19. С. 1–10.
- Цветков Э.А., Веселов Н.Г., Агаджанова С.Н. Социально-гигиеническая характеристика ЛОР-патологии у детей, посещающих дошкольные учреждения Санкт-Петербурга // Вестн. оторинолар. 1996. № 6. С. 33–37.
- Швалев В.Н., Жучкова Н.И. Простой способ выявления адренергических структур в тканях человека и животных с применением глиоксиловой кислоты // Арх. анат. 1979. Т. 78, вып. 6. С. 114–116.
- Шустова Т.И., Самошкин М.Б. Адренергическая иннервация носовых полипов и глоточной миндалины у детей // Вестн. оторинолар. 2000. № 3. С. 36–39.
- Ader R., Felten D.L., Cohen N. Interactions between the brain and the immune system // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1990. Vol. 30. P. 561–602.
- Bellinger D.L., Lonon D., Romano T.D. et al. Neuropeptide innervation of lymphoid organs // Ann. NY Acad. Sci. 1990. Vol. 594. P. 17–33.
- Brandtzaeg P., Bienenstock S. Immune of human nasal mucosa and tonsils' in health and disease // Immunology of the lung and Uppes Respiratory Tract. New York: McHill, 1984. P. 28–95.
- Felten S.Y., Felten D.L. Sympathetic noradrenergic neural contacts with lymphocytes and macrophages in the splenic white pulp of the rat: site of possible bidirectional communication and local regulation between the nervous and immune system // Neuropsychopharmacology. Berlin: Springer Verlag, 1990. P. 442–456.
- Karnovsky M.C., Roots L. A «direct-coloring» thiacholine method for cholinesterase // J. Histochem. Cytochem. 1964. Vol. 12. P. 219–221.

Поступила в редакцию 13.03.2015  
Получена после доработки 27.02.2016

## ADRENERGIC AND CHOLINERGIC INNERVATION OF THE PHARYNGEAL TONSILS IN CHILDREN WITH CHRONIC ADENOIDITIS

*T.I. Shustova<sup>1</sup>, A. Yu. Yurkov<sup>2</sup>, M. B. Samotokin<sup>3</sup>*

Adrenergic and cholinergic innervation of the pharyngeal tonsil was studied in 50 children aged 4 to 14 years with chronic adenoiditis, that was removed during the operation from. The children were divided into 3 groups. The 1<sup>st</sup> group included children with decreased tone of the autonomic nervous system (ANS) and autonomic hyperreactivity, the 2<sup>nd</sup> group — children with increased ANS tone and low autonomic reactivity, the 3<sup>rd</sup> group — children with optimal autonomic tone and normal reactivity. The state of the nervous structures in the region of adenoid overgrowths was studied by histochemical methods, demonstrating adren- and cholinergic nerve fibers in the same section (incubation in glyoxylic acid and Karnovsky–Roots method). Adrenergic nerve fibers with many varicosities were found mainly in perivascular plexuses, from which the branches passed subepithelially between the nodules, and the terminals of

thin fibers penetrated the lymphoid nodules. The assessment of the functional activity of adrenergic nerve fibers demonstrated that in the 1<sup>st</sup> group the average luminescence intensity in varicose extensions and intervaricose areas was equal to  $22.7 \pm 2.5$  and  $37.2 \pm 3.5$  conventional units (c.u.), respectively, in the 2<sup>nd</sup> group it was equal to  $57.3 \pm 1.4$  and  $15.5 \pm 4.3$  c.u., while in the 3<sup>rd</sup> group — to  $34.3 \pm 2.2$  and  $30.1 \pm 3.8$  c.u. It was found that cholinergic nerve fibers were located similarly to adrenergic fibers, but appeared thicker and had larger varicosities. The activity of cholinergic nerve structures could be evaluated by the staining intensity (from light yellow to dark brown) and by the number of varicose extensions in a certain fiber. Similar to adrenergic fibers, cholinergic nerve fibers often passed from perivascular plexuses and innervated the lymphoid tissue.

**Key words:** *adrenergic and cholinergic nervous structures, pharyngeal tonsil, chronic adenoiditis*

<sup>1</sup> Laboratory Diagnostic Department, St. Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech; <sup>2</sup> L.G. Sokolov Clinical Hospital № 122, St. Petersburg; <sup>3</sup> «ABIA» Clinic, St. Petersburg