

Կ. Գ. ՇՈՒՐՅԱՆ, Վ. Ա. ՎԱՐՏԱՆՅԱՆ, Գ. Ա. ԲԱԲԱՅԱՆ

О СОДЕРЖАНИИ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА ГИАЛУРОНИДАЗЫ В ТКАНЕВЫХ ЭКСТРАКТАХ МИНДАЛИН ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

В последние годы, в связи с углубленным изучением вопросов проницаемости и аллергии, большое внимание уделяется гистохимическим изменениям соединительной ткани, ее основной ферментной системе — «гиалуроновая кислота — гиалуронидаза».

Будучи одним из важнейших компонентов основного вещества соединительной ткани, гиалуроновая кислота выполняет роль цементирующего агента, «склеивая» отдельные тканевые элементы и клетки, и поэтому она играет важную роль в регуляции тканевой проницаемости. Под действием специфической муциназы бактериального или тканевого происхождения гиалуронидазы, гиалуроновая кислота теряет присущую ей вязкость. Такая деполимеризация мукополисахаридов сопровождается уменьшением вязкости основного вещества, с чем связывается повышение проницаемости сосудов, значительное изменение в тканевой проницаемости.

Большинство микроорганизмов, обладающих патогенными свойствами, выделяет гиалуронидазу. Она вырабатывается различными типами стрептококков и стафилококков. В литературе приводится довольно много исследований, касающихся роли стрептококковой гиалуронидазы и антигиалуронидазы в патогенезе ряда заболеваний (скарлатина, ревматизм и пр.). Что касается тканевой гиалуронидазы, то она вырабатывается клетками активной мезенхимы. Ее можно выделить в небольшом количестве почти из всех органов и тканей. Являясь также одним из важных факторов, влияющих на проницаемость, тканевая гиалуронидаза обычно находится в тканях в неактивном состоянии и лишь при соответствующих воздействиях на организм может активироваться в силу нейрогуморальных сдвигов (Х. С. Коштоянц, 1948).

Работами многих отечественных и зарубежных авторов (С. М. Бычков [1], М. А. Морозов и С. С. Касаткович [12], Л. Г. Смирнова [14], Б. Н. Могильницкий [11], В. П. Шехонин [16], С. А. Зелевинская, З. М. Волкова, В. И. Константинова [7], Е. Я. Гейман [4], В. А. Вартанян [3], Дюран-Рейнальс (Duran-Reynals [20]), Мак-Клин (Mc Clean [19] и др.) было подтверждено важное значение и большая роль «фактора распространения» в патогенезе сложных явлений при целом ряде заболеваний.

В отоларингологической литературе имеется ряд работ, показывающих роль бактериальной гиалуронидазы при ангине и хроническом

тонзиллите. Изучая гиалуронидазную активность гемолитических стрептококков, выделенных из небных миндалин, Л. И. Ярмоленко, Г. В. Дратвина, Н. П. Константинова [17], О. Ю. Локоткина, А. Н. Фрейдович [9], С. З. Локшина [10], С. З. Ромм [13] и др. показали, что при ангине и хроническом тонзиллите примерно 50—70% выделенных штаммов гемолитического стрептококка обладали гиалуронидазной активностью.

В последние годы появились также работы, посвященные изучению активности гиалуронидазы и определению количества гиалуроновой кислоты в сыворотке крови у больных хроническим тонзиллитом (М. П. Данилов [6] и др.). Изучая гиалуронидазную активность в сыворотке крови при нефропатиях у детей и у больных с ревматизмом, И. Н. Усов [15], И. И. Гончарик [5] и др. отмечают, что у некоторых больных, несмотря на лечение, активность гиалуронидазы не снижается, а, наоборот, даже нарастает. Указанные авторы полагают, что сохранение высокой активности, по-видимому, связано с наличием ангины и хронического тонзиллита.

Если роль бактериальной гиалуронидазы при целом ряде заболеваний, в том числе и при тонзиллитах, установлена, то этого нельзя сказать в отношении тканевых «факторов распространения», роль которых не вполне ясна.

В доступной нам литературе вопрос о содержании и активности гиалуронидазы в экстрактах небных миндалин при хроническом тонзиллите почти не освещен. Мы нашли лишь одну работу Майерсон с сотрудниками (Mayeshon [18]), посвященную изучению гиалуронидазного действия небных миндалин. Изучая некоторые вопросы физиологии миндалин, они констатировали, что ткань миндалин кошек, собак, рогатого скота, а также у человека обладает сильным гиалуронидазным свойством. Однако в работе не указывается, в каких миндалинах (нормальных или патологических) было изучено гиалуронидазное действие.

В настоящей работе, носящей характер предварительного сообщения, мы поставили задачу изучить содержание и активность гиалуронидазы в тканевых экстрактах небных миндалин, удаленных у больных хроническим тонзиллитом. Нами подверглись исследованию 112 миндалин, полученных после тонзиллэктомии у 56 больных хроническим тонзиллитом. В качестве контроля мы использовали гипертрофированные миндалины, по объемным показаниям удаленным (тонзиллитомия) у 4 детей, в анамнезе не перенесших ангину.

По возрасту больные распределялись следующим образом: от 3 до 5 лет—9 больных, от 6 до 10—7, от 11 до 16 лет—13, от 17 до 20—5, от 21 до 25—13, от 26 до 30 лет—6, старше 30 лет—3 больных. Женщин было—36, мужчин—20.

Хронический тонзиллит имелся у 41 человека, хронический осложненный тонзиллит—у 15. У всех больных имелся клинически выраженный хронический тонзиллит. До операции изменения крови не отмечалось, за исключением 7 больных, у которых наблюдался умеренный лейкоцитоз и ускорение РОЭ (до 25 мм/ч.).

С целью определения содержания и активности гиалуронидазы в тканях миндалин нами готовился экстракт миндалин следующим образом. Берется 0,5 мл ткани из обеих миндалин, измельчается с последующим добавлением дистиллированной воды (3 мл) и раствора цитратного буфера (1 мл). Полученный таким образом экстракт центрифугировался в течение 10—15 мин. Затем экстракт помещался в холодильник до начала опытов.

Гиалуроновая кислота изготавливалась нами из пупочных канатиков по методу Л. Г. Смирновой. Предварительно готовился и цитратно-буферный раствор: безводный двузоменосфосфорнокислого натрия 12,75 г, лимонная кислота — 2,02 г, хлористый натрий — 3,50 г, и дистиллированная вода 1 л. Гиалуронидазная активность в экстрактах миндалин нами определялась вискозиметрическим методом (вискозиметр Оствальда). Здесь мы учитывали мнения ряда авторов, что вискозиметрический метод имеет ряд преимуществ—он быстрый, надежный и дает возможность для более непосредственной оценки результатов ферментативного воздействия гиалуронидазы на гиалуроновою кислоту. Гиалуронидазная активность экстракта исчислялась в процентах снижения исходной вязкости гиалуроновою кислоты.

Для обозначения степени активности гиалуронидазы мы прибегли к условным обозначениям: I степень—слабая активность (от 1 до 5%), II степень—умеренная (от 6 до 10%), III степень—повышенная (от 11 до 15% и выше). Результаты приводятся в табл. 1.

Таблица 1

Гиалуронидазная активность в тканях небных миндалин при хроническом тонзиллите

Диагноз	Число случаев	Гиалуронидазная активность		
		слабая (I)	умеренная (II)	повышенная (III)
Хронический тонзиллит	41	13	21	7
Хронический осложненный тонзиллит	15	6	6	3
Всего:	56	19	27	10

Из табл. 1 видно, что у больных с хроническим тонзиллитом гиалуронидазная активность, соответствующая I степени, констатировалась у 13 из 41 человека. У 21 больного активность была II степени, у 7 больных—III степени. Во второй группе больных с осложненным хроническим тонзиллитом обнаружена следующая картина: гиалуронидазная активность, соответствующая I степени, наблюдалась у 6 из 15 человек. У 6 больных она была II степени, у 3—III степени. Таким образом, из 56 больных слабая гиалуронидазная активность наблюдалась у 19, умеренная—у 27, повышенная—у 10. Исходя из этих результатов, можно сказать, что независимо от клинической характеристики наших наблюдений, во всех случаях ткань миндалин обладала гиалуронидазной активностью, причем большей частью умеренной выраженности. Нам не

удалось отметить большого различия в степени гиалуронидазной активности в миндалинах, удаленных по поводу хронического тонзиллита или осложненного тонзиллита. Однако у 9 из 15 больных с осложненным тонзиллитом отмечалась гиалуронидазная активность II и III степеней, причем у 2 больных гиалуронидазная активность наблюдалась в пределах от 22 до 25%, т. е. была выше того показателя, который нами условно был принят как III степень активности.

В контрольных миндалинах, удаленных у детей после тонзиллотомии, наблюдалась очень слабая гиалуронидазная активность. Сравнивая данные, полученные у больных хроническим тонзиллитом, с данными контрольной группы, мы убедились в том, что гиалуронидазная активность всегда была выше у больных хроническим тонзиллитом, чем у детей с гипертрофией миндалин. Особый интерес, на наш взгляд, представляет рассмотрение гиалуронидазной активности у больных хроническим тонзиллитом в связи с возрастным фактором (табл. 2).

Таблица 2

Гиалуронидазная активность в тканях небных миндалин при хроническом тонзиллите в возрастном аспекте.

Возраст (лет)	Больные	Гиалуронидазная активность		
		слабая (I)	умеренная (II)	повышенная (III)
от 3 до 5	9	3	3	3
от 6 до 10	7	2	4	1
от 11 до 16	13	7	4	2
от 17 до 20	5	3	2	—
от 21 до 25	13	2	7	4
от 26 до 30	6	2	4	—
выше 30	3	2	—	1

Содержание гиалуронидазы в миндалинах различных возрастных групп больных хроническим тонзиллитом не подвержено особенно резким колебаниям. Однако при сравнении можно констатировать, что гиалуронидазная активность больше была выражена в возрасте от 3 до 25 лет. Сравнительно низкий уровень гиалуронидазной активности наблюдался в возрасте от 26 до 30 лет и выше. В указанном возрасте из 9 человек только у одного отмечалась повышенная (III степень) гиалуронидазная активность.

Для подтверждения ферментативной природы описанных реакций нами параллельно ставились наблюдения с экстрактами миндалин (у 10 больных), прогретыми в течение 30 мин. при температуре 100° (инактивация). После прогревания ни в одном экстракте миндалин нам не удалось обнаружить гиалуронидазную активность.

С целью возможного исключения активности бактериальной гиалуронидазы мы у 6 больных до операции в течение 2—3 дней производили полноценное промывание лакун миндалин. Причем промывание производилось и в день операции перед анестезией миндалин. Данные наших наблюдений показывают, что, несмотря на производимое даже в день

операции промывание лакун миндалин, у этих больных обнаруживается гиалуронидазная активность в той или иной степени.

Таким образом, во всех наших случаях в тканях миндалин обнаруживается активность гиалуронидазного фермента. С нашей точки зрения, факт обнаружения гиалуронидазы в экстрактах миндалин может быть поставлен в связь не только с микробным ферментом, но и с гиалуронидозой тканевого происхождения, высвобождающейся из деструктивно измененных воспаленных тканей.

В результате исследований мы склонны думать, что значение системы «гиалуронидаза—гиалуроновая кислота» в патогенезе хронического тонзиллита заключается в том, что, по-видимому, бактериальная и тканевая гиалуронидаза постоянно деполимеризуют гиалуроновою кислоту основного аргирофильного вещества миндалин и тем самым повышают проницаемость тканевых элементов. Следовательно, можно допустить, что токсины гемолитических стрептококков при наличии активности гиалуронидазы быстрее и в более массивной концентрации проникают в кровь, в значительной степени повышая алергизацию организма больных хроническим тонзиллитом.

Кафедра болезней уха, горла и носа
Ереванского медицинского института

Поступило 29.X 1962 г.

Կ. Հ. ՇՈՒՔՈՒՐՅԱՆ Վ. Ա. ՎԱՐԳՆԱՅԱՆ, Գ. Ա. ԲԱԲԱՅԱՆ

ՀԻԱԼՈՒՐՈՆԻԴԱԶԱ ՖԵՐՄԵՆՏԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՆՇԻԿՆԵՐԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ԷՔՍՏՐԱԿՏՈՒՄ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ
ՏՈՆԶԻԼԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հայրենական և արտասահմանյան հեղինակների աշխատանքներով հաստատված է մի շարք հիվանդությունների պաթոգենեզում «թափանցելիության ֆակտորի» ունեցած մեծ դերը ու նշանակությունը:

Վերջին տարիներին օտո-լարինգոլոգիական գրականության մեջ նույնպես կարելի է հանդիպել մի քանի աշխատանքների, որոնք ցույց են տալիս անգինաների և խրոնիկական տոնզիլիտների ժամանակ՝ բակտերիալ հիալուրոնիդազայի ունեցած դերը: Սակայն պետք է նշել, որ եթե տոնզիլիտների ժամանակ այս կամ այն չափով պարզաբանված է հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկի հիալուրոնիդազայի նշանակությունը, ապա այն չի կարելի ասել հյուսվածքային հիալուրոնիդազայի մասին, որի դերը հիշված հիվանդությունների ժամանակ գրեթե չի լուսաբանված:

Հեղինակները ուսումնասիրել են նշիկների էքստրակտում հիալուրոնիդազայի պարունակությունը և ակտիվությունը խրոնիկական տոնզիլիտով տառապող 56 հիվանդների մոտ: Հիալուրոնիդազայի ակտիվությունը որոշվել է վիսկոզիմետրիկ մեթոդով:

Տարված հետազոտությունը հիմք է տվել նշելու, որ նշիկների հյուսվածքում գրեթե բոլոր դեպքերում հայտնաբերվում է հիալուրոնիդազայի այս կամ

այն շափի արտահայտված ակտիվություն: Ըստ հեղինակների, հյուսվածքային հիալուրոնիդազայի դերը հավանականորեն խրոնիկական տոնզիլիտի ժամանակ կայանում է նրանում, որ այն մշտապես դեպոզիտների զացիայի է ենթարկում նշիկների հյուսվածքի հիմնական արգիրոֆիլ նյութի՝ հիալուրոնային թթուն, որով և բարձրանում է հյուսվածքային էլեմենտների թափանցելիությունը: Հետևաբար, կարելի է ասել, որ հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկի տոքսինները ավելի արագ և մեծ կոնցենտրացիայով են տարածվում արյան մեջ, որից և կախված է խրոնիկական տոնզիլիտով տառապող հիվանդների օրգանիզմի ալերգիկ վիճակի արտահայտությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бычков С. М. О природе и механизме действия «фактора распространения». Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекц. болезней, 1944, 12, стр. 34—39.
2. Бычков С. М. Гиалуроновая кислота и ее физиологическое значение. Успехи современной биологии, 1948, 25, 1, стр. 1—18.
3. Вартанян В. А. К вопросу о системе гиалуроновой кислоты—гиалуронидазы. Сб. научных трудов Ереванского мед. института, 1955.
4. Гейман Е. Я. Гиалуронидаза—гиалуроновая кислота в физиологии и патологии животного организма. Успехи современной биологии, 1947, XXII, 3, стр. 323—333.
5. Гончарик И. И. Активность гиалуронидазы, дифениламиновая и баночная проба у больных ревматизмом. Здравоохранение Белоруссии, 1962, 3, стр. 31—33.
6. Данилов И. П. Содержание гиалуронидазы и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови при хроническом тонзиллите. Здравоохранение Белоруссии, 1962, 1, стр. 33—36.
7. Зелевинская С. А., Волкова З. М., Константинова В. И. Фактор Дюран-Рейнальса у *V. Perfringens*. Журнал микроб., эпидемиологии и инфекц. болезней, 1946, 5, стр. 23—31.
8. Коштоянц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., 1951 г.
9. Локоткина О. Ю., Фрейдович А. Н. К вопросу о лабораторной диагностике ангины и острых катаров дыхательных путей. Сб. трудов Ленинградского научно-исслед. института уха, горла, носа, 1958, XI, стр. 303—310.
10. Локшина С. З. О микрофлоре зева у лиц, работающих в различных производственных условиях. Сб. трудов Ленинградск. научно-исслед. ин-та уха, горла, носа и речи, 1958, XI, стр. 296—301.
11. Могильницкий Б. Н. Современные данные по вопросу об изменениях физиологической проницаемости кровеносных капилляров. В кн.: Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии, 1949, 1, стр. 9—18.
12. Морозов М. А. и Касаткович С. С. Токсическое свойство вируса осповакцины и фактор Дюран-Рейнальса. Журнал микробиологии и эпидемиологии, 1945, 3, стр. 59.
13. Ромм С. З. Влияние лучистого тепла в условиях производства (электросварка) на заболеваемость ангиной. Сб. трудов Ленинградск. научно-исслед. ин-та уха, горла, носа и речи, 1958, XI, стр. 288—295.
14. Смирнова Л. Г. Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза и значение их в биологии и медицине. Клиническая медицина, 1957, 35, 6, стр. 22—30.
15. Усов Н. И. Зависимость величины отека при нефропатиях у детей от гиалуронидазной активности сыворотки крови. Здравоохранение Белоруссии, 1962, 2, стр. 21—26.
16. Шехонин В. П. Роль «фактора распространения» в проницаемости кровеносных капилляров и генезе инфекции. В кн.: Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии, 1949, 1, стр. 111—117.

17. Ярмоленко Л. И., Дратвина Т. В., Константинова Н. П. Гиалуронидазная, фибролитическая активность и серологическая характеристика стрептококков, выделенных из небных миндалин при хроническом тонзиллите. Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1959, 2, стр. 73—79.
18. Mayeshon M. Dan. L'action hyaluronidasi que des amygdales pelatines, Les Ann. Oto-larigol., 1960, 77, 6, 488—490.
19. McClean D. The capsulation of streptococ and its relation to diffusion factor (hyaluronidose). Journ., Path. Bact., 1941, 59, 19.
20. Duran Reynals F. Les „facteurs des diffusion“ et Leur significationes, Ann. instit. Pasteur, 1936, 57, 597—621.