

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ С-КЛЕТОК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОТОМСТВА САМОК КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Д.Р. Соляникова, Г.В. Брюхин
ЧелГУ, г. Челябинск

Изучено влияние хронического экспериментального поражения печени матери различного генеза на морфофункциональное состояние популяции С-клеток щитовидной железы потомства. При этом использовались модели поражения печени с помощью *E.coli* и D-галактозамина. Анализ полученных в ходе проведенного исследования данных позволяет сделать вывод о том, что у потомства матерей с хроническим поражением печени различного генеза наблюдается увеличение количества С-клеток щитовидной железы, а также увеличение доли секреторно активных форм эндокриноцитов.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, щитовидная железа, парафолликулярные С-клетки, крыса.

В настоящее время в ходе реализации государственного проекта «Здоровье» особое внимание уделяется проблеме воспроизводства здорового потомства. При этом особая роль должна отводиться здоровью будущих матерей. Одним из очевидных препятствий для безопасного и эффективного материнства является экстрагенитальная патология, частота которой среди беременных женщин, несмотря на их молодой возраст, очень высока и составляет 35–50 %, а по некоторым данным даже 60–80 % [8]. Особое место в экстрагенитальной патологии занимают болезни печени, самыми распространенными формами которых являются хронические гепатиты [7, 12]. Экспериментальным путем было доказано, что у потомства лабораторных животных, имеющих поражение печени различного генеза, отмечаются нарушения структурно-функциональной организации различных органов и систем: селезенки [2], тимуса [4], яичников [3], семенников [5] и другие. Особое место в координации и регуляции деятельности организма отводится эндокринной системе. Самой крупной эндокринной железой является щитовидная железа, которая во многом определяет нормальное функционирование практически всех органов и систем организма, в том числе и организма развивающегося плода. При этом особое влияние железа оказывает на развитие и функционирование нервной системы в антенатальном и раннем постнатальном периодах. В связи с этим нарушение становления и функционирования щитовидной железы может привести к нарушению развития плода и ребенка.

Основную массу щитовидной железы образует собственно тиреоидная паренхима, в значительно меньшем количестве в органе представлена система парафолликулярных С-клеток, являющаяся

однако, ее неотъемлемым компонентом. Основной функцией парафолликулярных клеток является выработка гипокальциемического фактора – тиреокальцитонина. Помимо этого, парафолликулярные клетки синтезируют и выделяют целый ряд других биологически активных веществ, таких как соматостатин, вещество Р, катакальцин I и II, гастрин-релизинг пептид, тиролиберин и др., являющиеся, наряду с кальцитонином, факторами регуляции интраорганного гомеостаза. В связи с этим целью нашего исследования явился анализ морфофункционального состояния популяции парафолликулярных С-клеток щитовидной железы потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени различного генеза.

Материалы и методы исследования. В эксперименте были использованы белые лабораторные, половозрелые крысы (самки) «Вистар» и их потомство на 1, 15, 30, 45 и 60-е сутки. Животные были разделены на 3 группы: 1) потомство от интактных матерей (контрольная группа); 2) потомство от матерей с хроническим экспериментальным поражением печени с помощью *E.coli* (группа «*E.coli*») и 3) потомство от матерей с хроническим поражением печени с помощью D-галактозамина (группа «D-галактозамин»). Модель хронического поражения печени с помощью *E.coli* создавали путем внутривенного введения 0,2 мл фильтрата 6-дневной культуры *E.coli* и последующим введением через сутки в хвостовую вену того же фильтрата *E.coli* в количестве 0,3 мл/кг массы тела. Возникающие морфологические и функциональные изменения, согласно данным литературы, обнаруживают сходство с таковыми при гепатите А [10]. Вторую модель поражения печени создавали путем внутрибрюшинного введения D-галактозамина

гидрохлорида в количестве 250 мг/кг массы тела. Экспериментальный гепатит, вызываемый введением D-галактозамина гидрохлорида по своим морфологическим, гистологическим и биохимическим характеристикам рассматривается как адекватная модель вирусного гепатита В у человека [6, 11, 13]. Поражение гепатобилиарной системы экспериментальных животных верифицировали с помощью морфологических, биохимических и иммунологических методов исследования. Серийные гистологические срезы щитовидной железы толщиной 5–6 мкм окрашивали нитратом серебра по Гримелиусу в модификации Никонова [1]. Подсчитывали абсолютное количество парафолликулярных клеток на условную единицу площади – 1251,6 мкм², а также оценивали субпопуляционный состав С-клеток по степени и характеру их насыщения аргирофильными гранулами [9]. Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у интактных крысят количество С-клеток в единице условной площади после рождения увеличивается с $6,53 \pm 0,469$ в период новорожденности до $8,10 \pm 0,628$ к концу периода полового созревания, а затем снижается до $4,30 \pm 0,159$ в период половой зрелости (см. рисунок).

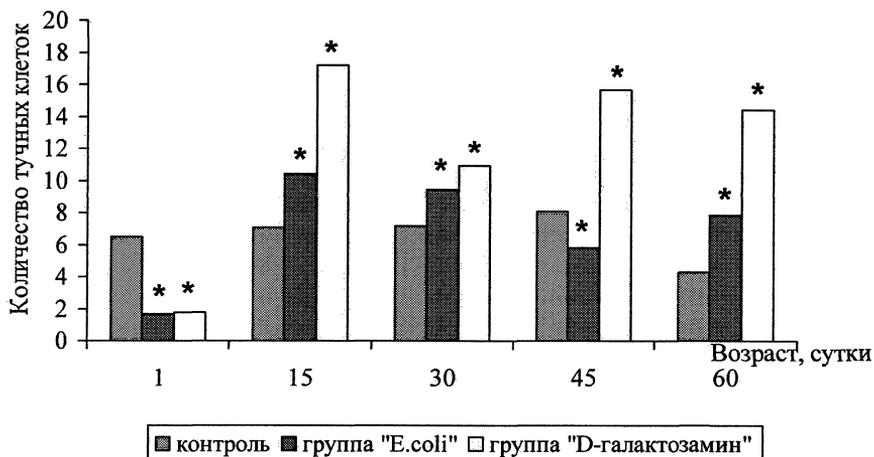
У экспериментальных животных группы «E.coli» после рождения наблюдается резкое увеличение количества парафолликулярных клеток с $1,67 \pm 0,412$ в период новорожденности до $10,39 \pm 1,224$ в подсосный период, после чего количество С-клеток в течение периода полового созревания несколько снижается, а уже к периоду половой зрелости число данных клеток вновь возрастает. При этом в период новорожденности и в конце периода полового созревания количество парафолликулярных клеток щитовидной железы статистически достоверно меньше, а в остальные периоды больше такового у животных контрольной группы (см. рисунок).

У подопытных животных опытной группы

«D-галактозамин» количество парафолликулярных клеток после рождения, так же как и в первой подопытной группе, резко увеличивается с $1,80 \pm 0,501$ в период новорожденности до $17,22 \pm 0,719$ к 15-м суткам, но уже к началу периода полового созревания исследуемый показатель начинает снижаться, а к концу данного периода – вновь увеличиваться, после чего показатель стабилизируется. При этом важно отметить, что во все возрастные периоды, за исключением периода новорожденности, количество С-клеток в щитовидной железе животных группы «D-галактозамин» больше количества данных клеток у контрольных животных (см. рисунок).

Как видно из рисунка, в период новорожденности у подопытных крысят количество парафолликулярных клеток щитовидной железы в единице условной площади значительно снижено по сравнению с контрольным значением. На 15-е и 30-е сутки исследования содержание С-клеток у подопытных животных превышает таковое в контроле, причем к 15-м суткам наблюдается значительный рост количества клеток, особенно в группе «D-галактозамин». К концу периода полового созревания число парафолликулярных клеток в щитовидной железе крысят группы «E.coli» снижается до уровня более низкого, а в группе «D-галактозамин» наоборот растет до более высокого, чем у интактных животных. В период половой зрелости количество С-клеток у животных обеих подопытных групп превышает число клеток в контроле, причем вновь данный показатель значительно выше у животных группы «D-галактозамин».

Одним из показателей функциональной активности парафолликулярных клеток является уровень и особенности их гранулярного насыщения. При анализе субпопуляционного состава С-клеток по степени и характеру гранулярного насыщения нами производился подсчет числа парафолликулярных клеток, полностью заполненных аргирофильными гранулами, причем выделяли сильно- (1а



Количество парафолликулярных клеток щитовидной железы экспериментальных животных.
* – результаты статистически достоверны (P < 0,05)

Субпопуляционный состав парафолликулярных клеток щитовидной железы интактных животных по степени и характеру гранулярного насыщения (%)

Тип клеток	Возраст, сутки				
	1 (n = 10)	15 (n = 10)	30 (n = 10)	45 (n = 10)	60 (n = 10)
1а тип клеток	19,23 ± 4,040	21,92 ± 2,073	17,10 ± 1,402	19,35 ± 1,209	24,95 ± 1,202
1б тип клеток	44,38 ± 1,994	46,60 ± 2,753	51,79 ± 1,761	55,49 ± 1,620	49,68 ± 0,761
2-й тип клеток	14,50 ± 2,822	4,98 ± 1,137	7,02 ± 0,803	3,44 ± 0,453	6,12 ± 0,463
3-й тип клеток	6,03 ± 1,095	8,73 ± 0,528	9,37 ± 0,737	8,67 ± 0,766	10,15 ± 0,420
4-й тип клеток	15,87 ± 4,087	17,78 ± 1,167	14,77 ± 1,049	12,80 ± 1,509	9,13 ± 0,692

* – результаты статистически достоверны ($P < 0,05$).

тип) и умеренногранулированные (1б тип) формы; клеток с преимущественной концентрацией гранул на тироцитарном (2-й тип), а также сосудистом (3-й тип) полюсах и клеток с единичными гранулами (4-й тип клеток) [9]. Полученные результаты отражены в табл. 1–3.

Как видно из табл. 1, у животных контрольной группы в популяции парафолликулярных клеток щитовидной железы на всех сроках исследования преобладают клетки 1б типа, количество которых незначительно увеличивается с периода новорожденности до конца периода полового созревания, после чего их содержание несколько снижается. Число клеток 1а типа с возрастом постепенно увеличивается с $19,23 \pm 4,040$ % в период новорожденности до $24,95 \pm 1,202$ % в период половой зрелости, за исключением начала периода полового созревания, когда наблюдается снижение данного показателя. Изменение содержания С-клеток 2-го типа носит зигзагообразный характер. С возрастом количество данных клеток снижается, за исключением начала периода полового созревания и периода половой зрелости, когда отмечается увеличение количества парафолликулярных клеток. Количество С-клеток 3-го типа увеличивается после рождения с $6,03 \pm 1,095$ % в период новорожденности до $10,15 \pm 0,420$ % в период половой зрелости, исключение составляет конец периода полового созревания. Содержание С-клеток 4-го типа после рождения растет до 15-х суток, когда и достигает максимального значения ($17,78 \pm 1,167$ %), после чего показатель неуклонно снижается вплоть до периода половой зрелости (см. табл. 1).

У подопытных животных экспериментальной группы «E.coli» количество С-клеток типа 1а с возрастом увеличивается с $4,22 \pm 2,356$ % в период новорожденности до $9,97 \pm 2,249$ % в период половой зрелости, за исключением конца периода полового созревания, когда данный показатель снижается. Число С-клеток типа 1б после рождения до 15-х суток резко снижается, затем несколько возрастает и стабилизируется. Изменение содержания парафолликулярных клеток 2-го типа носит зеркальный характер относительно динамики данных клеток в контроле. Количество С-клеток 3-го типа увеличивается с возрастом с $12,00 \pm 1,310$ % в период ново-

рожденности до $17,40 \pm 1,389$ % в конце периода полового созревания, после чего исследуемый показатель снижается. Число С-клеток 4-го типа с возрастом увеличивается с $24,04 \pm 5,239$ % в период новорожденности до $36,63 \pm 2,109$ % в период половой зрелости, исключение составило начало периода полового созревания, когда наблюдается резкое снижение количества данного типа клеток.

Таким образом, у экспериментальных животных подопытной группы «E.coli» наблюдается значительное снижение доли С-клеток 1а и 1б типа и увеличение клеток 3-го и особенно 4-го типов, которые в некоторые возрастные периоды (15-е и 60-е сутки) являются доминирующими клетками данной популяции. Содержание парафолликулярных клеток 2-го типа в период новорожденности и в начале периода полового созревания снижено, на 15-е сутки и в конце периода полового созревания повышено по сравнению с контролем, а в период половой зрелости практически равно ему (табл. 2). Полученные данные говорят о переходе значительного числа элементов популяции в фазу активной секреции. При этом биологически активные вещества наиболее активно выделяются в тироцитарном направлении, а не сосудистом, и, таким образом, осуществляют преимущественно паракриновое воздействие.

У экспериментальных животных группы «D-галактозамин» количество С-клеток 1а типа с возрастом постепенно снижается с $9,55 \pm 2,176$ % в период новорожденности до $7,67 \pm 0,854$ % в период половой зрелости, исключение составили 30-е сутки, когда наблюдается увеличение значения исследуемого показателя. Содержание парафолликулярных клеток 1б типа после рождения, наоборот, увеличивается с $40,77 \pm 7,480$ % в период новорожденности до $47,93 \pm 1,381$ % в период половой зрелости, опять же за исключением начала периода полового созревания. Число С-клеток 2-го типа уменьшается с $7,63 \pm 2,983$ % у 1-дневных крысят до $2,39 \pm 0,364$ % у 60-дневных животных, исключение вновь составило начало периода полового созревания. Количество С-клеток 3-го типа возрастает после рождения с $7,63 \pm 1,643$ % в период новорожденности до $13,03 \pm 2,097$ % к началу периода полового созревания, после чего ис-

Таблица 2
Субпопуляционный состав парафолликулярных клеток щитовидной железы животных группы «E.coli»
по степени и характеру гранулярного насыщения (%)

Тип клеток	Возраст, сутки				
	1 (n = 10)	15 (n = 10)	30 (n = 10)	45 (n = 10)	60 (n = 7)
1а тип клеток	4,22 ± 2,356*	5,65 ± 1,050*	10,96 ± 2,078	7,85 ± 1,476*	9,97 ± 2,249*
1б тип клеток	53,06 ± 5,183	32,34 ± 2,660*	37,72 ± 1,414*	34,30 ± 2,460*	36,20 ± 3,164*
2-й тип клеток	3,33 ± 1,746*	8,98 ± 1,239*	6,45 ± 0,726	9,35 ± 0,762*	6,10 ± 0,671
3-й тип клеток	12,00 ± 1,310*	14,14 ± 0,745*	14,44 ± 0,539*	17,40 ± 1,389*	11,09 ± 0,785
4-й тип клеток	24,04 ± 5,239	38,89 ± 3,009*	30,64 ± 1,066*	31,09 ± 0,838*	36,63 ± 2,109*

* – результаты статистически достоверны (P<0,05).

Таблица 3
Субпопуляционный состав парафолликулярных клеток щитовидной железы животных группы «D-галактозамин»
по степени и характеру гранулярного насыщения (%)

Тип клеток	Возраст, сутки				
	1 (n = 10)	15 (n = 10)	30 (n = 6)	45 (n = 10)	60 (n = 7)
1а тип клеток	9,55 ± 2,176	6,55 ± 1,030*	8,53 ± 1,739*	8,44 ± 0,821*	7,67 ± 0,854*
1б тип клеток	40,77 ± 7,480	46,06 ± 1,614	35,60 ± 5,011*	42,79 ± 1,832*	47,93 ± 1,381
2-й тип клеток	7,63 ± 2,983	4,89 ± 0,784	12,25 ± 1,597*	9,90 ± 0,924*	2,39 ± 0,364*
3-й тип клеток	7,63 ± 1,643	9,44 ± 0,848	13,03 ± 2,097	8,95 ± 0,279	6,56 ± 0,346*
4-й тип клеток	21,10 ± 4,753	33,06 ± 0,988*	30,58 ± 1,115*	29,87 ± 1,324*	35,47 ± 1,071*

* – результаты статистически достоверны (P<0,05).

следуемый показатель снижается до 6,56 ± 0,346 % к периоду половой зрелости. Количество парафолликулярных клеток 4-го типа значительно увеличивается после рождения до 15-х суток с 21,10 ± 4,753 % до 33,06 ± 0,988 % соответственно. К 30-м суткам количество данных клеток несколько снижается и на всем протяжении периода полового созревания практически не изменяется, но уже к периоду половой зрелости число С-клеток 4-го типа вновь возрастает. Таким образом, у экспериментальных животных подопытной группы «D-галактозамин», так же как и у животных первой подопытной группы наблюдается значительное снижение доли С-клеток 1а и 1б типа и увеличение клеток 3-го (за исключение 60-х суток) и особенно 4 типов, которые, однако, не будут являться доминирующими формами данной популяции ни в один возрастной период. Количество С-клеток 2-го типа до 30-х суток и в период половой зрелости снижено, а на протяжении всего периода полового созревания повышено, по сравнению с контрольными значениями (табл. 3). Полученные данные, так же как и в первой подопытной группе, говорят о переходе популяции С-клеток в фазу активной секреции, причем вновь наблюдается преимущественный выброс гранул с биологически активными веществами в тироцитарном направлении, за исключением конца периода полового созревания.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было выяснено, что у потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением

печени различного генеза наблюдается изменение количества парафолликулярных клеток щитовидной железы и их субпопуляционного состава по степени и характеру гранулярного насыщения. На большинстве сроков исследования отмечается увеличение числа С-клеток у животных обеих подопытных групп, особенно у крысят группы «D-галактозамин». Также выявлено изменение субпопуляционного состава данных клеток у животных обеих подопытных групп в сторону значительного увеличения числа секреторно активных клеточных форм. При этом наибольшие изменения в составе популяции парафолликулярных клеток щитовидной железы наблюдаются у животных группы «E.coli».

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Патогистологическая техника / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1994. – 303 с.
2. Брюхин, Г.В. Влияние хронической интоксикации матери на морфо-функциональные особенности тучных клеток селезенки потомства / Г.В. Брюхин, Е.Н. Пашнина, Н.В. Леонов // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 16.
3. Брюхин, Г.В. Особенности становления фолликулогенеза в яичниках у потомства матерей с хроническим поражением гепатобилиарной системы в условиях эксперимента / Г.В. Брюхин, Е.В. Вторушина // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 23–26.
4. Брюхин, Г.В. Характеристика пролифера-

тивной активности тимоцитов и лимфоцитов периферической крови потомства самок с хроническим экспериментальным поражением печени различной этиологии / Г.В. Брюхин, А.А. Федосов // *Морфология*. – 2006. – № 1. – С. 57–59.

5. Брюхин, Г.В. Влияние хронической экспериментальной патологии печени матери на эндокринную функцию мужских половых желез потомства / Г.В. Брюхин, М.Л. Сизоненко // *Проблемы репродукции*. – 2008. – № 2. – С. 45–47.

6. Венгеровский, А.И. Метаболизм липидов и функциональное состояние печени при интоксикации D-галактозамином у крыс / А.И. Венгеровский, А.С. Сарактиков // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 1988. – № 3. – С. 52–54.

7. Игнатова, Т.М. Хронические заболевания печени беременных / Т.М. Игнатова // *Тер. Архив*. – 2002. – № 10. – С. 55–59.

8. Медведь, В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И. Медведь. – Киев: Авиценна. – 2004. – 168 с.

9. Павлов, А.В. Цитологический анализ популяции парафолликулярных клеток щитовидной железы / А.В. Павлов // *Цитология*. – 1985. – Т. 27, № 11. – С. 1300–1303.

10. Моделирование воспалительного процесса в печени. Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов / Б.А. Саков, А.И. Поляк, В.Е. Рычнев и др. – М., 1967. – Ч. I. – 251 с.

11. Влияние убихинона-10 на развитие D-галактозаминового гепатита у крыс / Н.П. Сугрובה, Р.С. Медведник, Л.В. Ефимова и др. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1992. – № 11. – С. 504–506.

12. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М., 1999. – 818 с.

13. Mieke Joker, A. Immunopathology of Acute Galactosamine Hepatitis in Rats / Mieke Joker, A. and other // *Hepatology*. – 1990. – V. 11, № 4. – P. 622–627.

Поступила в редакцию 22 апреля 2009 г.