

Литература

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М., 1991. - 399 с.
2. Буркин М.М., Теревников В.А. Динамика психопатологических расстройств у больных со стенозирующим поражением сонных артерий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №3. - С. 21-27.
3. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Воронов В.А. Новые аспекты показаний к выполнению каротидной эндартериэктомии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2005. - Т. 4. - С. 34-40.
4. Гусев Е.И., Скворцова В. Ишемия головного мозга. - М., 2001. - 328 с.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. - М., 2006. - 256 с.
6. Gao, Z., Huang, K., Yang, X. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochim. Biophys. Acta.* - 1999. - № 1472. - P. 643-650.
7. Luo Y., Qin Z., Hong Z. et al. Astragaloside IV protect against ischemic brain injury in a murin model of transient focal ischemia // *Neuroscience Letters.* - 2004. - Vol. 363. - P. 218-223.
8. Machha A., Achike F.I., Mohd M. A. et al. Baicalein impairs vascular tone in normal rat aortas: Role of superoxide anions // *European Journal of Pharmacology.* - 2007. - № 565. - P. 144-150.
9. Yoshizaki K., Adachi K., Kataoka S. Chronic cerebral hypoperfusion induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive impairment in adult mice // *Experimental Neurology.* - 2008. - № 210. - P. 585-591.
10. Zhang C, Wang XH, Zhong MF. Mechanisms underlying vasorelaxant action of astragaloside IV in isolated rat aortic rings // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2007. - № 34. - P. 387-92.

Координаты для связи с авторами: Гуляев Сергей Миронович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, тел.: 64-55-90, e-mail: s-gulvaev@inbox.ru; Николаев Сергей Матвеевич – доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН; Тулонов Михаил Юрьевич – аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии; Серебрянская Татьяна Степановна – аспирант лаборатории медико-биологических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН.



УДК 611.813.1-018-056.7:599.323.4-029.9

Б.Я. Рыжавский, О.В. Задворная

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА БЕРЕМЕННЫМ КРЫСАМ НА ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ КОРЫ МОЗГА ИХ ПОТОМСТВА

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8 (4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Исследовались показатели развития коры мозга потомства самок белых крыс, которым на 21 день беременности был введен масляный раствор дегидроэпиандростерона. Установлено, что введение гормона беременным крысам ускорило темпы роста их потомства, привело к увеличению массы мозга, толщины коры передне-теменной и собственно теменной доли (у самцов). Нейроны неокортекса и гиппокампа мозга подопытных крыс имели морфометрические и гистохимические отличия от контроля. В мозге подопытных животных имелось достоверное снижение концентрации РНК в цитоплазме нейронов большинства изученных локализаций. В нейронах слоя V собственно теменной доли мозга самок активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, отражающая интенсивность синтеза нейростероидов, была достоверно выше, чем в контроле.

Ключевые слова: мозг, развитие, дегидроэпиандростерон, морфометрия.

В.Ya. Ryzhavskii, O.V. Zadvornaya

THE INFLUENCE OF INTRODUCTION OF DEHYDROISOANDROSTERONE TO PREGNANT RATS ON INDICATORS OF DEVELOPMENT OF CEREBRAL CORTEX OF THEIR POSTERITY

Far Eastern State Medical University

Summary

Indicators of development of cerebral cortex of posterity of white rats females with 21 day of gestation to whom an oil solution of dehydroisoandrosterone having been introduced were investigated. It is detected that hormone introduction to

pregnant rats has accelerated rates of increase of their posterity, leading to brain mass increase as well as thickness of neocortex of anterior parietal lobe and parietal lobe (in males). Neurons of neocortex and hippocampus of the brain of experimental infant rats had morphometrical and histochemical differences compared to the control. In the brain of experimental animals, there was an authentic depression concentration of RNI in cytoplasm of neurons of the majority of the studied localizations. In neurons of a layer of V in the parietal lobe of the brain of females, activity of 3β -hydroksisteroiddehydrogenase, reflecting intensity of synthesis neurosteroids, was reliably higher, than in the control.

Key words: brain, development, dehydroepiandrosterone, morphometry.

Многочисленные исследования свидетельствуют о влиянии тестостерона и его производных, оказанном в течение пренатального периода онтогенеза, на развитие головного мозга, его морфологические и функциональные характеристики в последующие периоды [2, 3, 5, 12-14]. В то же время, данные о влиянии такого андрогена, как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), на развитие мозга отсутствуют. При этом известно, что его андрогенная активность гораздо ниже, чем у тестостерона, а концентрация в крови значительно превышает концентрацию других стероидных гормонов [10]. ДГЭА обладает многочисленными и разнообразными эффектами [10], к его органам-мишеням относится и головной мозг. Установлено, что введение ДГЭА оказывает влияние на важные характеристики поведения, действуя на рецепторы в клетках мозга [4, 8].

Влияние ДГЭА на пре- и постнатальный органогенез мозга не изучено. В то же время, этот вопрос представляет значительный интерес как для экспериментаторов, так и для клиницистов, который обусловлен следующими фактами. Во-первых, во время беременности его концентрация в крови значительно возрастает, что связывается с синтезом гормона в надпочечниках плода, при этом концентрация гормона отличается значительной вариабельностью [1, 9, 11]. Во-вторых, роль ДГЭА в течение беременности в значительной мере обуславливается тем, что он служит предшественником для синтеза в плаценте эстриола, концентрация которого является важным показателем характера течения гестационного процесса и состояния плода. Содержание эстриола в крови беременных существенно снижается при угрозе прерывания беременности, задержке развития плода, низкой его массе [1, 9, 11]. В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилось изучение особенностей морфологии коры мозга крыс, пренатально подвергнутых воздействию ДГЭА.

Материалы и методы

Исследовалось 40-дневное потомство (препубертатный период онтогенеза крыс) самок белых беспородных крыс (17 животных из 3 пометов), которым на 21 день беременности внутривентриально был введен раствор дегидроэпиандростерона, растворенного в персиковом масле, в дозе 50 мг/кг массы тела. Контролем для опытной группы явилось потомство самок крыс, которым на 21 день беременности вводили в эквивалентном количестве персиковое масло (16 животных из 2 пометов). Животные содержались одновременно в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*.

Забой животных производили декапитацией, на 40 день жизни определяли массу тела, головного мозга. Тотчас после забоя из собственно теменной доли правого полушария изготавливали криостатные срезы

толщиной 40 мкм. На них, для определения интенсивности синтеза нейростероидов, ставили реакцию на 3β -гидроксистероиддегидрогеназу (ГСДГ), как описано [6]. Величину активности ГСДГ определяли при помощи компьютерной цитоспектрофотоморфометрии на аппарате «МЕКОС», по оптической плотности продуктов реакции в цитоплазме клеток, при длине волны 550 нм. Левое полушарие фиксировали в жидкости Карнуа, разрезали в переднетеменной (ПТД) и собственно теменной (СТД) долях, пользуясь схемами [7], после заливки в парафин готовили срезы толщиной 7 мкм. Препараты окрашивали галлоцианином по Эйнарсону на нуклеиновые кислоты. Морфометрический анализ включал в себя измерение толщины коры ПТД и СТД. В 5 стандартных полях зрения слоя II и V ПТД и СТД, а также гиппокампа методом компьютерной морфометрии измерялись площади сечения ядрышек, ядер и цитоплазмы в наиболее «крупном» и «мелком» нейроне. В этих же нейронах определяли концентрацию РНК в цитоплазме. Кроме того, в этих зонах неокортекса определялась численная плотность нейронов, как описано в [5]. Статистическую обработку количественных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Подопытные животные обоего пола в однодневном возрасте не отличались от контрольных по массе тела. Однако в 14-, 21-, 28- и 40-дневном возрасте она у экспериментальных крыс была большей, чем у контрольных, то есть у потомства самок, которым был введен ДГЭА, темпы соматического развития были более высокими (табл. 1). Масса головного мозга у подопытных 40-дневных крысят также превосходила таковую в контроле ($p < 0,05$). Толщина коры ПТД и СТД у подопытных самцов была достоверно большей, чем в контроле, у самок ее межгрупповые различия не были статистически значимыми (тенденция к увеличению). Численная плотность нейронов в слое II и V в ПТД и СТД практически не различалась в сравниваемых группах (табл. 1). Равная численная плотность нейронов, в сочетании с увеличенной у животных обоего пола массой мозга и толщиной неокортекса (у самцов) или не имеющей ее достоверных межгрупповых различий (у самок), может указывать на большее суммарное число нейронов в коре ПТД и СТД в мозге животных подопытной группы.

Изучение морфометрических характеристик нейронов показало гендерные различия их изменений под влиянием ДГЭА. Так, у подопытных самок наблюдалось увеличение размеров как «крупных», так и «мелких» нейронов слоя II в ПТД и СТД. Оно происходило за счет увеличения их ядер и цитоплазмы. В СТД размеры «крупных» и «мелких» нейронов были увеличены и в слое V. В мозге самцов изменения размеров

этих клеток были более ограниченными: наблюдалось увеличение только размеров «мелких» нейронов слоя V ПТД и «крупных» нейронов слоя V СТД. В то же время размеры ядрышек у них были меньше, чем в контроле, в нейронах слоя II и V ПТД, слоя II СТД и гиппокампа (табл. 2).

Концентрация РНК была, как у самцов, так и у самок, снижена в цитоплазме «крупных» и «мелких» нейронов в большинстве изученных зон коры мозга крыс подопытной группы (табл. 2). Подобные отклонения рассматриваются как свидетельство снижения синтетической активности клеток. Можно предположить, что это обусловлено «приближением» мозга этих животных к завершению роста (в связи с его опережающими темпами), тогда как у контрольных он должен продолжаться более длительное время.

Изучение активности ГСДГ, фермента, катализирующего образование прогестерона из прегненолона, выявило ее отклонение от контроля только в нейронах слоя V неокортекса мозга самок – потомства крыс, подвергнутых введению гормона. Она была повышена по сравнению с контрольной на 16,6% (табл. 1), что может рассматриваться как отражение увеличения под влиянием пренатального воздействия ДГЭА интенсивности синтеза нейростероидов в нейронах неокортекса этих животных [6].

Таким образом, введение беременным крысам ДГЭА ускорило темпы роста их потомства. Эти факты согласуются с данными о наличии прямой зависимости между массой тела новорожденных детей и кон-

центрацией эстриола (образующегося из ДГЭА) в крови их матерей при беременности [1, 11]. Нами впервые показано, что инъекция ДГЭА беременным крысам обусловила большую массу мозга у потомства обоего пола и толщину коры ПТД и СТД (статистически достоверно – у самцов), привело к ряду морфометрических и гистохимических отличий нейронов неокортекса и гиппокампа мозга подопытных животных. В частности, введение ДГЭА оказало влияние на параметры, рассматриваемые как важные показатели развития мозга, а также состояния корковых нейронов. Механизмы, приведшие к этим изменениям, могут быть связаны с прямым влиянием введенного ДГЭА и образующегося из него эстриола на клетки мозга, имеющие рецепторы к различным стероидным гормонам. При этом вполне возможными представляются и опосредованные механизмы выявленных эффектов.

По нашему мнению, полученные в работе новые данные могут представлять интерес для нейроморфологов и нейрофизиологов в связи с тем, что выявленные эффекты являются отсроченными, обнаруживаются в мозге, который уже практически сформирован и мало отличается от мозга взрослых животных. То есть имеются основания рассматривать выявленные эффекты введения ДГЭА как программирующие изменения «траектории» развития коры мозга. Изложенные факты могут быть полезными также и для клиницистов (акушеров, педиатров) в связи с высокой вариабельностью концентрации в крови беременных как ДГЭА, так и синтезирующегося из него эстриола.

Таблица 1

Влияние введения ДГЭА беременным крысам на показатели развития головного мозга их потомства

Показатели	Группы животных			
	самки		самцы	
	опыт (n=11)	контроль (n=9)	опыт (n=6)	контроль (n=7)
Масса тела, г 1 день	6,4±0,36	6,1±0,27	6,6±0,23	6,6±0,37
14 дней	24,3±1,18	21,3±0,77	23,6±1,32	22,9±1,17
21 день	38±2*	32±0,9	37,7±2,23	34,5±1,22
28 дней	58±2,7*	50±2,2	64,1±2,55	56,14±3,32
40 дней	107±4,7*	74±4,1	123±5,12*	96±7,01
Масса мозга, мг	1582±25,9*	1509±25,3	1614±23,6*	1552±16,05
Толщина коры, мкм ПТД	1567±29	1540±42	1660±36*	1548±38
СТД	1262±±63	1110±41	1239±31*	1143±38
Число нейронов в поле зрения, ПТД – слой II – слой V	21,5±1,38 13,6±1,45	21,4±0,81 11,5±0,39	20,3±1,04 12,9±0,4	20,5±0,97 12,5±0,85
СТД – слой II – слой V	25±3,1 14,1±1,21	24,3±1,23 13,2±0,63	23,4±1,99 13,9±1,01	23,6±11,6 12,9±0,58
Активность ГСДГ, усл.ед. – нейроны слоя V СТД	0,26±0,023*	0,198±0,021	0,223±0,028	0,235±0,014
– нейроны гиппокампа	0,372±0,023	0,359±0,016	0,404±0,042	0,338±0,032

Примечание. * - указаны достоверные отличия от контроля.

Влияние введения ДГЭА беременным крысам на морфометрические характеристики нейронов коры мозга их 40-дневного потомства

Показатели	Группы животных			
	самки		самцы	
	(опыт, n=11)	(контроль, n=9)	(опыт, n=6)	(контроль, n=7)
Площадь сечения структур нейронов, мкм², ПТД, слой II, ядрышки	4,1±0,33 2,3±0,36	4,4±0,69 2,4±0,42	4,48±0,47 1,5±0,07*	3,9±0,62 2,2±0,34
– ядра	76±4,6 29±2,32	64,5±4,71 25,9±2,56	74,3±6,72 26,3±0,61	65,1±3 29,4±1,72
– цитоплазма	71,3±3,4* 25,5±1,55*	58,3±2,58 20,7±1,54	75,6±8,54 24,4±1,85	65,5±2,87 29,9±1,18
слой V				
– ядрышки	8,2±0,5 2,7±0,24	8,2±0,66 2,8±0,42	8,5±0,66 2,1±0,18*	8,2±0,56 3,6±0,64
– ядра	115,8±4,79 39,7±1,8	119±8,64 34,2±1,56	124,8±10,1 41,5±3,08	124,7±5,57 37,4±1,52
– цитоплазма	177,9±11,4 36,1±2,12	182,4±18,14 31,9±1,59	167±28,9 36,5±3,18	191,8±10,6 32,7±2,15
СТД, слой II				
– ядрышки	4,2±0,27 2,3±0,3	3,6±0,76 2,4±0,46	4,3±0,36 1,4±0,09*	3,8±0,42 2,49±0,32
– ядра	71,86±3,29* 32±2,79	57,9±2,75 25,8±2,2	77,1±6,49* 30,3±1,27	62,6±2,07 28±1,48
– цитоплазма	73±3,43 25,4±2,09	67,5±3,4 22±1,28	72,9±8,81 22,1±1,7	62,1±2,92 24,3±1,39
слой V				
– ядрышки	5,7±0,45 2,4±0,2	6±0,27 2,9±0,58	5,8±0,23 2,1±0,13	6,7±0,63 2,5±0,3
– ядра	99,45±3,56* 40,9±1,95*	90,2±2,33 33,4±2,7	104,4±6,79 38±1,82*	111,2±4,83 32±1,26
– цитоплазма	167,24±9,48* 40,4±1,67*	126,6±5,3 30,8±2,2	153±20 34,2±2,13	146±9,2 29,8±2,12
гиппокамп				
– ядрышки	5,3±0,48 2,1±0,28	4,5±0,86 3±0,52	5,7±0,69 1,6±0,13*	4,3±0,5 2,7±0,5
– ядра	82,8±2,42 35,5±1,91	76,7±3,2 35,3±4,24	81,7±5,8 27,9±2,46*	76,3±1,52 38±3,92
– цитоплазма	63,4±1,56 34,3±2,1	58±2,8 32,1±2,8	75,8±10,7 26,6±1,79	62,4±1,2 27,9±1,9
Концентрация РНК в цитоплазме нейронов, усл. ед., ПТД, слой II	0,273±0,023 0,289±0,034	0,312±0,044 0,339±0,056	0,274±0,021* 0,358±0,015*	0,423±0,037 0,439±0,026
– слой V:	0,276±0,025* 0,345±0,022*	0,382±0,034 0,489±0,021	0,27±0,017* 0,392±0,019*	0,402±0,031 0,441±0,017
СТД				
– слой II	0,276±0,023* 0,327±0,016*	0,417±0,024 0,411±0,029	0,23±0,028* 0,314±0,024*	0,336±0,034 0,402±0,029
– слой V	0,286±0,026* 0,366±0,026	0,361±0,015 0,448±0,07	0,256±0,035* 0,38±0,03	0,358±0,033 0,441±0,017
гиппокамп				
	0,37±0,022* 0,41±0,026	0,547±0,059 0,45±0,049	0,366±0,045* 0,458±0,025	0,526±0,02 0,501±0,02

Примечание. Вверху – показатели «крупных», внизу – «мелких» нейронов.

Литература

- Ерофеев Б.Б., Иосефзон С.А., Ерофеева Л.Г. Сохранение гормонов фетоплацентарного комплекса при угрожающих преждевременных родах // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - № 4. - С. 69-72.
- Задворная О.В., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. Влияние введения сустанона-250 самцам и самкам крыс в препубертатном периоде онтогенеза на показатели их развития и свободнорадикальное окисление в коре головного мозга // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - № 2. - С. 108-111.
- Задворная О.В., Лебедько О.А., Учакина Р.В., Рыжавский Б.Я. Влияние гонадэктомии на морфометрические, биохимические и гистохимические показатели развития коры головного мозга крыс // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - № 4. - С. 111-114.
- Овсюкова М.В., Обут Т.А., Сарыч С.К. Влияние дегидроэпиандростерон-сульфата на тревожное и депрессивное поведение: участие μ -опиоидных рецепторов // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2011. - Т. 97, № 9. - С. 903-913.
- Рыжавский Б.Я., Васильева Е.В., Еременко И.Р. и др. Влияние введения производных тестостерона беременным крысам на головной мозг их потомства (отдаленные последствия) // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2004. - Т.137, №6. - С.710-713.
- Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Гистохимическое выявление 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в

нейронах головного мозга // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2011. - Т. 152, № 9. - С. 347-349.

7. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов (белая крыса) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1962. - Т. 42, № 2. - С. 31-45.

8. Семенова О.Г., Ракицкая В.В., Вершинина Е.А. и др. Избирательное влияние дегидроэпиандростеронсульфата на тревожность, вызванную кортиколиберинном // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2010. - Т. 96, № 10. - С. 907-988.

9. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б. и др. Скрининг беременных на наличие гиперандрогении // Акушерство и гинекология. - 2006. - № 5. - С. 61-63.

10. Титов В.Н. Эндогенная система противостояния окислительному стрессу. Роль дегидроэпиандро-

стерона и олеиновой жирной кислоты // Успехи современной биологии. - 2009. - Т. 129, № 1. - С. 10-26.

11. Шмогель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности. Успехи физиологических наук. - 2004. - Т. 35, № 3. - С. 61-71.

12. Peper J. S., Brouwer R.M., Schnack H.G, et al. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls // Psychoneuroendocrinology. - 2009. - Vol. 3, № 34. - P. 332-342.

13. Perrin J. S. Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor // Neurosci. - 2008. - Vol. 28, № 38. - P. 9519-9524.

14. Tunes L., Feijoo M., Collado J.A. et al. Effect of testosterone on oxidative stress and cell damage induced by 3-nitropropionic acid in striatum of ovariectomized rats // Life Sci. - 2007. - Vol. 80, № 13. - P. 1221-1227.

Координаты для связи с авторами: Рыжовский Борис Яковлевич – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ДВГМУ; Задворная Ольга Викторовна – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ДВГМУ, e-mail: zadvornaya.87@mail.ru, тел.: 8 (4212) 52-05-48.



УДК 591.463.05:616-001.18/19

И.Ю. Саяпина, С.С. Целуйко

ДОЛЕВАЯ СПЕЦИФИКА УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОСТАТЫ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ОСТРОМ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8 (4162) 52-53-56, e-mail: agma@nt.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Изучены долевые особенности ультраструктурной организации простаты интактных крыс и простаты крыс при остром холодном стрессе. Установлено, что долевая специфика характерна только для эпителиального компонента железы. Гландулоциты вентральной и дорсолатеральной долей простаты отличаются по структуре синтетического аппарата, митохондриального компартмента и по типу секреции. Элементы стромы вентральной и дорсолатеральной простаты не имеют принципиальных различий ультраструктурной организации. При остром холодном стрессе вентральную простату характеризует относительная стабильность ультраструктурной организации. В дорсолатеральной простате обнаружены функциональные изменения железистого эпителия и стромального микроокружения, обусловленные развитием общего адаптационного синдрома. Таким образом, для изучения влияния средовых факторов дорсолатеральная простата крыс является наиболее адекватной моделью.

Ключевые слова: простата, вентральная доля, дорсолатеральная доля, железистый эпителий, стромальное микроокружение, ультраструктурная организация, острый холодный стресс.

I.Y. Sayapina, S.S. Tseluyko

LOBE-SPECIFICITY OF THE ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF THE INTACT RAT PROSTATE AND UNDER SHORT-TERM COLD STRESS

The Amur state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

The lobe-specification of the ultra structural features of the intact rats prostate and rats prostate under short-term cold stress was studied by transmission electron microscopy. It was revealed that the lobe-specificity is noted in the epithelial component of the prostate only. The epithelial cells of the ventral and dorsolateral lobes of the prostate differ in structure of rough endoplasmic reticulum, mitochondrial compartment, and the type of secretion. The elements of the stroma of the