

И.В. Бобрышева

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОРТИКОТРОПНЫХ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ АДЕНОГИПОФИЗА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

*Луганский государственный медицинский университет,  
91045, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1, e-mail: inessa\_lug@mail.ru, г. Луганск*

### Резюме

Целью исследования было изучить особенности структурных преобразований кортикотропных эндокриноцитов дистальной части аденогипофиза крыс репродуктивного периода на фоне экспериментальной иммуносупрессии. Введение цитостатического препарата циклофосфамида подопытным животным вызывает активную ответную реакцию кортикотропных эндокриноцитов дистальной части аденогипофиза. На 1-е, 7-е и 15-е сутки после введения цитостатика структурные изменения кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза свидетельствуют о повышении их функциональной активности (увеличение площади клеток и их ядер, снижение ядерно-цитоплазматического отношения, повышение относительной площади ядрышек и митохондрий, секреторных гранул и индекса активности гранул). На 30 сутки наблюдаются деструктивно-дистрофические изменения ядерных и цитоплазматических структур клеток, сопровождающиеся снижением продукции гормонов. Через 60 суток после введения циклофосфамида ультраструктурные характеристики и морфометрические показатели эндокриноцитов практически не отличаются от контрольных данных.

*Ключевые слова:* крысы репродуктивного периода, аденогипофиз, кортикотропные эндокриноциты, циклофосфамид.

I.V. Bobrysheva

### FEATURES OF STRUCTURE OF CORTICOTROPIC ENDOCRINOCYTES OF DISTAL PART OF RAT ADENOHYPHYPHYSIS AT EXPERIMENTAL IMMUNOSUPPRESSION

*SE «Lugansk State Medical University», Lugansk*

### Summary

The aim of research was to study the features of structural reorganization of corticotropic endocrine cells of mature rats' distal adenohypophysis at experimental immunosuppression. The administration of cytostatic drug cyclophosphamide to experimental animals causes an active response of corticotropic endocrine cells of distal adenohypophysis. At 1, 7 and 15 days after administration of cytostatic drug structural changes of corticotropic endocrine cells of adenohypophysis indicates an increase in their functional activity (increase of the area of cells and their nuclei, decreased nuclear-cytoplasmic ratio, increasing the area of nucleoli and mitochondria, secretory granules and granules activity index). In 30 days there are destructive and degenerative changes of nuclear and cytoplasmic structures of the cells, accompanied by a decrease in hormone production. In 60 days after the administration of cyclophosphamide ultrastructural characteristics and morphometric parameters of endocrine cells do not differ from the control data.

*Key words:* mature white rats, anterior pituitary, corticotropic endocrine cells, cyclophosphamide.

Установлено, что гормоны аденогипофиза способны изменять активность метаболизма и функции клеток иммунной системы, оказывать выраженное влияние на течение иммунных реакций [11, 12]. Вместе с тем, изменение активности органов иммунной системы может воздействовать на состояние эндокринных функций [1]. Многочисленными исследованиями доказано, что аденогипофиз чрезвычайно чувствителен к действию различных экзо- и эндогенных факторов [3, 4, 7]. При этом представление о морфологических изменениях аденогипофиза при иммуносупрессивном состоянии организма представляет как теоретический, так и практический интерес в связи со значительным контингентом больных, получающих иммунодепрессанты при лечении ряда заболеваний. Понимание клеточных и тканевых механизмов, лежащих в основе перестройки аденогипофиза при иммунодепрессии, необходимо для возможной коррекции проводимой терапии.

Целью исследования было изучение особенностей структурных преобразований кортикотропных эндокриноцитов дистальной части аденогипофиза крыс репродуктивного периода на фоне экспериментальной иммуносупрессии.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах репродуктивного периода массой 150–170 г. Иммуносупрессивное состояние моделировали путём введения цитостатического препарата циклофосфамида (циклофосфана) в дозе, приводящей к иммунной депрессии (200 мг/кг массы тела животного) однократно внутримышечно [8]. Контролем служили крысы, получавшие 0,9 % раствор натрия хлорида в эквивалентной дозе. Выведение животных из эксперимента осуществляли через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после инъекции препарата путем декапитации под эфирным наркозом [6].

Объектом исследования служил гипофиз. После забора материала и стандартной гистологической проводки срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Маллори, и Гримелиуса (импрегнация нитратом серебра), что давало возможность дифференцировать различные виды эндокриноцитов [2, 5, 9].

Изучение деталей гистологического строения и морфометрические исследования проводили с помощью аппаратно-программного комплекса, включающего микроскоп Olympus CX-41 и цифровой фотоаппарат Olympus SP 500UZ с использованием компьютерной программы «Morpholog» [10]. Кроме общепринятых гистологических методов изучения препаратов проводили морфометрическое исследование кортикотропных эндокриноцитов: определение диаметров, площадей клеток, их ядер, а также площади цитоплазмы с последующим вычислением ядерно-цитоплазматического отношения.

Для ультрамикроскопического исследования кусочки гипофиза фиксировали и заключали в эпон-аралдит. Просмотр и фотографирование срезов проводили на электронном микроскопе ЕМ-125 ПО «Электрон» (Украина). На ультратонких срезах определяли относительную площадь (в %), занимаемую ядрышками эндокриноцитов по отношению к общей площади поперечного сечения ядра; относительную площадь, занимаемую митохондриями и гормонсодержащими гранулами по отношению к общей площади цитоплазмы; определяли относительную площадь, занимаемую активными гранулами (полными, имеющими типичное строение), а также неактивными гранулами (светлыми, лишенными электронноплотной субстанции, а также частично или полностью разрушенными) по отношению к общей площади цитоплазмы; индекс отношения площади активных гормонсодержащих гранул к площади неактивных гранул на фиксированной площади цитоплазмы.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

При исследовании аденогипофиза с помощью световой микроскопии кортикотропные эндокриноциты наиболее часто выявляются в периферических отделах дистальной части, а также вблизи промежуточной части. Размещаются они диффузно, иногда образуют скопления из нескольких клеток, имеющих угловатую форму, содержащих удлинённые, эксцентрично расположенные ядра. Секреторные гранулы находятся вокруг ядра (рис. 1).

На 7-е, 15-е и 30-е сутки после введения циклофосфамида отмечается снижение процентного содержания кортикотропных эндокриноцитов (рис. 2). К 60-м суткам показатель не отличается от контрольного. Отмечается также статистически значимое увеличение средней площади клеток, их ядер, а также увеличение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) на 1-е, 7-е и 15-е сутки после введения препарата. Через 30 суток отмечается снижение указанных показателей, а

к 60 суткам изученные морфометрические параметры приближаются к контрольным (рис. 3).

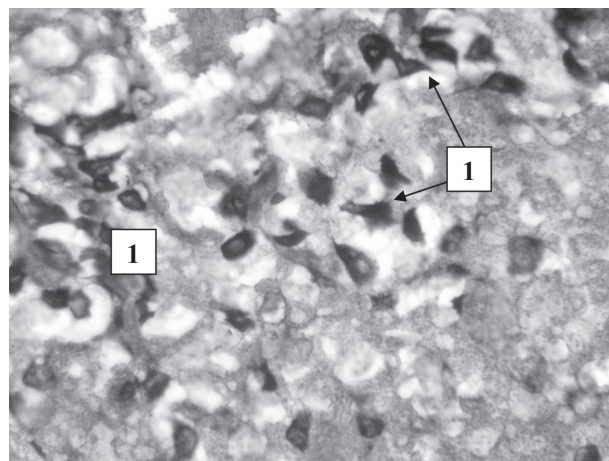


Рис. 1. Дистальная часть аденогипофиза крысы репродуктивного периода через одни сутки после введения циклофосфамида: 1 – кортикотропные эндокриноциты. Окраска: по Гримелиусу. Приближение: Zoom 132. Объектив: Plan CN x60/0,25∞/-/FN22

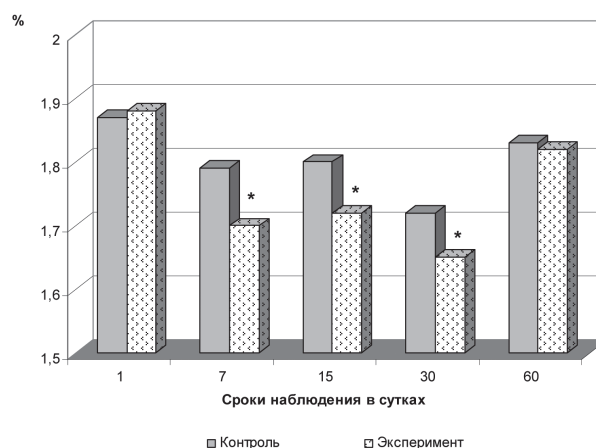


Рис. 2. Динамика процентного содержания кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза крыс репродуктивного периода в контроле и в различные сроки после введения циклофосфамида

Примечание. \* – достоверность различий показателей при  $p \leq 0,05$ .

Электронно-микроскопическое исследование железы на 1-е, 7-е и 15-е сутки наблюдения показало, что в большинстве кортикотропоцитов наблюдаются морфологические признаки повышения функциональной активности. Клетки имеют неправильную форму, содержат ядра, в которых выявляются скопления гетерохроматина, расположенные как примембранно, так и в других участках ядра. Ядрышки одиночные, средней электронной плотности, слегка набухшие, располагаются эксцентрично. В цитоплазме гранулярная эндоплазматическая сеть представлена длинными канальцами, на мембранах которых находится значительное количество рибосом. В хорошо развитом комплексе Гольджи наблюдается образование новых секреторных гранул. Цитоплазма содержит большое количество свободных рибосом и полисом, единичные лизосомы. Митохондрии округлой или удлинённой формы, увеличены в размерах, содержат умеренно просветленный матрикс и редкие кристы, не имеющие видимых изменений.

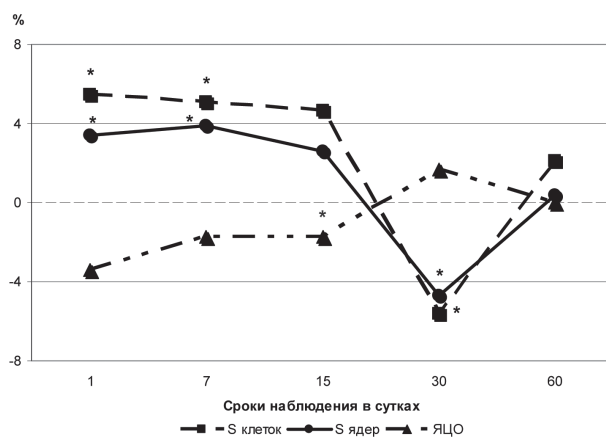


Рис. 3. Динамика средней площади клеток, их ядер и ЯЦО (%) кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза крыс репродуктивного периода после введения циклофосфида

Примечание. \* – достоверность различий показателей при  $p \leq 0,05$ .

На 30-е сутки в большинстве клеток ядра приобретают неправильную форму вследствие значительных инвагинаций кариолеммы. Хроматин в виде небольших скоплений локализуется вблизи внутренней оболочки ядра, в то время, как центральная часть ядра практически его лишена. Встречаются клетки с неравномерно расширенным перинуклеарным пространством и частично разрушенной ядерной оболочкой. В цитоплазме клеток визуализируются объемные цистерны гранулярной эндоплазматической сети с нарушением целостности мембран и резким уменьшением количества фиксированных на их поверхности рибосом. Уменьшается численность свободных рибосом и полисом. Набухшие митохондрии содержат просветленный матрикс и разрушенные кристы.

С помощью проведенного морфометрического исследования в ядрах клеток установлено достоверное увеличение площади, которую занимают ядрышки, на 1-е, 7-е и 15-е сутки. К 30-м и 60-м суткам показатель значительно снижается и практически не отличается от контрольного (рис. 4). Площадь цитоплазмы, которую занимают митохондрии, превышает контрольные значения на 1-е, 7-е, 15-е и 30-е сутки (рис. 4).

Через одни сутки после инъекции препарата показатель площади гормонсодержащих гранул не отличается от данных контрольной группы. На 7-е, 15-е и 30-е сутки его значение статистически значимо ниже контрольных данных. При этом индекс активности секреторных гранул значительно превышает данные группы сравнения на протяжении 1-30 суток наблюдения (рис. 5). На 60-е сутки в кортикотропных эндокриноцитах наблюдаются морфофункциональные изменения, свидетельствующие о выраженных процессах внутриклеточной репаративной регенерации, приводящей к восстановлению их функциональной активности.

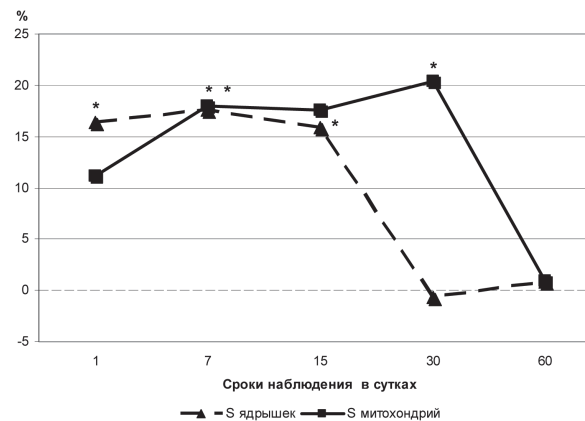


Рис. 4. Динамика относительной площади ядрышек и митохондрий (%) кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза крыс репродуктивного периода после введения циклофосфида

Примечание. \* – достоверность различий показателей при  $p \leq 0,05$ .

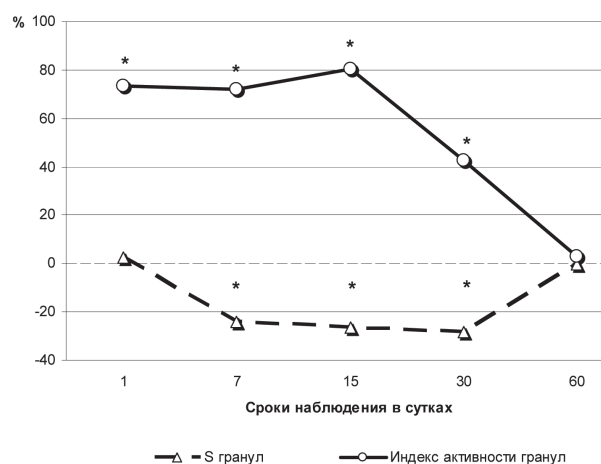


Рис. 5. Динамика площади и индекса активности гормонсодержащих гранул (%) кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза крыс репродуктивного периода после введения циклофосфида

Примечание. \* – достоверность различий показателей при  $p \leq 0,05$ .

Таким образом, введение циклофосфида взрослым крысам вызывает активную ответную реакцию кортикотропных эндокриноцитов дистальной части аденогипофиза. На 1-е, 7-е и 15-е сутки после введения цитостатика структурные изменения кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза свидетельствуют о повышении их функциональной активности (увеличение площади клеток и их ядер, снижение ЯЦО, повышение относительной площади ядрышек и митохондрий, секреторных гранул и индекса активности гранул). На 30-е сутки наблюдаются деструктивно-дистрофические изменения ядерных и цитоплазматических структур эндокринных клеток, сопровождающиеся снижением продукции гормонов. Через 60 суток после введения циклофосфида ультраструктурные характеристики и морфометрические показатели эндокриноцитов практически не отличаются от контрольных данных.

## Литература

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 4-15.
2. Бессалова Е.Ю. Возрастная макро-микроанатомия гипофизов белых крыс // Морфология. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 41-45.

3. Большакова О.В. Морфологические изменения аденогипофиза при интоксикации свинцом // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 28.
4. Волков В.П. Функциональная морфология аденогипофиза и коры надпочечников при антипсихотической терапии // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. – 2014. – № 10 (11). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1646> (дата обращения 12.10.2014).
5. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології: (навчальний посібник). – Житомир: Полісся, 2005. – 288 с.
6. Западнюк В.И., Западнюк И.П., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – Киев: Вища школа, 1983. – 254 с.
7. Кольтюкова Н.В., Самарин М.Ю. Структурные преобразования дистальной части аденогипофиза и надпочечников при многократных физических нагрузках // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 62.
8. Лосева Л.Ф., Доненко Ф.В., Лебединская О.В. Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4-5. – С. 52.
9. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – Л.: Медицина; 1961. – 423 с.
10. Овчаренко В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Morphology» // Патент на винахід № 9604, 2004.
11. Парахонский А.П. Противовоспалительные цитокины в нейроиммунных взаимодействиях // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 117-118. – Режим доступа: <http://www.top-technologies.ru/article/view?id=31261> (дата обращения: 06.05.2016).
12. Тыртышная Г.В., Парахонский А.П. Взаимосвязь нарушений иммунной и эндокринной систем при аутоиммунной патологии // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 2. – С. 80-81.

### Literature

1. Akmaev I.G. Neuroimmunoendocrinology: Origins and Prospects of Development // Advances in Physiological Sciences. – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 4-15.
2. Bessalova Ye.Yu. Age-dependent structure of white rats' hypophysis // Morphology. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 41-45.
3. Bolshakova O.V. Morphological changes of adeno-hypophysis under lead intoxication // Journal of Anatomy and Histopathology. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 28.
4. Volkov V.P. The functional morphology of an adeno-hypophysis and adrenal cortex at the antipsychotic therapy // Universum: Medicine and Pharmacology: electronic scientific journal. – 2014. – №10 (11). – Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1646> (accessed: 12.10.2014).
5. Goral'skii L.P., Khomich V.T., Konons'kii O.I. Histological techniques and morphological methods in normal and pathological conditions: (manual). – Zhitomir: Polissia; 2005. – 288 p.
6. Zapadnyuk V.I., Zapadnyuk I.P., Zakhariya E.A. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment. – Kiev: High School; 1983. – 254 p.
7. Koltiukova N.V., Samarina M.Ju. Structural reorganization of the distal adeno-hypophysis and adrenal glands during the long physical loads // Journal of Anatomy and Histopathology. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 62.
8. Loseva L.F., Donenko F.V., Lebedinskaya O.V. Some features of the pharmacodynamics of cyclophosphamide in experimental animals // Medical Immunology. – 2011. – Vol. 13, № 4-5. – P. 52.
9. Merkulov G.A. Course of patolohistological techniques. – L.: Medicin; 1961. – 423 p.
10. Ovcharenko V.V. Computer software for morphometric studies «Morphology» // Patent for invention № 9604, 2004.
11. Parakhonskii A.P. Anti-inflammatory cytokines in neuroimmune interactions // Modern high technologies. – 2013. – № 1. – P. 117-118. – Available at: <http://www.top-technologies.ru/ru/article/view?id=31261> (accessed: 06.05.2016).
12. Tyrtysnaya G.V., Parakhonskii A.P. Interrelation of disorders of the immune and endocrine systems in autoimmune diseases // Modern high technologies. – 2007. – № 2. – P. 80-81.

**Координаты для связи с авторами:** Бобрышева Инесса Венидиктовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», декан стоматологического факультета, тел. +38-095-99-82-09, e-mail: [inessa\\_lug@mail.ru](mailto:inessa_lug@mail.ru).

