

УДК 616.441-085
EDN: PVXNIA
DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1903294>

Оригинальная статья

СЛУЧАИ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС В НОРМЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Н. Морозов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России,
Белгород, Россия

CASES OF FOLLICULOGENESIS IN THE RAT'S THYROID GLAND IN NORM AND UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

V. N. Morozov

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Для цитирования: Морозов В.Н. Случаи фолликулогенеза в щитовидной железе крыс в норме и эксперименте. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (3): 294–297. EDN: PVXNIA. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1903294>

Аннотация. Цель: выделение и характеристика этапов формирования новых фолликулов, а также подсчет частоты фолликулогенеза (ФГ) в различных участках щитовидной железы в норме и эксперименте. *Материал и методы.* Эксперимент проведен на 36 белых половозрелых крысах, распределенных на три группы: I — контрольную; II — с 60-суточным воздействием бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг; III — с введением Мексидол® в дозе 50 мг/кг на фоне 60-суточного введения бензоата натрия. Этапы ФГ изучали при помощи световой микроскопии. *Результаты.* Формирование нового фолликула начинается с пролиферации тироцитов на участке стенки зрелого фолликула, после чего между клетками формируется полость, в которую они секретируют коллоид. В процессе роста фолликула высота тироцитов уменьшается, а размер его полости и количество коллоида увеличивается. Во II группе на 3-и и 24-е сут. эксперимента признаки ФГ выявлены реже: в центре органа в 1,7 и 1,4 раза, на периферии — в 2 и 1,2 раза по сравнению с I группой, а в III группе чаще в 1,3 и 1,6 раза в центре органа и в 1,3 и 1,3 раза — на периферии по сравнению со II группой. *Заключение.* В процессе ФГ в щитовидной железе в стенке одного из фолликулов развивается очаговая пролиферация тироцитов с дальнейшим формированием полости новообразованного фолликула и его ростом. В норме частота образования новых фолликулов выше в центре органа, чем на периферии, и снижается в обеих зонах в группе крыс с введением бензоата натрия. В группе крыс, где введение бензоата натрия корректировалось введением препарата Мексидол®, количество случаев с формированием молодых фолликулов увеличивалось, однако показатели не достигали контрольных цифр.

Ключевые слова: щитовидная железа, тироциты, фолликул, бензоат натрия, Мексидол®

For citation: Morozov V.N. Cases of folliculogenesis in the rat's thyroid gland in norm and under experimental conditions. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (3): 294–297. EDN: PVXNIA. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1903294> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* identification and characterization of the stages of formation of new follicles, as well as the frequency of folliculogenesis in various parts of the thyroid gland in the norm and in the experiment. *Material and methods.* The experiment was carried out on 36 mature white rats divided into three groups: control (I), 60-day exposure to sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg (II) and administration of mexidol at a dose of 50 mg/kg against the background of 60-day administration sodium benzoate (III). The stages of folliculogenesis were studied using light microscopy followed by a statistical analysis of its frequency. *Results.* The formation of a new follicle begins with the proliferation of thyrocytes on the wall of the mature follicle, after which a cavity is formed between the cells, into which they begin to secrete the colloid. In the process of follicle growth, the height of thyrocytes decreases, and the size of its cavity and the amount of colloid increase. In group II, signs of folliculogenesis were detected in the center of the organ by 1,7 and 1,4 times, and on the periphery — by 2 and 1,2 times less than in group I, and in group III — by 1,3 and 1,6 times more often in the center and 1,3 and 1,3 times in the periphery, compared with group II on the days 3 and 24 of the experiment. *Conclusion.* In the process of folliculogenesis in the thyroid gland, focal proliferation of thyrocytes develops in the wall of one of the follicles with further formation of the cavity of the newly formed follicle and its growth. In norm the frequency of new follicles formation is higher in the centre of the organ than in the periphery and decreases in both zones in the group of rats with sodium benzoate administration. In the group of rats where sodium benzoate administration was corrected by mexidol administration, the number of cases with the formation of young follicles increased, but the indicators did not reach the control figures.

Keywords: thyroid gland, thyrocytes, follicle, sodium benzoate, Mexidol®

Введение. Одно из уникальных свойств живых организмов — способность к восстановлению (регенерации) поврежденных клеток. Регенераторный

потенциал различных клеток варьирует, что связано с разными источниками их развития, строением и функциями [1]. Фолликулярные клетки щитовидной железы, будучи эпителиоцитами, обладают выраженной синтетической, секреторной активностью и чувствительностью к различным экзо- и эндогенным воздействиям. Закономерной реакцией организма

Ответственный автор — Виталий Николаевич Морозов
Corresponding author — Vitaly N. Morozov
Тел.: +7 (952) 4309036
E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

на гибель клеток является восстановление целостности участка ткани путем гипертрофии соседних клеток либо их пролиферации. При этом в литературе не удалось найти информации о морфологических особенностях процесса регенерации тироцитов и этапах формирования новых фолликулов, а также его частоте протекания в различных участках органа.

Цель — выделение и характеристика этапов формирования новых фолликулов, а также подсчет частоты фолликулогенеза в различных участках щитовидной железы в норме и эксперименте.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 36 белых самцах-крысах половозрелого возраста массой 200–210 г, распределенных на три группы: I группа (К) — контрольная, II (БН2) — крысы подвергались 60-суточному воздействию бензоата натрия (Eastman Chemical B.V., Нидерланды) в дозе 1000 мг/кг, а животным III группы (БН2+М) на этом фоне вводили препарат Мексидол® (ООО Медицинский центр «Эплара») из расчета 50 мг/кг. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом на 3-и и 24-е сут. после завершения 60-дневного воздействия бензоата натрия или совместного воздействия бензоата натрия и препарата Мексидол®. Гистологическую обработку ткани щитовидной железы проводили по стандартной методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Осуществлен анализ 10 участков каждого среза щитовидной железы каждого животного, на большом увеличении ($\times 600$) (центр и периферия органа) в контрольной и экспериментальной группах с целью выявления признаков формирования молодых фолликулов из стенки зрелого фолликула. Учитывая то, что на каждом стеклопрепарате находилось 6 срезов органа, то для каждого животного проанализировано 60 областей центра и периферии щитовидной железы. Обработку статистических данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft) и Microsoft Office Excel 2017. Для оценки типа распределения признаков использовали

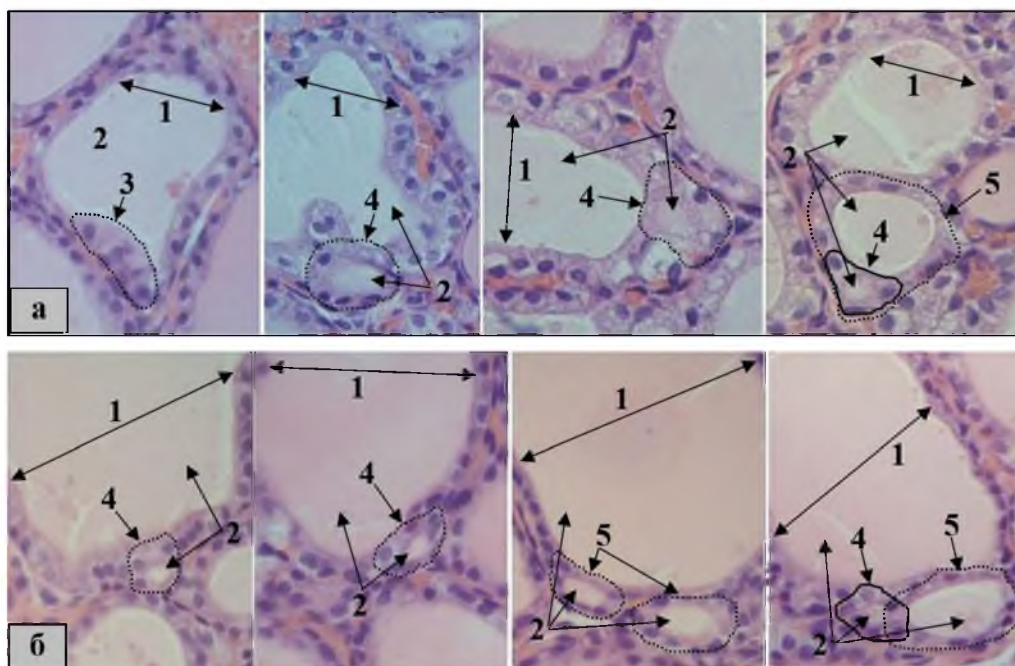
критерий Шапиро — Уилка. Величины представлены в виде $M \pm SE$, где M — выборочное среднее и SE — стандартная ошибка среднего. Для сравнения выборок использовали непараметрические критерии: U -критерий Манна — Уитни для независимых выборок и W -критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, где p — вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений [2].

Результаты. В процессе анализа гистопрепаратов выявлено, что во всех группах на 3-и и 24-е сут. эксперимента в щитовидной железе определялись фолликулы, имеющие особое строение. Так, часть стенки в одних фолликулах была утолщена и содержала несколько слоев тироцитов, а в других — в данном скоплении клеток имелась полость разных размеров, заполненная веществом, аналогичным по интенсивности окраски с коллоидом. Полость была отделена одним слоем тироцитов от основной полости фолликула. Учитывая это, можно предположить, что наблюдался процесс формирования молодого фолликула из участка стенки зрелого фолликула, который морфологически можно подразделить на три этапа.

I. Этап пролиферации (группа кубических или призматических типичной морфологии тироцитов, расположенных в несколько слоев на участке стенки среднего или крупного фолликула).

II. Этап формирования полости (между тироцитами появляется сферической или овальной формы полость, заполненная содержимым аналогичным по интенсивности окраски с коллоидом).

III. Этап роста молодого фолликула (увеличение полости с коллоидом и трансформация тироцитов, ограничивающих ее в низкие кубические или плоские клетки) (рисунок).



Гистологическое строение центральных (а) и периферических (б) участков щитовидной железы крыс группы БН2+М на 24-е сут. наблюдения: 1 — фолликул; 2 — коллоид; 3 — этап пролиферации; 4 — этап формирования полости молодого фолликула; 5 — этап роста молодого фолликула. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 600$

Количество случаев формирования молодых фолликулов в щитовидной железе, $M \pm SE$

Группа, <i>n</i>	Сроки эксперимента, сут.				Статистическая значимость различий	
	3-и		24-е			
	железа				p ₁₋₃	p ₂₋₄
	центр	периферия	центр	периферия		
К (<i>n</i> =10)	7,5±0,6	4,5±0,6	7,8±0,7	4,3±0,3	0,943	0,952
БН2 (<i>n</i> =10)	4,4±0,5 <i>p</i> _{к-2} = 0,003	2,2±0,3 <i>p</i> _{к-2} = 0,014	5,4±0,6 <i>p</i> _{к-2} = 0,047	3,6±0,3 <i>p</i> _{к-2} =0,253	0,423	0,012
БН2+М (<i>n</i> =10)	5,6±0,6 <i>p</i> _{к-3} =0,298	3,6±0,4 <i>p</i> _{к-3} = 0,032	6,8±0,7 <i>p</i> _{к-3} =0,306	4,7±0,5 <i>p</i> _{к-3} =0,173	0,411	0,227

Примечания: p_{K-2} — статистическая значимость различий между группами К и БН2; p_{K-3} — статистическая значимость различий между группами БН2 и БН2+М; p_{1-3} — статистическая значимость различий между показателями 3-х и 24-х сут. в центральной зоне; p_{2-4} — статистическая значимость различий между показателями 3-х и 24-х сут. в периферической зоне.

У животных контрольной группы с 3-х по 24-е сут. количество случаев формирования новых фолликулов возрастало с 7,5 $\pm$ 0,6 по 7,8 $\pm$ 0,7 ($p=0,943$) в центральной части щитовидной железы и уменьшалось в периферической части с 4,5 $\pm$ 0,6 по 4,3 $\pm$ 0,3 ($p=0,952$).

В группе, в которой животные получали бензоат натрия в дозировке 1000 мг/кг массы тела, на 3-и и 24-е сут. эксперимента в центре щитовидной железы признаки фолликулогенеза выявлены в 1,7 и 1,4 раза, а на периферии — в 2 и 1,2 раза реже, по сравнению с контрольной группой.

В группе, крысам которой вводили фармакокорректор — Мексидол® на фоне 60-суточного воздействия бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/массы тела, на 3-и и 24-е сут. эксперимента молодые фолликулы, формирующиеся из стенки зрелого фолликула, выявлялись в 1,3 и 1,6 раза чаще в центре и в 1,3 и 1,3 раза — на периферии по сравнению с группой с изолированным введением бензоата натрия (таблица).

Обсуждение. Имеются данные о том, что наличие нескольких рядов тироцитов возникает в результате их митотического деления, которое напрямую связано с уровнем тиреотропного гормона [3, 4]. Известно, что щитовидная железа способна к регенерации, но при этом данный процесс до конца не ясен [5]. Описанное ранее позволяет предположить, что выявленные пристеночные скопления клеток — результат митоза тироцитов. Появление полости между тироцитами и ее заполнение секретом может свидетельствовать о том, что последний — продукт их деятельности. Следовательно, морфологическое сходство с типичными фолликулами дает право считать данную структуру молодым фолликулом, формирующимся из участка стенки зрелого фолликула. Учитывая, что активность тироцитов на периферии меньше, чем в центре [6], можно объяснить общую тенденцию во всех группах более частого формирования молодых фолликулов в центре органа, чем на периферии. В группе БН2 общая тенденция уменьшения числа случаев формирования молодых фолликулов в разных участках органа связана с механизмом действия бензоата натрия (снижающего уровень тиреотропного гормона и нарушающего структуру ДНК напрямую

и через инициацию оксидативного стресса) [7, 8]. Использование препарата Мексидол® (оказывающего антиоксидантное воздействие) [9] позволяет снизить эффект воздействия бензоата натрия и увеличивает количество случаев появления молодых фолликулов в железе, по сравнению с данными группы БН2 на 3-и и 24-е сут.

Закключение. В процессе фолликулогенеза в щитовидной железе в стенке одного из фолликулов развивается очаговая пролиферация тироцитов с дальнейшим формированием полости новообразованного фолликула и его ростом. В норме частота образования новых фолликулов выше в центре органа, чем на периферии, и снижается в обеих зонах в группе крыс с введением бензоата натрия. В группе крыс, где введение бензоата натрия корректировалось введением препарата Мексидол®, количество случаев с формированием молодых фолликулов увеличивалось, однако показатели не достигали контрольных цифр.

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Список литературы)

1. Esdaille CJ, Washington KS, Laurencin CT. Regenerative engineering: A review of recent advances and future directions. Regen Med. 2021; 16 (5): 495–512. DOI: 10.2217/rme-2021-0016.
2. Glanc S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998; 459 p. (In Russ.) Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998; 459 с.
3. Elkalawy SAM, Abo-Elmour RK, El Deeb DF, et al. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. The Egyptian Journal of Histology. 2013; 36 (1): 92–102. DOI: 10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac
4. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, et al. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: A critical evaluation of *in vitro* models. Endocrine Reviews. 2001; 22 (5): 631–656. DOI: 10.1210/edrv.22.5.0444
5. Ma R, Morshed SA, Latif R, et al. A stem cell surge during thyroid regeneration. Front Endocrinol. 2021; (11): 606269. DOI: 10.3389/fendo.2020.606269
6. Maxmurov AM, Yuldasheva MA, Yuldashev AY. Ultrastructure of cells of folliculi of the thyroid gland in hypo- and hypercalcaemia. Vestnik ekstretnoj mediciny. 2019; 12 (2): 55–60. (In Russ.) Махмуров А.М., Юлдашева М.А., Юлдашев А.Ю. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной

железы при гипо- и гиперкальциемии. Вестник экстренной медицины. 2019; 12 (2): 55–60.

7. Najah A. Effect of sodium benzoate in the level of thyroid stimulating hormone and the level of thyroxin hormone in mature albino male rats. J Kerbala Univ. 2015; (13): 295–9.

8. Walczak-Nowicka LJ, Herbert M. Sodium benzoate — harmfulness and potential use in therapies for disorders related

to the nervous system: A review. Nutrients. 2022; (14): 1497. DOI: 10.3390/nu14071497

9. Schulkin AV. Mexidol: modern aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. Farmateka. 2016; s4: 65–71. (In Russ.) Щулькин А. В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. Фарматека. 2016; s4: 65–71.

Статья поступила в редакцию 10.02.2023; одобрена после рецензирования 14.08.2023; принята к публикации 11.09.2023. The article was submitted 10.02.2023; approved after reviewing 14.08.2023; accepted for publication 11.09.2023.

Информация об авторе:

Виталий Николаевич Морозов — доцент кафедры анатомии и гистологии человека, доцент, кандидат медицинских наук, morozov_v@bsu.edu.ru, ORCID 0000-0002-1169-4285.

Information about the author:

Vitaly N. Morozov — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Associate Professor, PhD, morozov_v@bsu.edu.ru, ORCID 0000-0002-1169-4285.

