

чины более привержены к лечению, чем женщины, поэтому необходимо разработать мероприятия по коррекции психологических особенностей у ВИЧ-инфицированных с целью формирования у таких больных установки на лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е. С., Змушко Е. И. ВИЧ-инфекция. — СПб, 2005. — 186 с.
2. Беляева В. В., Семенович А. В., Ручкина Е. В. и др. // Журн. микробиол. — 2005.
3. Беляева В. В., Ручкина Е. В. // Журн. микробиол. — 2003.
4. Змушко Е. И., Белозеров Е. С, Иоанниди Е. А. Вирусный гепатит. — М., Элиста: «Джангар». — 2002. — 157 с.
5. Покровский В. В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М., 2000.
6. Покровский В. В., Ладная Н. Н. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2001. — № 1.
7. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты А, В, С, D, E, и А-Е в клинической практике. — СПб.: Теза. — 1998. — 306 с.
8. Чернявская О. А., Иоанниди Е. А., Козырев О. А. // Сборник Военно-медицинской академии. — СПб, 2001.
9. Лечение ВИЧ-инфекции. / Под ред. К. Хоффмана, 2005.
10. Report on the Global AIDS Epidemic, UNAIDS. — Geneva, 2007.

УДК 616.44-07:616.45-001.1/08

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

*Т. С. Смирнова, Ю. В. Дегтярь, М. В. Шараевская, М. Ю. Капитонова*

*Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии и кафедра судебной медицины ВолГМУ*

Проанализирована динамика микроструктуры щитовидной железы на разных этапах раннего постнатального онтогенеза в норме и при хроническом стрессе с применением иммуногистохимии и имидж-анализа.

*Ключевые слова:* щитовидная железа, С-клетки, тироциты, хронический стресс, ранний постнатальный онтогенез, иммуногистохимия, тироглобулин, кальцитонин.

## IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE THYROID GLAND IN CHRONIC STRESS

*T. S. Smirnova, Yu. V. Degtyar, M. V. Sharaevskaya, M. Yu. Kapitonova*

Microstructural changes in the thyroid gland of the experimental animals at different stages of the early postnatal ontogenesis under normal conditions and in chronic stress were evaluated using immunohistochemistry and image analysis.

*Key words:* thyroid gland, C-cells, thyrocytes, chronic stress, early postnatal ontogenesis, immunohistochemistry, thyroglobulin, calcitonin.

Биологический смысл объединения двух различных функциональных компартментов (фолликулярного и парафолликулярного) в щитовидной железе млекопитающих, в отличие от низших позвоночных, у которых они функционируют как отдельные органы — источники тиреоидных гормонов (щитовидная железа) и кальцитонина (ультимобранхиальные тельца), на протяжении десятилетий остается предметом пристального изучения, и только исследования последних лет смогли обосновать его важное функциональное значение. Кальцитониноциты как источник многих регуляторных пептидов (соматостатин, катакальцин, гастрин-высвобождающий пептид, гелодермин, грелин, кальцитонин ген-связанный пептид и др.), занимая соседствующее положение с наиболее активными фолликулами в центре долей щитовидной железы вдоль ее продольной оси, способны паракринным механизмом модулировать активность тироцитов, настраивая их на более тонкий контроль регулируемых ими функций, и обеспе-

чивать гомеостаз при энергопотерях, температурных колебаниях и других изменениях среды. Однако многие аспекты этого взаимодействия остаются непонятными и трактуются противоречиво, в частности связь активности С-клеток с уровнем тиротропина в крови, соотношение возрастной динамики популяций тироцитов и кальцитониноцитов, влияние половых стероидов на функциональную пластичность двух наиболее значительных клеточных популяций в щитовидной железе и др. [2, 4, 5, 7].

Известно, что гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система наряду с гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной осью участвует в адаптации организма к стрессу [9, 6]. Стресс-ассоциированные изменения в щитовидной железе описаны в ряде исследований последних лет, сосредоточенных в основном на фолликулярной части железы, в то время как парафолликулярные клетки изучаются главным образом в связи с заболеваниями костной системы или изменением двига-

тельных режимов и нагрузки на скелет. При этом установлено, что кальцитонин способен влиять на многие процессы, связанные с активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси [1, 3, 8, 10, 12]. Однако вопрос о взаимоотношениях фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы при хроническом действии стрессоров в различные периоды онтогенеза до сих пор не нашел отражения в литературе, что затрудняет понимание возрастных особенностей адаптации организма к действию стрессорных агентов.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение возрастной динамики адаптационных изменений и взаимодействия двух различных клеточных популяций щитовидной железы — тироцитов и кальцитониноцитов — в условиях хронического стресса в раннем постнатальном онтогенезе.

Исследование выполнено на 32 препубертатных крысах породы Sprague Dawley в возрасте 21 и 30 дней, среди которых по 8 особей составили экспериментальные группы и группы возрастного контроля. Крысы содержались в стандартных виварных условиях с доступом к воде и пище *ad libitum*. Ежедневно в течение 7 дней по 5 часов в день экспериментальные животные подвергались хроническому действию иммерсионного стресса [11]. По окончании эксперимента животные взвешивались, забивались, у них извлекались щитовидная железа и надпочечники (последние также взвешивались).

Парафиновые срезы щитовидной железы окрашивались гематоксилин-эозином и иммуногистохимически кроличьими противочеловечьими антителами против тироглобулина (A0251, ДАКО, Дания) и кроличьими противочеловечьими антителами против кальцитонина (A0576, ДАКО, Дания) с кросс-реактивностью к тканям крысы. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось АВС-методом в соответствии с рекомендациями производителей химерективов. Цифровое изображение иммуногистохимически окрашенных срезов оценивалось количественно с помощью программы LeicaQWin, данные измерений в которой транспортировались в программу Excel для статистической обработки полученных результатов с вычислением коэффициента Стьюдента для статистики различий и коэффициента Пирсона для корреляционного анализа.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

По окончании эксперимента у животных, подвергнутых хроническому действию жесткого стрессора, каким является водная иммерсия, средняя масса тела была достоверно ниже, чем у особей группы возрастного контроля, а относительная масса надпочечников, напротив, выше, чем в контрольной группе с одинаковым уровнем значимости ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  для животных в исходном возрасте 21 и 30 дней соответственно).

На препаратах щитовидной железы, окрашенных гематоксилин-эозином, при микроскопической оценке

отмечено наличие в основном достаточно мелких фолликулов, выстланных кубическим эпителием. Значительно меньше встречалось фолликулов средних размеров, они как правило были выстланы плоским эпителием. Крупных фолликулов в центральной части доли щитовидной железы отмечено практически не было. Фолликулы равномерно заполнены слабоокисфильным коллоидом, резорбционные вакуоли присутствуют повсеместно в мелких фолликулах и в меньших количествах — в средних. Случивания эпителия в просвет фолликула практически не наблюдалось. Небольшое количество кальцитонин-иммунореактивных клеток было преимущественно в парафолликулярном положении, форма их была звездчатая или треугольная, чаще они соседствовали с мелкими фолликулами, в то время как вблизи средних фолликулов они встречались редко. Поскольку мелкие фолликулы концентрировались в центре доли щитовидной железы, небольшие скопления С-клеток также наблюдались локализованными центрально. Доля их в целом была невелика (рис. 1). При окраске на тироглобулин имело место окрашивание цитоплазмы тироцитов и, в меньшей степени, коллоида. Фолликулярный эпителий мелких фолликулов в целом окрашивался интенсивнее, чем средних (рис. 2).

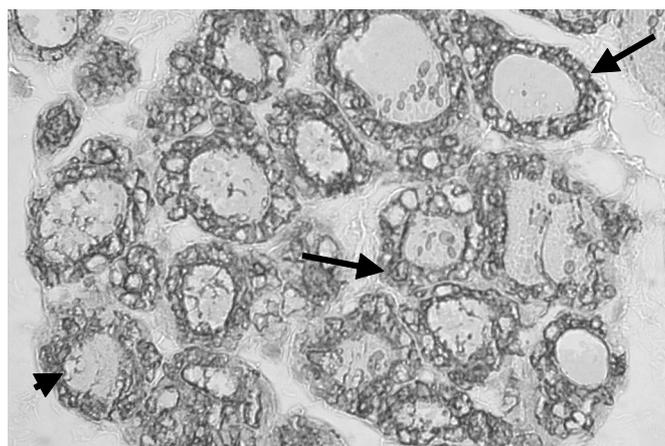


Рис. 1. Щитовидная железа контрольной крысы в возрасте 30 сут. Окраска на тироглобулин, докраска гематоксилином. Большинство фолликулов мелких размеров с кубическим и низкопризматическим ярко окрашенным фолликулярным эпителием (стрелки). В коллоиде немногочисленные резорбционные вакуоли (головка стрелки)

В щитовидной железе экспериментальных животных обеих возрастных групп отмечалось разрастание соединительной ткани стромы, увеличение размера фолликулов, нередко деформированных, уплотнение фолликулярного эпителия, случивание отдельных тироцитов в просвет фолликула. Интенсивность окрашивания фолликулярного эпителия на тироглобулин уменьшалась, снижение доли иммунореактивных клеток становилось заметным на качественном уровне, при этом уровень изменений в обеих возрастных экспериментальных группах представлялся достаточно однородным (рис. 3). При окрашивании на кальцитонин отмече-

но некоторое увеличение размеров и доли С-клеток, однако на качественном уровне оценить эти изменения было достаточно сложно.

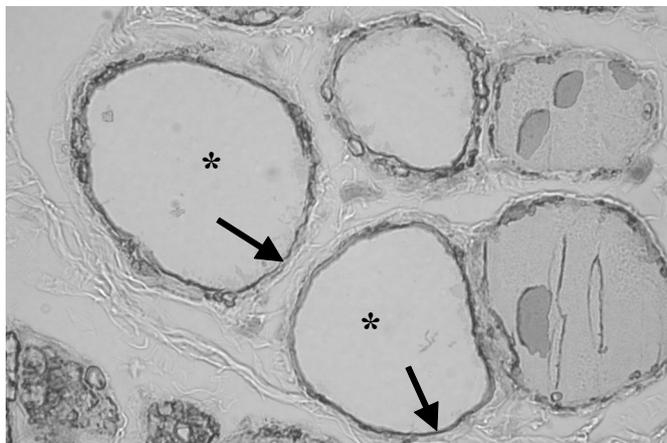


Рис. 2. Щитовидная железа 30-дневной крысы после жесткого хронического стресса. Окраска на тироглобулин, докраска гематоксилином. Большинство фолликулов большого размера (\*), с чрезвычайно плоским эпителием (стрелки) и практически полным отсутствием окрашивания фолликулярного эпителия и коллоида (\*)

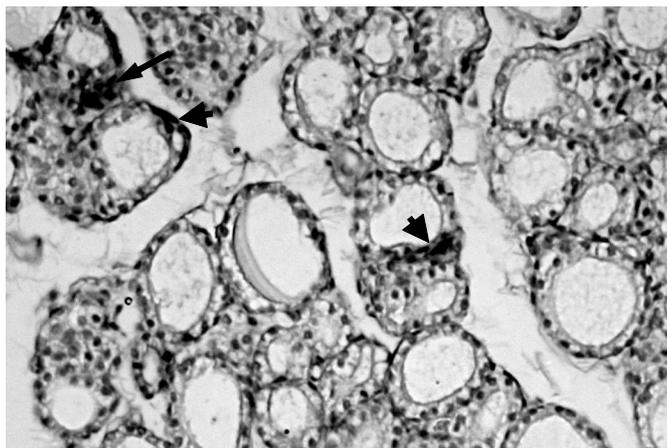


Рис. 3. Щитовидная железа контрольной крысы в возрасте 30 дней. Окраска на кальцитонин, докраска гематоксилином. На фоне преобладающих мелких фолликулов с кубическим и низкопризматическим эпителием встречаются средние фолликулы с кубическим и уплощенным эпителием. Иммунореактивные клетки расположены в интерфолликулярных пространствах (стрелки) и в составе фолликулярного эпителия (головка стрелки). Микрофотография, исходное увеличение  $\times 400$

Имидж-анализ показал различия в удельной площади иммунореактивных клеток при окрашивании на кальцитонин: она возростала в группе животных подсосного возрастного периода с  $(5,83 \pm 0,62) \%$  у контрольных животных до  $(6,97 \pm 0,78) \%$  у экспериментальных особей ( $p > 0,05$ ); и с  $(7,34 \pm 0,48) \%$  до  $(9,96 \pm 0,91) \%$  соответственно у животных инфантного возрастного периода ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя также внимание возрастное увеличение доли иммунореактивных клеток у контрольных животных в описываемых возрастных группах ( $p < 0,05$ ).

Нами был проведен корреляционный анализ морфометрического показателя удельной площади иммунореактивных клеток при окрашивании гистологических препаратов щитовидной железы на кальцитонин и тироглобулин, которое считается адекватным показателем оценки уровня функциональной активности фолликулярного эпителия с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Было установлено, что корреляционная зависимость этих показателей у экспериментальных животных группы подсосного возрастного периода была средней по силе и недостоверной, в то время как у животных инфантного возраста она была сильной и достоверной ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что при хроническом действии «жесткого» стрессора наряду с проявлениями ингибирующего влияния стресса на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, амплитуда которого на уровне ее периферического звена была отчетливо связана с возрастом экспериментального животного, в парафолликулярном компартменте щитовидной железы отмечены изменения активационного характера, подтвержденные иммуногистохимическими и морфометрическими методами. Ранее было продемонстрировано, что изменения активности С-клеток не зависят от прямого влияния уровня циркулирующего тиротропина и тиреоидных гормонов [12]. Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило представления о том, что С-клетки щитовидной железы способны модулировать активность тироцитов в ходе приспособления организма к меняющимся условиям внешней среды с помощью паракринного механизма и продемонстрировало этот феномен применительно к условиям хронического стресса, выявив при этом отчетливые онтогенетические закономерности: начиная с инфантного периода корреляционная зависимость между меняющимися в условиях хронического стресса морфометрическими показателями функциональной активности фолликулярных и парафолликулярных клеток становится достоверной. Способность С-клеток влиять на активность фолликулярного эпителия связывается с их происхождением из нервного гребня, на производные которого влияет внешняя среда, производя устойчивые морфофункциональные изменения в организме, что позволяет щитовидной железе более тонко координировать многие подконтрольные ей функции [7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Логинов В.И. // Авиакосм. эколог. мед. — 2007. — Т. 41, № 5. — С. 31—35.
2. Павлов А. В., Александров Ю. К., Беляков И. Е. и др. // Вестн. хир. им. И. И. Грек. — 2007. — Т. 166, № 2. — С. 58—61.

3. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М., Тарарак Т. Я. и др. // Арх. пат., 2006. — Т.68, № 6. — P. 31—33.
4. Banu K.S., Govindarajulu P., Aruldas M. M. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2001. — Vol. 78, № 4. — P. 329—342.
5. Dadan J., Zbucki R. R. L., Sawicki B., et al. // Folia Morphol. (Warsz). — 2003. — Vol. 62, № 4. — С. 319—321.
6. Gutiérrez-Mariscal M., de Gortari P., López-Rubalcava C., et al. // Psychoneuroendocrinology. — 2008. — Vol. 33., № 2. — P. 198—213.
7. Irmak M. K., Kirici Y. // Med. Hypotheses. — 2004. — Vol. 62, № 3. — P. 425—430.
8. Ojeda M. L., Ambrosiani J., Tavares E., et al. // Neurosci. Lett. — 2006. — Vol. 408, № 1. — P. 40—45.
9. Pacak K., Palkovits M. // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22, № 4. — P. 502—548.
10. Pan Y., Kong L.D., Li Y.C., et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2007. — Vol. 87, № 1. — P. 130—140.
11. Radahmadi M., Shadan F., Karimian S. M. // Pathophysiology. — 2006 Vol. 13, № 1. — P. 51—55.
12. Zbucki R. L., Winnicka M. M., Sawicki B., et al. // Folia Histochem. Cytobiol. — 2007. — Vol. 45, № 2. — P. 115—121.

УДК 616.12-008.331.1- 06-053.9:616.281

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С КОХЛЕО-ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

*Е. А. Ирхина, О. Р. Бакумова*

*Кафедра общей врачебной практики и профессиональных заболеваний, кафедра оториноларингологии ВолГМУ*

Проведено сравнительное исследование влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), β-блокаторов, индапамида на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и скорости распределения пульсовой волны (СРПВ). Впервые проведена комплексная оценка состояния вестибулярного анализатора, показателей аудиграфии после 3 месяцев лечения данными препаратами у лиц пожилого и старческого возраста. Оценена безопасность лечения у больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией.

*Ключевые слова:* кохлео-вестибулярная дисфункция, тугоухость, артериальная гипертензия.

## EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN OLD AND ELDERLY PATIENTS WITH COCHLEO-VESTIBULAR DYSFUNCTION

*E. A. Irhina, O. R. Bakumova*

The comparative investigation of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors, β-blockers, indopamid on the indices of daily arterial pressure monitorin and velocity of the pulse wave distribution was unertaken. For the first time a complex evaluation of vestibular analyzer condition, audiography indices after 3 months of therapy with these medications in elderly patient was performed. Treatment safety was assessed in patients with cochleo-vestibular dysfunction.

*Key words:* cochleo-vestibular dysfunction, hearing impairment, arterial hypertension.

В последние десятилетия интерес к геронтологии значительно возрос. Объясняется это тем, что среди наиболее неотложных проблем, стоящих перед мировым сообществом, выдвинулась проблема постарения населения. Согласно статистическим прогнозам, к 2035 г. каждый четвертый человек будет старше 65 лет [10].

Подробная классификация возрастных периодов у человека была дана В. И. Западнюком в 1971 г. По этой классификации к людям пожилого возраста относятся мужчины 61—74 лет и женщины 56—74 лет; к старческому возрасту — мужчины и женщины 75—90 лет; к долгожителям — люди 90 лет и старше [9].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России в старшей возрастной группе достигает 75—80 % [2, 10, 11]. Поэтому проблема адекватной терапии артериальной гипертензии в старшей возрастной

группе остается весьма актуальной, так как вопрос об индивидуальном подходе к подбору терапии у таких больных полностью не решен [5].

До настоящего времени практически не было опубликовано исследований, направленных на изучение проблем нейросенсорной тугоухости (НСТ) при АГ, и не оценивалась динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), аудиографии при применении гипотензивных препаратов различных классов у лиц старшей возрастной группы.

Отсутствуют данные о степени нивелирования нарушений слуха у пожилых больных при достижении целевого уровня артериального давления (АД) с помощью антигипертензивных препаратов различных групп. В различных сравнительных исследованиях и при их мета-анализе не выявлено больших отличий в эффек-