

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ТА ТИМУСА ЩУРІВ ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ ІНДУКОВАНОЇ ІМУНОСУПРЕСІЇ****В.В. Єрохіна, О.В. Авілова**

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

**Ключові слова:**

прищитоподібна залоза, тимус, щури, ультраструктура, ендокринний паратироцит, імуносупресія, імунокорекція.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 1 (89). С. 39-46.

**DOI:**

10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.6

**E-mail:** sha1936@

rambler.ru, ukraine.

doctor2015@gmail.com

**Мета дослідження** — вивчити особливості електронно-мікроскопічної будови прищитоподібних залоз та тимуса щурів після корекції циклофосфамід-індукованої імуносупресії імунофаном.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 24 щурах-самцях масою тіла  $180 \pm 10$  г. Тваринам експериментальної серії вводили циклофосфамід одноразово внутрішньом'язово у дозуванні 200 мг/кг. Імунокорекція досягалася введенням імунофану один раз на добу по 50 мг/кг на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 9-ту доби. Другу групу склали інтактні щури. Тварин виводили з експерименту на 3-тю та 30-ту добу після завершення введення препаратів. Вивчали ультраструктуру органів щурів контрольної групи та після імуностимуляції.

**Результати.** Виявлено, що на 3-тю добу після корекції індукованої імуносупресії імунофаном для ядер паратироцитів характерна нерівна поверхня за рахунок глибоких інвагінацій ядерних мембран. В окремих клітинах визначається спорадичний пікноз ядер. Чисельність секреторних гранул зменшується, кількість глікогену та ліпідних крапель збільшується. У тимусі спостерігаються характерні ознаки акцидентальної інволюції.

Через 30 діб після введення імунотропних препаратів відзначається збільшення чисельності активних темних паратироцитів. В ядерицях виявлено переважання гранулярного компонента над фібрилярним. У цитоплазмі клітин наявні добре розвинені органели білкового синтезу. У кірковій речовині тимуса спостерігається збільшення кількості плазматичних клітин, відзначається відновлення популяції як лімфоїдних клітин, так і клітин мікрооточення, зокрема макрофагів.

**Висновки.** На 3-тю добу після введення імунотропних препаратів в окремих клітинах прищитоподібних залоз виявляється зменшення чисельності секреторних гранул, пікноз ядер та глибокі інвагінації ядерних мембран. Використання імунокоректора призводить до розвитку органел білкового синтезу та збільшення чисельності секреторних гранул у цитоплазмі клітин на 30-ту добу після введення препаратів. У кірковій речовині тимуса спостерігається активна проліферація клітин. Динаміка змін електронно-мікроскопічної будови прищитоподібних залоз та тимуса щурів свідчить про високу реактивність органів у відповідь на введення імунотропних препаратів.

**Ключевые слова:**

паращитовидная железа, тимус, крысы, ультраструктура, эндокринный паратироцит, иммуносупрессия, иммунокоррекция.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И ТИМУСА КРЫС ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ****В.В. Ерохина, О.В. Авилова**

**Цель исследования** — изучить особенности электронно-микроскопического строения паращитовидных желез и тимуса крыс после коррекции циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии имунофаном.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 24 крысах-самцах массой тела  $180 \pm 10$  г. Животным экспериментальной серии вводили

## Оригінальні дослідження

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 1 (89). С. 39-46.

циклофосфамид однократно внутрим'язно в дозировке 200 мг/кг. Иммунокоррекция достигалась введением иммунофана один раз в сутки по 50 мкг/кг на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-ые сутки. Вторую группу составили интактные крысы. Животных выводили из эксперимента на 3-и и 30-ые сутки после завершения введения препаратов. Изучали ультраструктуру органов у крыс контрольной группы и после иммуностимуляции.

**Результаты.** Установлено, что на 3-и сутки после коррекции индуцированной иммуносупрессии иммунофаном для ядер паратириоцитов характерна неровная поверхность за счет многочисленных инвагинаций ядерных мембран. В отдельных клетках определяется спорадический пикноз ядер. Численность секреторных гранул уменьшается, количество гликогена и липидных капель увеличивается. Для тимуса же характерны признаки акцидентальной инволюции.

Через 30 суток после введения иммуностропных препаратов отмечается увеличение численности активных темных паратириоцитов. В ядрышках выявлено преобладание гранулярного компонента над фибриллярным. В цитоплазме клеток обнаружены хорошо развитые органеллы белкового синтеза. В корковом веществе тимуса наблюдается увеличение количества плазматических клеток, отмечается восстановление популяции как лимфоидных клеток, так и клеток микроокружения, в частности макрофагов.

**Выводы.** На 3-и сутки после введения иммуностропных препаратов в отдельных клетках парацитовидных желез выявляется уменьшение численности секреторных гранул, пикноз ядер и множественные инвагинации ядерных мембран, тогда как строение тимуса сходно с таковым при инволюции органа. Использование иммунокорректора приводит к развитию органелл белкового синтеза и увеличению численности секреторных гранул в цитоплазме клеток парацитовидных желез на 30-ые сутки после введения препаратов. В корковом веществе тимуса наблюдается активная пролиферация клеток. Динамика изменений электронно-микроскопического строения как парацитовидных желез, так и тимуса крыс свидетельствует о высокой степени реактивности органов в ответ на введения иммуностропных препаратов.

**Keywords:** parathyroid gland, thymus, rats, ultrastructure, endocrine parathyrocyte, immunosuppression, immunocorrection.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 1 (89). P. 39-46.

**MORPHOLOGICAL CHANGES OF PARATHYROID GLANDS AND THYMUS OF RATS AFTER CORRECTION OF INDUCED IMMUNOSUPPRESSION**

*V.V. Erokhina, O.V. Aivilova*

**The aim of the research** was to investigate the features of the electron microscopic structure of rats' parathyroid glands and thymus after correction of cyclophosphamide-induced immunosuppression with immunofan.

**Material and methods.** The study was performed on 24 male rats weighing  $180 \pm 10$  g. The animals of the experimental series were injected cyclophosphamide once intramuscularly at a dosage of 200 mg/kg. Immunocorrection was achieved by administering immunofan once a day at 50 mcg/kg for 1, 3, 5, 7, 9 days. The second group consisted of intact rats. The animals were withdrawn from the experiment on 3rd and 30th day after the drugs administration. We studied the ultrastructure of organs in the rats of the control group and after immunostimulation.

**Results.** It was established that on the 3rd day after correction of induced immunosuppression immunofan parathyroid nuclei characterized by uneven surface due to numerous invaginations of nuclear membranes. In separate

*cells sporadic pyknosis of nuclei is determined. The number of secretory granules decreases, the amount of glycogen and lipid droplets increases. In the thymus characteristic signs of an accidental involution occur.*

*After 30 days after the administration of immunotropic drugs, the number of active dark parathyrocytes increased. In the nucleoli, the predominance of the granular component over the fibrillar component is revealed. Well-developed organelles of protein synthesis were found in the cytoplasm of cells. In the cortex of the thymus, an increased number of plasma cells is observed, a recovery of the population of both lymphoid cells and microenvironment cells, in particular macrophages, is noted.*

**Conclusions.** *On the 3rd day after the administration of immunotropic drugs, a decrease in the number of secretory granules, pyknosis of nuclei and multiple invaginations of nuclear membranes are revealed in segregated cells. The use of an immunocorrector leads to the development of organelles of protein synthesis and an increase in the number of secretory granules in the cytoplasm of cells on the 30th day after administration of the drugs. In the cortical zone of the thymus there is an active cells proliferation. The dynamics of changes in the electron microscopic structure of rats' parathyroid glands and thymus indicates a high degree of reactivity of the organs in response to the administration of immunotropic drugs.*

**Вступ.** На сьогоднішній день, у зв'язку зі зростанням поширеності онкопатології серед населення, у клінічній практиці широко використовуються цитостатичні препарати, які порушують процеси росту і механізми поділу злоякісних клітин, тим самим ініціюючи апоптоз. Одним із недоліків даної групи препаратів є відносно невисока вибірковість дії, оскільки до впливу цитостатиків чутливі і нормальні клітини організму, які характеризуються високим мітотичним індексом [1, 2].

Ендокринна система одна з перших реагує на введення імуносупресорів у зв'язку з високою метаболічною активністю, яку проявляють гормонпродукуючі клітини. Тимус, який є центральним органом імунної системи та ендокринною залозою одночасно, являє собою сполучну ланку між двома регуляторними системами. Відомо, що тимус активно реагує на різноманітні екзогенні та ендогенні чинники [3,4,5]. Існують дані щодо впливу цитостатичних препаратів не тільки на пухлинні, але й на нормальні, активно проліферуючі клітини організму, до яких відносяться клітини імунної системи. При цьому, згідно з даними літератури, введення циклофосфану призводить до гострої інволюції тимуса, що виражається у зменшенні розмірів кіркової і мозкової речовин часточок, різкому скороченні маси органа і жировому переродженні тимуса. Це може бути пов'язано з прямою індукцією апоптозу тимоцитів [6] і зменшенням відсотка тимоцитів у S-стадії клітинного циклу [7].

Тому одним із найперспективніших напрямків вирішення проблеми збереження гомеостазу є вивчення імунної системи через вплив імунотропних препаратів. У зв'язку з небажаною імунодепресивною дією виникає необхідність використання препаратів,

які коригують порушення систем, викликаних цитостатиками. У світлі вищесказаного, пошук ефективних коректорів, здатних нівелювати дію цитостатичних препаратів, залишається актуальним питанням сучасної медицини та фармакології. Певні надії покладаються на похідні тимічних гормонів, однак, ефекти комбінації цієї групи препаратів із цитостатиками досліджені недостатньо [8].

Оскільки впровадження імунотропних речовин у медичну практику необхідно проводити з урахуванням результатів комплексних морфологічних досліджень, метою яких є всебічне вивчення регуляторних систем організму, вивчення органів ендокринної та імунної систем при імуносупресії є актуальним науковим напрямком.

Прищитоподібні залози та тимус беруть активну участь у реакції організму на різні екзогенні та ендогенні фактори [3, 9]. Однак при вивченні цих органів більшість вітчизняних і зарубіжних дослідників останнім часом роблять акцент на імуноцитохімічних та імуногістохімічних дослідженнях, при цьому морфологічні аспекти залишаються поза увагою.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості електронно-мікроскопічної будови прищитоподібних залоз та тимуса білих щурів при імуносупресії, яка була викликана введенням високих доз цитостатика циклофосфаміду, з подальшим коригуванням імуномодуючим препаратом імунофаном.

**Матеріал і методи.** Експериментальна частина проводилася на 24 білих безпородних щурах-самцях репродуктивного вікового періоду з початковою масою тіла  $180 \pm 10$  г. Експериментальні щури були розподілені на дві групи. Тваринам першої групи вводили циклофосфамід, який є алкілувальним цитостатич-

## Оригінальні дослідження

ним препаратом групи хлоретиламінів. У високих дозах речовина гальмує ріст і розмноження клітин, пригнічує проліферацію лімфоцитарних клонів. Циклофосфамід вводили одноразово внутрішньом'язово в дозі 200 мг/кг. Імунокорекція досягалася введенням похідного тимічного гормону імунофану один раз на добу по 50 мкг/кг на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-ту доби. Другу групу склали інтактні щури-самці. Тварин виводили з експерименту на 3-тю та 30-ту добу після завершення введення препаратів відповідно до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Ультрамікроскопічне дослідження прищитоподібних залоз та тимуса проводили в лабораторії електронної мікроскопії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки досліджуваних органів об'ємом 1,0 мм<sup>3</sup> занурювали в глутаральдегідний фіксатор за Карновським на 24 год. Потім поміщали в 1% тетраоксид осмію за Палладе на 1 год. Після дегідратації в етанолі та абсолютному ацетоні матеріал заливали сумішшю епоксидних смол (епон-аралдит). Полімеризацію проводили протягом 36 год при 56 С. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон», контрастували в насиченому розчині ураніацетату і цитрату свинцю за Рейнольдсом і переглядали в електронному мікроскопі EM-125.

Досліджуваний матеріал документували у вигляді

негативних і позитивних фотовідбитків. Вивчали ультраструктуру органів у щурів контрольної групи та після корекції індукованої імуносупресії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час електронно-мікроскопічного дослідження виявлено, що паренхіма прищитоподібних залоз щурів контрольної групи представлена кількома типами клітин, які є секреторними glanduloцитами. Переважну більшість клітин складають головні паратироцити, які продукують паратиреоїдний гормон. Залежно від секреторної активності головні клітини поділяють на світлі (неактивні) і темні (активні).

Головні темні паратироцити щільно прилягають один до одного. Між сусідніми клітинами визначаються звивисті інтердигітації. Ядра паратироцитів мають сферичну форму, розташовуються дещо ексцентрично. Ядерця на зрізах трапляються досить рідко і мають невеликі розміри. Основний обсяг цитоплазми зайнятий секреторними гранулами високої електронної щільності. Розміри секреторних гранул варіюють від дрібних округлих до більших овальних. Органели білкового синтезу знаходяться біля ядра. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розвинені добре, розширені та заповнені вмістом середньої електронної щільності. Комплекс Гольджі займає великий перинуклеарний простір і має підковоподібну форму. Він утворений мембранними структурами, які зібрані разом у невеликих зонах, де вони формують диктіосоми. Рибосоми і полісоми рівномірно розподілені по всій цитоплазмі клітин. Мітохондрії нечисленні, мають округлу або подовжену форму. Поблизу комплексу Гольджі трапляються дуже щільні сферичні лізосоми, які оточені чіткою мембраною. Вони відрізняються від

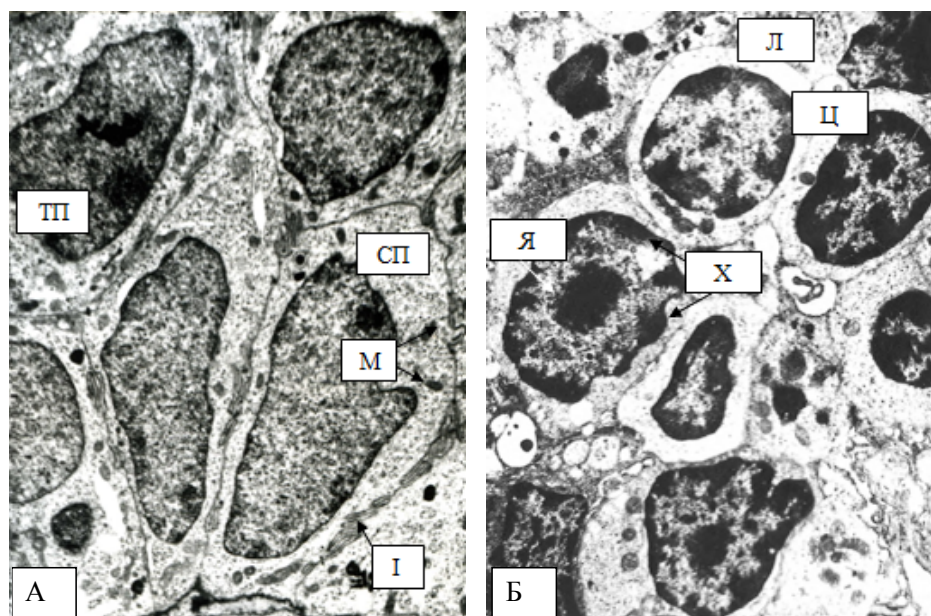


Рис. 1. А) Прищитоподібна залоза інтактного щура репродуктивного вікового періоду: СП - світлий паратироцит, ТП – темний паратироцит, І – інтердигітації, М – мітохондрії. x8000.

Б) Кіркова речовина тимуса інтактного щура репродуктивного вікового періоду: Л – лімфоцит, Я – ядро, Ц – цитоплазма, Х – хроматин. x8000.

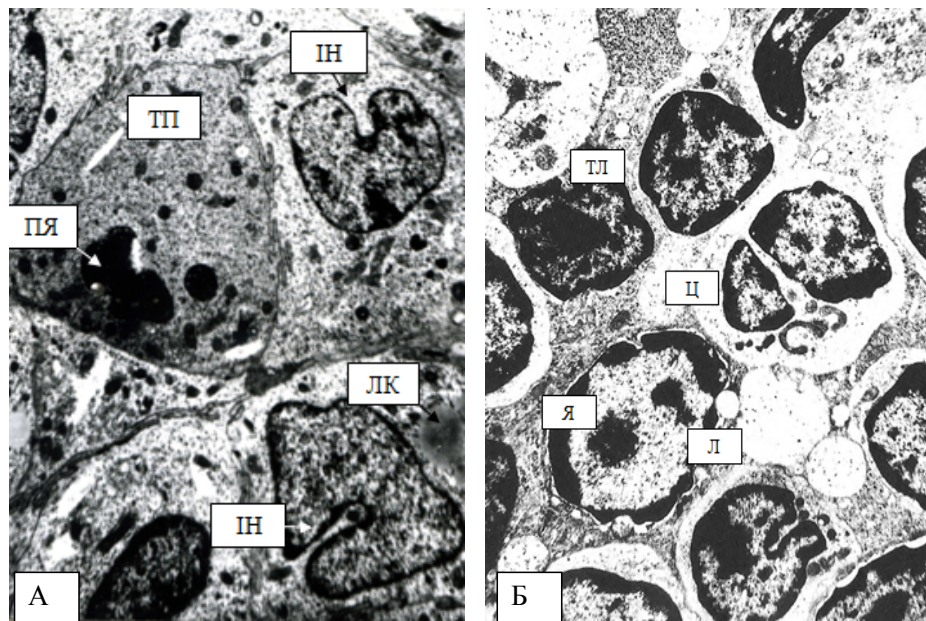


Рис. 2. А) Прищитоподібна залоза щура репродуктивного вікового періоду після введення імунотропних препаратів на 3-тю добу: ТП – світлий паратироцит, ПЯ – піктоничне ядро, ІН – інвагінації, ЛК – ліпідна крапля. x8000.

Б) Кіркова речовина тимуса інтактного щура репродуктивного вікового періоду після введення імунотропних препаратів на 3-тю добу: Л – лімфоцит, ТЛ – темний лімфоцит, Я – ядро, Ц – цитоплазма. x8000.

секреторних гранул більшими розмірами та високою електронною щільністю. Внутрішня структура лізосом однорідна. У цитоплазмі окремих ендокринних паратироцитів інтактних щурів трапляються ліпідні краплі.

Головні світлі ендокриноцити більші за розміром, ніж темні клітини, мають кубоподібну форму. Су-

сідні паратироцити з'єднані щільними контактами і десмосомами. Ядра сферичної форми, також деякі з них мають неглибокі інвагінації. Хроматин у вигляді грудочок розташований по периферії ядра, ядерце виражене добре. Цитоплазма клітин світла, містить велику кількість гранул глікогену і незначну кількість

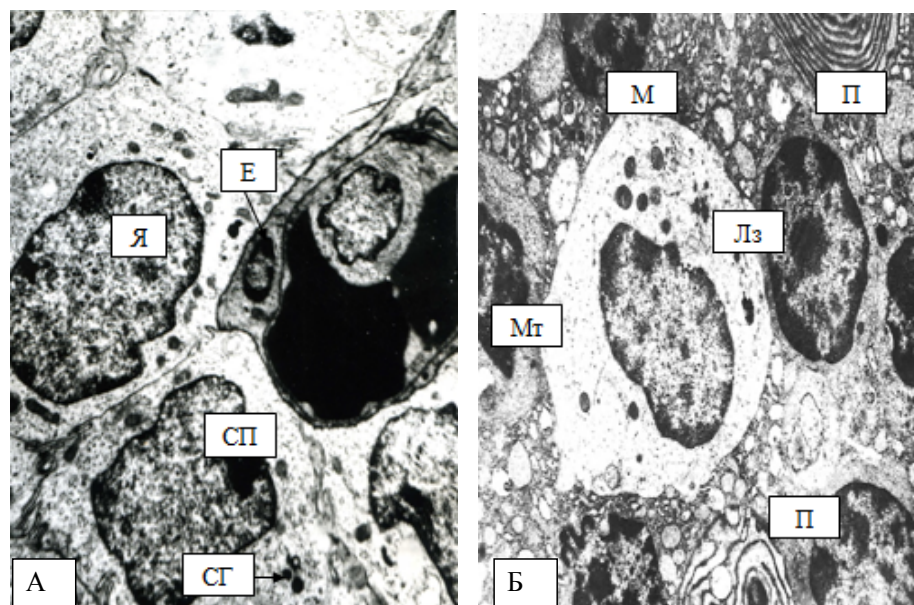


Рис. 3. А) Прищитоподібна залоза щура репродуктивного вікового періоду після введення імунотропних препаратів на 30-ту добу: СП — світлий паратироцит, Я — ядро, Е — ендотеліоцит, СГ — секреторні гранули. x8000.

Б) Кіркова речовина тимуса щура репродуктивного вікового періоду після введення імунотропних препаратів на 30-ту добу: П- плазмоцити, М — макрофаг, Мт — мітохондрії, Лз -лізосоми. x8000.

## Оригінальні дослідження

секреторних гранул. На ультраструктурному рівні паратироцити розташовані компактно, без виражених міжклітинних просторів або каналів між ними (рис. 1 А).

Серед головних клітин виявлені окремі поодинокі оксифільні паратироцити. В окремих ділянках органа оксифільні ендокриноцити залягають невеликими групами по дві-три клітини. За розміром вони більші, ніж головні ендокриноцити. Мембрани оксифільних клітин частіше мають рівний вид і не утворюють складних інтердигітацій, на відміну від головних гландулоцитів. Ядра сферичної форми, їх електронна щільність підвищена. Відмітною особливістю оксифільних клітин є наявність у цитоплазмі численних щільно розташованих мітохондрій. Розмір і форма мітохондрій варіює від дрібних веретеноподібних до більших бобовидних. Гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі розвинені слабко, секреторні гранули поодинокі. Глікоген і ліпідні краплі виявляються майже у всіх клітинах.

У тварин контрольної групи клітинний склад мозкової та кіркової речовин тимуca представлений двома популяціями — тимоцитами та епітеліоретикулоцитами. Лімфоцити мають правильну округлу та дещо видовжену форму, характеризуються високим ядерно-цитоплазматичним індексом. Ядра тимоцитів великі, ексцентрично локалізовані, іноді мають численні інвагінації з характерним розташуванням хроматину, який формує великі грудки як по центру, так і по периферії ядра. Часто у ядрі знаходиться ядерце.

У тонкому шарі цитоплазми тимоцитів виявляються рибосоми та полісоми, добре розвинута гладенька ендоплазматична сітка, елементи якої з'єднуються із цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки та плазмолемою. Лізосоми представлені первинними та вторинними лізосомами та залишковими тільцями. Мітохондріальний матрикс лімфоцитів характеризується високою електронною щільністю. У субкапсулярній зоні розташовується велика частка малодиференційованих клітин — лімфобластів та клітин, які знаходяться у стадії мітозу (рис. 1 Б).

У ході електронно-мікроскопічного дослідження встановлено, що на 3-тю добу після корекції індукованої імуносупресії імунотропом у експериментальних щурів більшість основних паратироцитів має неправильну видовжену форму, чіткі межі та добре виражені міжклітинні контакти. Для ядер клітин характерна нерівна поверхня за рахунок численних інвагінацій ядерних мембран (рис. 2 А). Електронна щільність ядер дещо підвищена. В окремих клітинах виявляється спорадичний пікноз ядер. Чисельність секреторних гранул зменшується, кількість глікогену та ліпідних крапель збільшується.

Будова оксифільних паратироцитів не зазнає суттєвих змін. В їх цитоплазмі знаходяться численні мітохондрії, поодинокі цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, електронно-щільні гранули глікогену

та ліпідні краплі. В окремих клітинах трапляються поодинокі секреторні гранули.

На 3-тю добу дослідження електронно-мікроскопічна картина кіркової речовини тимуca схожа зі змінами структури органа при інволюції, що підтверджує його активну реакцію на застосування імунотропа. Ультраструктура лімфоцитів має типову будову — хроматин у вигляді грудок розташований на периферії ядра, тонка цитоплазма містить рибосоми та полісоми, іноді трапляються поодинокі мітохондрії. Разом з цим, з'являється велика кількість темних лімфоцитів, що являють собою особливий пул клітин. Вони мають менші розміри, нечіткі границі, ядро з підвищеною електронною щільністю та з конденсованим хроматином, вузький обідок цитоплазми з практично нерозрізненими органелами. Ядра лімфоцитів різноманітних розмірів, неправильної форми, інвагіновані, часто розташовані ексцентрично, електроннощільні, містять конденсований хроматин. Іноді трапляються округлі мітохондрії зі зруйнованими кристами. Відзначається велика кількість активних макрофагів, що підтверджуються наявністю в їх цитоплазмі вторинних лізосом та залишкових тілець (рис. 2 Б).

Через 30 днів після введення імунотропних препаратів виявлено збільшення кількості активних темних паратироцитів. У деяких клітинах спостерігається зміна ультраструктури ядерця — переважання зернистого компонента над волокнистим, що може свідчити про активацію рибосомного протеїнового пулу. У цитоплазмі клітин добре виражені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, що надає клітинам «ажурний» вид. У перинуклеарній ділянці розташовані численні лізосоми та підковоподібні диктіосоми комплексу Гольджі. Незважаючи на наявність у цитоплазмі клітин добре розвинених органел синтезу, облямовані мембраною секреторні гранули нечисленні. Це може бути зумовлено тим, що синтезований паратирогормон у значній кількості не накопичується в цитоплазмі клітин, а навпаки, швидко виводиться у перичелюлярний простір (рис. 3 А).

Ендокринні паратироцити контактують з одним або кількома синусоїдними капілярами, причому плазмолема в місці контакту вистелена тонкою базальною мембраною. Періендотеліальний простір капілярів досить широкий і містить, крім двох базальних мембран, колагенові волокна і поодинокі перицити. Ендотелій капілярів сплющений і має численні фенестри. У цитоплазмі ендотеліоцитів трапляються дрібні піноцитозні вакуолі. Будова оксифільних паратироцитів не зазнає суттєвих змін, однак, їх кількість зменшилася.

На 30-ту добу введення імунотропних препаратів характерною особливістю ультрамікроскопічної будови тимуca є наявність великої кількості плазмоцитів, ймовірно, мігруючих у паренхіму органа з периваскулярних просторів. Іноді трапляються еозинофіли та нейтрофіли типової будови. Збільшується кількість макрофагів у полі зору, які мають великі розміри

та округле ядро, численні мітохондрії та лізосоми у цитоплазмі (рис. 3 Б). Відзначено значну кількість лімфоцитів у стадії мітозу.

За даними літератури, у паренхімі прищитоподібної залози розрізняють також паратироцити, які отримали назву «порожніх» (так звані «water clear» cells) через наявність оптично порожньої цитоплазми. У здорових людей ці клітини трапляються надзвичайно рідко, а їх поява асоціюється з гіперфункцією прищитоподібних залоз або з їх аденомою. За даними S. Emura (1990) і J. L. Haynes (1995) у нормі «water clear» cells виявляються в паренхімі прищитоподібних залоз кроликів, хом'яків, опосумів [10, 11]. У даному дослідженні «water clear» cells не були виявлені.

Аналіз даних літератури свідчить про те, що найбільшу здатність синтезувати і секретувати паратгормон мають головні клітини, тоді як оксифільні, що розвиваються з головних при старінні або пригніченні функції прищитоподібних залоз, проявляють незначну гормональну активність. У нашому дослідженні виявлена тенденція до збільшення активності головних паратироцитів після введення імунокоректора [12, 13].

Деякі вчені вважають, що оксифільні ендокриноцити — це деривати головних клітин, оскільки виявляються перехідні форми між цими клітинними типами, які розташовуються найчастіше на периферії органа. Однак це не просто дегенеративні форми головних паратироцитів, як вважалося до недавнього часу. H. Chen et al. (2013) відзначають, що оксифільні клітини можуть синтезувати паратгормон у відповідь на тривалу стимуляцію прищитоподібних залоз, а також продукують аутокринно-паракринні чинники, зокрема паратгормон-зв'язуючий протеїн і кальцитріол [9]. Ймовірно, у генезі цих клітин відіграє роль активація кальцієвих рецепторів головних паратироцитів [14]. У ході нашого дослідження змін секреторної активності оксифільних клітин після введення імунотропних речовин не виявлено.

Ретельний аналіз впливу різноманітних речовин на імунну систему виявив, що тимус — це один із перших лімфоїдних органів, який відображає морфологічні зміни після впливу імунотоксичних агентів. На мікроскопічному рівні більшість тимотоксичних сполук викликають атрофію органа за рахунок виснаження лімфоцитів кори: лімфоцити кортексу тимуса особливо сприятливі до дії хімічних сполук, хоча таргетні клітини токсичності різняться [3, 5, 15]. Так, наприклад, відомо, що циклоспорин, що широко використовується як імуносупресор при трансплантації органів та при лікуванні деяких аутоімунних захворювань, призводить до виснаження інтердигітативних клітин у мозковій речовині [15]. M. Cesta et al. (2014) у своїх наукових працях зазначають, що це явище виникає через порушення процесу негативної селекції тимоцитів, що призводить до прояву аутоімунного феномену при зупинці лікування. Ці дані імуносупресивного ефекту на імунну систему

збігаються з результатами нашого дослідження.

Отже, введення імунофану на фоні попередньої супресії циклофосфамідом позитивно впливає на морфофункціональний стан тимуса. Імунофан є синтетичним похідним тимічного гормону тимопоетину і має здатність активувати проліферацію та диференціювання Т-лімфоцитів завдяки активації продукції різноманітних факторів, які контролюють ріст та розвиток клітин. Вищевикладені дані свідчать, що імунофан можливо використовувати для зниження негативного впливу циклофосфаміду як на лімфоїдну тканину тимуса, так і на прищитоподібні залози.

#### Висновки

1. На 3-тю добу після введення імунотропних препаратів в окремих паратироцитах виявлено зменшення кількості секреторних гранул, пікноз ядер і численні інвагінації ядерних мембран — особливості будови, які є характерними для клітин після введення циклофосфаміду.

2. Динаміка ультраструктурних змін тимуса на 3-тю добу експерименту дозволяє чітко відстежити ознаки акцидентальної інволюції органа, що свідчить про активну відповідь на введення цитостатика.

3. Використання імунофану як коректора циклофосфамід-індукованої імуносупресії призводить до стимулювання синтезу паратгормону головними паратироцитами, про що свідчить розвиток органел синтезу і збільшення кількості секреторних гранул у цитоплазмі клітин на 30-ту добу після введення препаратів.

4. Стимулюючий вплив імунофану на тимус підтверджується наявністю проліфіруючих клітин та диференціюванням Т-лімфоцитів, що дає змогу стверджувати про активну регенерацію клітин.

5. Динаміка змін електронно-мікроскопічної будови прищитоподібних залоз та тимуса щурів свідчить про високий ступінь реактивності органів у відповідь на введення імунотропних препаратів, а також про нерозривний зв'язок імунної та ендокринної систем у регуляції гомеостазу організму.

У перспективі планується висвітлити особливості морфометричних параметрів прищитоподібних залоз та тимуса білих лабораторних щурів при імуносупресії.

#### Список літератури

1. Ricevuto E, Bruera G, Marchetti P. General principles of chemotherapy. European review for medical and pharmacological sciences. 2010; 14: 269–71.
2. Mitchison TJ. The proliferation rate paradox in antimetabolic chemotherapy. Molecular Biology of the Cell. 2012; 23: 1–6.
3. Avilova O, Sheyan D, Marakushin D, Erokhina V, Gargin V. Ultrastructural changes in the organs of the immune system under the influence of xenobiotics. Georgian medical news. 2018 Jun; (6):132–7.
4. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicals: an experimental and clinical approach. 3rd ed. Vol. 1, Principles and methods of immunotoxicology. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2004. 398 p.
5. Elmore SA. Enhanced histopathology evaluation of lym-

## Оригінальні дослідження

- phoid organs; *Methods Mol Biol.* 2018;1803:147–168. doi:10.1007/978-1-4939-8549-4\_10 PubMed PMID: 29882138.
- Mtyauchi A, Hiramane C, Tanaka S, Hojo K. Differential effects of a single dose of cyclophosphamide on T cell subsets of the thymus and spleen in mice: flow cytometry analysis. *J. Tohoku. Exp. Med.* 1990; 2: 147–67
  - Strauss G, Osem W, Debatin K. Introduction of apoptosis and modulation of activation of an effector function in T cells by immunosuppression drugs. *ClinExpImmunol.* 2002; 2: 255–56.
  - López AA, Iarosz BK, Batistac AM, Seoanea JM, Viana RL, Sanjuána MAF. The dose-dense principle in chemotherapy. *Journal of Theoretical Biology.* 2017; 430: 169–76.
  - Chen H, Senda T, Emaru S, Kubo K. An update on the structure of the parathyroid gland. *The Open Anatomy Journal.* 2013; 5: 1–9.
  - Emura S, Shoumura S, Utsumi M, Yamahira T, Chen H, Arakawa M, Isono H. Ultrastructure of a water-clear cell in the golden hamster parathyroid gland. *Journal of Electron Microscopy.* 1990; 39: 72–177.
  - Haynes J. Parathyroid morphology of the brush-tail possum, *Trichosurus vulpecula*. *The Anatomical Record.* 1995; 241: 401–10.
  - Toneto MG, Prill S, Debon LM, Furlan FZ, Steffen N. The history of the parathyroid surgery. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.* 2016; 43 (3): 214–22.
  - Basile C, Lomonte C. The function of the parathyroid oxyphil cells in uremia: still a mystery? *Kidney International.* 2017; 92 (5): 1046–48.
  - Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2017; 6: 39–58.
  - Cesta MF, Malarkey DE, Herber TR, Brix A, Sills RC, editors *Nonneoplastic lesion atlas: a guide for standardizing terminology in toxicologic pathology for rodents* [Internet]. Research Triangle Park: National Toxicology Program; [2014 cited 2018 Apr 28]. Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm>.

**Відомості про авторів:**

Єрохіна Вікторія Валеріївна — к.мед. н., доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна.

Авілова Ольга Володимирівна — асистент кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна.

**Сведения об авторах:**

Ерохина Виктория Валерьевна — к.мед. н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

Авилова Ольга Владимировна — ассистент кафедры анатомии человека Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

**Information about the authors:**

Erokhina Victoria — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Avilova Olga — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

*Надійшла до редакції 23.10.2018*  
*Рецензент — д.мед.н. Цигикало О.В.*  
*© В.В. Єрохіна, О.В. Авілова, 2019*