

УДК 577.344:611.441

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ВОДЫ С ПОНИЖЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ДЕЙТЕРИЯ****Н.В. Яглова, С.С. Обернихин, Е.П. Тимохина, В.А. Митрофанова, В.В. Яглов***НИИ морфологии человека», Москва, Россия*

Организм человека и млекопитающих животных состоит из воды на 70 %. Атомы водорода, входящие в состав воды, в процессе метаболизма участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, реакциях замещения и других катаболических и анаболических процессах. Таким образом, атомы водорода воды интегрируются во все классы органических соединений в организме и участвуют в обеспечении, как структурной функции, так и гомеостатических реакций. Известно, что водород имеет три изотопа: протий, дейтерий и тритий. Биологическая роль двух последних изотопов и их отличия в распределении в организме и участии в реализации основных функций крайне мало исследованы.

Потребляя воду, организм получает и протий и дейтерий. Содержание дейтерия в питьевой воде не нормируется нормативными документами, что обусловлено его различным содержанием в природной воде. Минимальное содержание дейтерия регистрируется в льдах Антарктиды, наиболее высокой в оазисах пустынь. Стандартом считается содержание дейтерия в среднеокеанической воде с глубины 500 м равное 155,76 ppm. Вода с содержанием дейтерия менее 130г/л считается обедненной дейтерием. Потребление воды с пониженным содержанием дейтерия приводит к смещению баланса дейтерия/протия в первую очередь в биологических жидкостях, в тканях этот процесс менее выражен [1]. Однако в научной литературе в последние годы появились работы показывающие изменения процессов пролиферации и апоптоза, активности цикла трикарбоновых кислот при изменении баланса дейтерия/протия [5–7]. Работ, посвященных морфофункциональным изменениям эндокринных желез, являющихся одними из основных регуляторов метаболизма и морфогенеза при понижении содержания дейтерия в питьевой воде, на сегодняшний день нет.

Цель исследования – изучить структурные изменения щитовидной железы мышей при длительном потреблении воды с пониженным содержанием дейтерия.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на самцах мышей линии C57Bl/6, полученных из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (филиал «Столбовая»). Экспериментальную группу составили животные, которые вместо водопроводной воды потребляли воду с пониженным содержанием дейтерия 10ppm. Содержание дейтерия в воде определяли с помощью спектрального жидкостного изотопного анализатора T-LWIA-45-EP («Los Gatos Research», США). Контрольную группу составили животные, потреблявшие дистиллированную воду. Животных выводили из эксперимента через 2, 3 и 4 недели передозировкой золетила.

Уход за животными, содержащимися в виварии, осуществлялся по нормам и правилам обращения с лабораторными животными, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985 г.), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267) и законом «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 10, 4679-ГД от 01.12.1999 г. Эксперимент проведен в соответствии с правилами работы с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977 г.

Доли щитовидной железы фиксировали в растворе Буэна и после автоматизированной гистологической проводки заливали в парафин. Изготавливали срезы, которые после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили гистологическое и морфометрическое исследование препаратов щитовидной железы с помощью световой микроскопии и компьютерной морфометрии с использованием программы «ImageScope» («Leica Microsystems», Германия). Определяли размеры фолликулов, количество фолликулов в 1 мм<sup>2</sup> площади среза железы и высоту фолликулярных тироцитов.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 7.0 («Statsoft Inc.», США). Для описания количественных признаков проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью t-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий, по качественному признаку –  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Через две недели после начала эксперимента у мышей контрольной и опытной групп был выявлен ряд отличий в гистологическом строении щитовидной железы. У мышей контрольной группы щитовидная железа представляла собой парный орган паренхиматозного строения, состоящий из двух долей, снаружи покрытых соединительно-тканной капсулой, от которой отходили тонкие перегородки, делящие паренхиму на дольки. Паренхима была представлена группами фолликулов овальной, реже круглой формы различных по размеру. Наиболее крупные фолликулы встречались в периферических зонах долей. Фолликулы были заполнены плотным коллоидом. Фолликулярный эпителий был, как правило, кубической формы. Ядра имели круглую форму. В большинстве случаев в ядре визуализировалось ядрышко. Цитоплазма характеризовалась умеренной базофилией. В железе активно проходили процессы десквамации эпителия в полость фолликулов. Стромальный компонент был слабо развит. Венозные сосуды имели свободный просвет.

У мышей, потреблявших воду с содержанием дейтерия 10ppm, щитовидная железа имела аналогичное строение. В паренхиме наблюдались изменения, заключающиеся в уменьшении размеров фолликулов. Однако число фолликулов в единице площади не увеличивалось, а наоборот, статистически значимо уменьшалось. Фолликулы, как и в контроле, имели овальную и круглую форму. Более крупные фолликулы также обнаруживались в периферических зонах долей. В центральных зонах долей отмечалось появление резорбционных вакуолей в коллоиде. Эпителий фолликулов имел кубическую форму. Его высота была статистически значимо больше значений контрольной группы. Клетки имели круглые ядра и просветленную цитоплазму. В цитоплазме часто встречались включения коллоидных капель крупного размера. Изменений микроциркуляторного русла не наблюдалось.

Через три недели после начала эксперимента у мышей контрольной группы выраженных морфологических изменений не обнаружено. Отмечалась меньшая выраженность десквамации эпителия в полость фолликулов, а также появление в фолликулах клеток с повышенной базофилией ядер. На периферии долей в клетках встречались уплощенные гиперхромные ядра. Цитоплазма клеток была просветленной или слабо базофильной. Содержание коллоида в фолликулах было понижено. Коллоид имел фестончатые очертания, в нем встречались резорбционные вакуоли.

У мышей, потреблявших воду с содержанием дейтерия 10ppm, гистологическое строение щитовидной железы соответствовало контрольным параметрам. Также отмечалось уменьшение десквамации эпителия. Выявлены отличия в строении фолликулярного эпителия. Высота эпителиоцитов была меньше контрольных значений. Отмечалось усиление базофильных свойств цитоплазмы. Ядра, как и в контрольной группе, имели круглую форму и характеризовались полихромазией. Коллоид в просвете фолликулов был более плотным. Резорбционные вакуоли встречались реже.

Через 4 недели после начала эксперимента паренхима щитовидной железы мышей контрольной группы была представлена овальными и круглыми фолликулами, заполненными коллоидом. Высота фолликулярных эпителиоцитов уменьшилась по сравнению с предыдущим сроком исследования. Ядра клеток имели круглую форму. Цитоплазма клеток была слабо базофильной.

У мышей, потреблявших воду с содержанием дейтерия 10ppm в течение 4 недель, в щитовидной железе отмечены изменения в строении паренхимы. Размеры фолликулов не отличались от таковых в контрольной группе, но их форма была иной. И в центральных, и особенно в периферических зонах долей фолликулы приобрели вытянутую форму, нередко с заостренными краями. Высота фолликулярных тироцитов была меньше, чем у контрольных животных. Наряду с клетками со слабо и умеренно базофильной цитоплазмой в фолликулах встречались клетки с резко оксифильной цитоплазмой. Изменилась также и структура ядер. Часто встречались уплощенной формы

гиперхромные ядра. Коллоид в полости фолликулов был компактным с ровным краем. Резорбционные вакуоли встречались реже.

Таким образом, во всех сроках исследования структура железы была типичной [2]. Процессы обновления фолликулярного эпителия протекали синхронно. Выраженных изменений со стороны микроциркуляторного русла не было выявлено. Но полученные результаты свидетельствуют, что потребление воды с пониженным содержанием дейтерия приводит к изменениям гистофизиологии щитовидной железы мышей. Нами были обнаружены признаки, свидетельствующие об изменении функциональной активности щитовидной железы. Изменения, выявленные через 2 недели, свидетельствуют об усилении процессов резорбции тироглобулина из полости фолликулов. По данным нашего исследования скорость резорбции тироглобулина не только превышала скорость его выделения в полость фолликулов, но и расщепления лизосомами, о чем свидетельствуют признаки неэффективной резорбции [4]. Усиление резорбции – это ТТГ-зависимый процесс, свидетельствующий о необходимости усиления продукции тиреоидных гормонов [3]. Изменения, выявленные через три недели, показывают, что интенсивность резорбтивных процессов была снижена. Через четыре недели появились изменения, указывающие на снижение не только процессов резорбции, но и синтеза тироглобулина. Морфологическая картина, наблюдаемая на данном сроке, свидетельствовала о значительном снижении функциональной активности щитовидной железы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Потребление воды с пониженным содержанием дейтерия вызывает структурные изменения в паренхиме щитовидной железы, свидетельствующие об активации секреторной деятельности, а в дальнейшем ее снижении, что указывает на чувствительность щитовидной железы к изменению баланса изотопов водорода.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта  
№ 20–015–00236 А.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Джимаков С.С., Барышев М.Г., Басов А.А., Тимаков А.А. Влияние воды со сниженным содержанием дейтерия на изотопный состав лиофилизированных тканей и морфофункциональные показатели организма у крыс из разных поколений. *Биофизика*. 2014. Т.59. вып. 4. С. 749–756.
2. Яглова В.В., Яглова Н.В. Основы частной гистологии. М., изд. «КолосС», 2011, 431 с.
3. Яглова Н.В. Нарушения секреторного цикла фолликулярных тироцитов и их коррекция тиреотропным гормоном при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011. Т.152. № 8. С. 215–219.
4. Яглова Н.В. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. Т.68. №.3. С. 24–32.
5. Boros L.G., D'Agostino D.P., Katz H.E., Roth J.P., Meuillet E.J., Somlyai G. Submolecular regulation of cell transformation by deuterium depleting water exchange reactions in the tricarboxylic acid substrate cycle. *Med Hypotheses*. 2016. Vol. 87. P. 69–74.
6. Soleyman-Jahi S., Zendejdel K., Akbarzadeh K., Haddadi M., Amanpour S., Muhammadnejad S. in vitro Assessment of Antineoplastic Effects of Deuterium Depleted Water. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. Vol. 15. P. 2179–2183.
7. Wang H., Zhu B., He Z., Fu H., Dai Z., Huang G., Li B., Qin D., Zhang Y., Tian L., Fang W., Yang H. Deuterium-depleted water (DDW) inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2013. Vol. 67. P.489–496.