

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-55-62

УДК 611.814.32: 616-001.52

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.03.02 – патологическая анатомия

© Коллектив авторов, 2020



Структурно-функциональные изменения пролактиновых эндокриноцитов передней доли гипофиза в процессе репаративного остеогенеза длинных трубчатых костей

В. А. Миханов*, В. С. Полякова, К. Н. Мещеряков, Е. Е. Мхитарян,
Т. Г. Кожанова, Н. Р. Бакаева, О. Ю. Сипайлова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Цель работы – изучение численного состава и динамики структурно-функциональных изменений пролактиновых клеток передней доли гипофиза в ходе репаративной регенерации длинных трубчатых костей.

Материал и методы. Исследование выполнено на 40 крысах линии «Вистар». Животным опытной группы формировали поперечный перелом средней трети диафиза большеберцовой кости. Использовали методы световой микроскопии, иммуногистохимии и морфометрии клеток области перелома и дистальной части аденогипофиза на 1-е, 3-и, 7-, 14-, 21-, 28-, 44- и 61-е сутки.

Результаты. Результаты нашего исследования показали, что у крыс-самцов в контрольной группе процентное содержание пролактиновых клеток в аденогипофизе составляет $7.26 \pm 0.51\%$. В ходе заживления перелома длинной трубчатой кости крыс существуют 2 этапа стрессорной активации компенсаторно-приспособительных потенций кластера пролактиновых эндокриноцитов аденогипофиза с соответствующими изменениями в их структурах: в 1–3-е сутки (воздействие на организм перелома кости с развитием посттравматического острого воспаления) и на 14–21-е сутки (пик литической активности хондрокластов с массивным хондроллизом хрящевой мозоли).

Заключение. Таким образом, подтверждается значение пролактина, как медиатора стресса и необходимость его участия в регуляции стрессорной перестройки обмена веществ. Вместе с тем становится понятно, что при выраженном остром стрессорном воздействии, который в нашей работе представлен открытым переломом, даже начало стрессорного ответа может проявиться дисадаптацией лакотропной активности аденогипофиза, которая сопровождается ранним «истощением» своих структурно-функциональных резервов и срывом компенсаторно-приспособительных потенций уже в 1-е сутки.

Ключевые слова: остеорепа́рация, пролактиновые клетки, аденогипофиз.

Structural and Functional Changes in Prolactin Endocrinocytes of the Anterior Pituitary Gland in the Process of Reparative Osteogenesis of Long Tubular Bones

© V.A. Mikhaylov, V.S. Polyakova, K.N. Meshcheryakov, E.E. Mkhitaryan, T.G. Kozhanova, N.R. Bakaeva, O.Yu. Sipailova, 2020

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The aim of the study is to investigate the numerical composition and dynamics of structural and functional changes in prolactin cells of the anterior pituitary gland during reparative regeneration of long tubular bones.

Material and methods. The study included 40 Wistar rats. A transverse fracture of the middle third of the tibial shaft was simulated in the animals of the experimental group. Cells of the fracture area and the distal part of the adenohypophysis were studied using methods of light microscopy, immunohistochemistry and morphometry on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th, 44th and 61st days.

Results. The study results demonstrated that in male rats of the control group, the percentage of prolactin cells in the adenohypophysis was $7.26 \pm 0.51\%$. During the fracture healing of the long tubular bone in rats, there were 2 stages of stress activation of the compensatory-adaptive potencies of the prolactin endocrinocyte adenohypophysis cluster with related changes in their structures: on the 1st–3rd days (the bone fracture effect on the body with the development of post-traumatic acute inflammation) and on the 14th–21st days (peak of chondroclast lytic activity with massive chondrolysis of cartilaginous callus).

Conclusion. Thus, the importance of prolactin as a stress mediator and the need for its participation in the regulation of stress metabolic changes are evidenced. At the same time, it becomes clear that with a pronounced acute stress effect; in this study it is represented by an open fracture, even the onset of a stress response can be manifested by a maladjustment of the lactotropic activity of the adenohypophysis, which is accompanied by an early "depletion" of its structural and functional reserves and a breakdown of compensatory-adaptive potencies right on the 1st day.

Key words: osteoreparation, prolactin cells, adenohypophysis.

***Автор для переписки:**

Миханов Василий Александрович
Оренбургский государственный медицинский университет,
ул. Советская, 6, Оренбург, 460000,
Российская Федерация

***Corresponding author:**

Vasilii Mikhhanov
Orenburg State Medical University, ul. Sovetskaya, 6,
Orenburg, 460000, Russian Federation
E-mail: vmikhanov@gmail.com

Введение

Проблема изучения возможностей репаративной регенерации тканей и органов была и остается актуальной на сегодняшний день, несмотря на то, что ей посвящены многочисленные исследования [2, 10, 15]. Воспалительно-репаративная реакция играет ведущую роль в восстановлении тканевого гомеостаза при заживлении ран [18, 19]. Известно, что гормоны гипоталамо-гипофизарного комплекса участвуют в регуляции всех уровней гомеостаза организма, в том числе и в формировании защитно-приспособительных реакций при повреждении [20, 22, 26]. В последние десятилетия активно и всесторонне изучают гормон гипофиза пролактин, у которого, по данным разных авторов, выделяют до 300 биологических эффектов: он принимает участие в регуляции большинства обменных процессов в организме, функции иммунной системы, деятельности других жизненно важных органов и систем [8, 12, 16, 21, 23, 25]. В ряде экспериментальных работ представлены результаты, указывающие на возможные воздействия этим гормоном на репаративные процессы [5]. Так же имеются сведения о способности пролактина стимулировать ангиогенез [11]. При этом в литературе отсутствуют сведения о структурно-функциональных изменениях пролактиновых клеток (ПК) передней доли гипофиза, возникающих на фоне посттравматической регенерации. Кроме того, на данный момент имеются крайне противоречивые сведения о численности ПК в аденогипофизе (АГ) не лактирующих животных от полного их отсутствия до 20% и более [7, 20, 21]. Поэтому, в настоящее время, существует объективная необходимость в получении дополнительных сведений о численном составе ПК, а также в комплексном анализе сопряженно развертывающихся реакций в регенерирующих тканях и АГ, что могло бы помочь в раскрытии механизмов регуляции репаративной регенерации. Также результат нашего исследования поможет в реализации обоснования дальнейшего использования пролактина, как биокорректора репаративного морфогенеза тканей и органов.

Цель работы – изучение численного состава и динамики структурно-функциональных изменений ПК передней доли гипофиза в ходе репаративной регенерации длинных трубчатых костей.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служили диафизы большеберцовых костей с местом перелома и гипофизы 40 крыс-самцов линии «Вистар» массой 180.0 ± 10.0 г, полученных из вивария лабораторных животных Оренбургского государственного медицинского университета, где они находились без ограничения доступа к воде и пище. При работе с экспериментальными животными учитывались требования Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), а также было получено положительное решение локального этического комитета при Оренбургском государственном медицинском университете (протокол № 82 от 20.06.2013 г). Животным опытной группы под ингаляционным эфирным наркозом в асептических условиях после разреза кожи и мягких тканей левой голени костными кусачками формировали поперечный перелом средней трети диафиза большеберцовой кости с последующим ушиванием кожной раны одноузловым швом. Естественную иммобилизацию проводили посредством сохранившей целостность малоберцовой кости. Контролем служили интактные крысы. Животных выводили из опыта на 1-е, 3-и, 7-, 14-, 21-, 28-, 44- и 61-е сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Материал для исследования (зона перелома кости, гипоталамус и гипофиз) фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5.0 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для иммуногистохимического выявления белка Ki-67, пролактина, и тиреотропного гормона применялись антитела и реактивы для визуализации производства BioGenex (США). Проводилась морфометрическая оценка результатов исследования. Морфометрический анализ осуществляли в условных полях зрения (п.з.) – цифровых микрофотографиях, полученных с использованием микроскопа МИКМЕД-6 (Россия), фотокамеры ScopeTec DCM-510 (Италия) и программы «JMicroVision 1.2.7» (Швейцария) при исследовании 20 п.з. гистологических срезов под общим увеличением $\times 900$. Для морфометрической оценки состояния АГ определяли процентное соотношение разных типов аденоцитов, среднюю площадь их цитоплазмы и ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), среднюю клеточную плотность (СКП), а также индекс пролиферации (ИП). СКП рассчитывали, как среднее число всех аденоцитов в 100 мкм² анализируемой цифровой микрофотографии гистологического среза, при этом проводили подсчет клеток на всей площади цифровой микрофотографии (71200 мкм²) не менее, чем

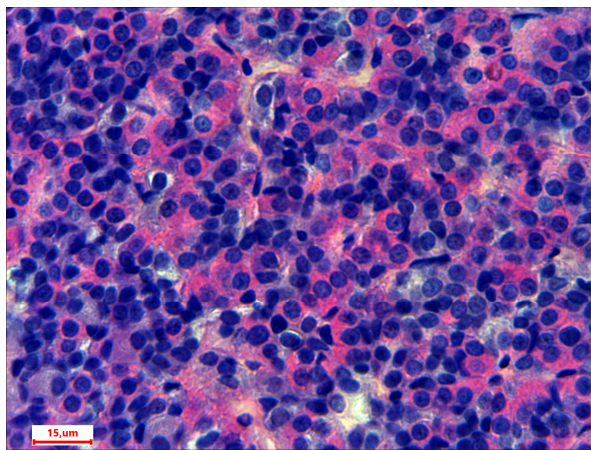


Рис. 1. Аденогипофиз крысы (дистальная часть), контроль. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 300. Масштабный отрезок – 15 мкм.

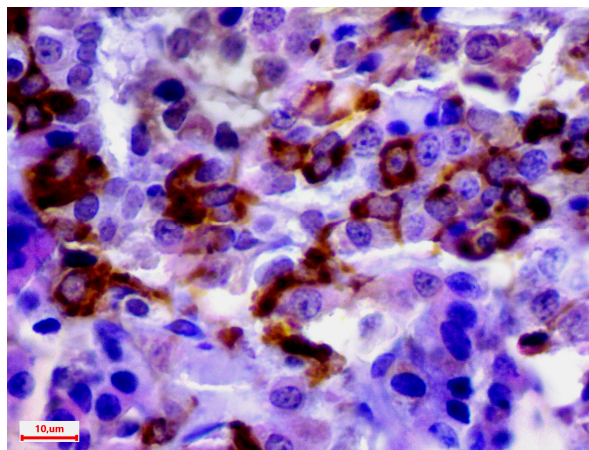


Рис. 2. Аденогипофиз крысы (дистальная часть), контроль. Определение экспрессии пролактина (коричневого цвета). Иммуногистохимическая реакция с антителами к пролактину. Ув. 600. Масштабный отрезок – 10 мкм.

в 5 микрофотографиях одного гистологического среза с последующим расчетом СКП по формуле: $СКП = (A/712) \times 100$, где A – общее число аденоцитов в цифровой микрофотографии гистологического среза АГ. ИП вычисляли согласно формуле: $ИП = (n^+/N) \times 100\%$, где n^+ – количество ядер с иммуногистохимически идентифицированной экспрессией белка Ki-67, N – общее количество ядер в исследованной совокупности. С целью уточнения уровня функциональной активности исследуемых структур был использован интегральный показатель: индекс функциональной активности (ИФА) [3]. ИФА определяли по формуле: $(\%Кл. \times СПЯ)/20$, где «%Кл.» означает процентное содержание пролактиновых эндокриноцитов в АГ, а «СПЯ» – средняя площадь ядра этих клеток. То есть, чем больше аденоцитов какого-либо типа и больше их СПЯ, тем выше ИФА этого типа клеток АГ. Следует заметить, что в связи с использованием в качестве критерия размера клеточных ядер их средней площади, а не диаметра или объема, абсолютные количественные величины ИФА отличаются от данных литературы, где фигурирует указанный показатель при характеристике функционального состояния АГ в различных патологических условиях. Однако это не сказывается на соотношениях величин ИФА в изученных группах. Поэтому предложенный и использованный вариант расчета ИФА объективно отражает уровень функционирования той или иной популяции аденоцитов и его динамику. При проведении статистической обработки результатов использовали программу «Statistica 10.0» (Stat Soft Inc., США), в которой с помощью критерия Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's W-test) проводили анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Поскольку распределение признаков в группах являлось нормальным, статистическую зна-

чимость различий между группами рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены как средние и среднеквадратические отклонения ($M \pm \sigma$). Значимыми считали различия между средними показателями при $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования нами проводилось сравнительное изучение дистальной части АГ опытных и интактных крыс. В гистологических микропрепаратах АГ крыс, как и других млекопитающих, представлен соединительнотканной стромой, железистыми клетками и системой кровеносных сосудов. Паренхиматозные клетки – аденоциты располагались в АГ компактно в виде тяжей, которые плотно прилежали друг к другу (рис. 1).

В узких промежутках между тяжами эндокриноцитов светооптически выявлялись прослойки рыхлой соединительной ткани, содержащие много синусоидных капилляров. Эндокриноциты по форме, размерам и характеру цитоплазмы подразделяются на несколько типов: хромофобные, ацидофильные и базофильные. Один из видов ацидофильных эндокриноцитов – ПК – выявлялся на препаратах вблизи кровеносных капилляров, хаотично без определенного порядка и локализации, как правило, в виде одиночных клеток, крайне редко группами из двух и более эндокриноцитов (рис. 2). ПК контактировали со всеми типами аденоцитов и отличались от второго типа ацидофильных клеток – соматотропных клеток более крупными размерами (91.1 ± 4.7 и 62.73 ± 3.32 мкм² соответственно), имели неправильную форму. Ядро ПК крупное, округлое, с равномерно распределенным хроматином и расположено в клетке несколько эксцентрично. В активных клетках ядро может быть лопастным и содержать несколько крупных ядрышек.

Таблица 1

Морфофункциональная характеристика пролактиновых эндокриноцитов аденогипофиза крыс на разных сроках остеорепаляции

Срок остеорепаляции	%Кл. (%)	S _m (мкм ²)	ЯЦО	ИФА
Контроль, n=5	7.26±0.51	91.1±4.7	0.435±0.02	10.03±0.61
1-е сутки	4.33±0.44***	124.21±6.86***	0.38±0.02*	7.41±0.41**
3-и сутки	3.98±0.37***	132.92±7.16***	0.48±0.03*	8.42±0.56*
7-е сутки	6.31±0.42*	111.1±5.23**	0.551±0.04**	14.10±0.81***
14-е сутки	5.94±0.38*	117.72±4.75**	0.472±0.03	11.22±0.58*
21-е сутки	5.96±0.34*	126.19±6.29***	0.58±0.05**	13.96±0.72***
28-е сутки	6.21±0.44*	107.73±3.87*	0.497±0.05	11.11±0.41
44-е сутки	6.53±0.42	101.23±4.14*	0.482±0.04	10.75±0.41
61-е сутки	7.12±0.48	92.37±3.51	0.479±0.03	10.73±0.41

Примечание: %Кл. – процентное содержание пролактиновых эндокриноцитов в аденогипофизе, S_m – средняя площадь аденоцитов (мкм²), ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение аденоцитов, ИФА – индекс функциональной активности аденоцитов. Данные представлены как М±о для каждой группы животных; * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 (в сравнении контролем).

Таблица 2

Индекс пролиферации (ИП) и средняя клеточная плотность (СКП) эндокринных клеток аденогипофиза крыс на разных сроках остеорепаляции

Срок остеорепаляции	ИП (%)	СКП
Контроль, n=5	2.25±0.11	143±10
1-е сутки	4.00±0.27***	114±9*
3-е сутки	6.2±0.33***	107±10*
7-е сутки	2.47±0.14	148±8
14-е сутки	3.01±0.18**	129±9
21-е сутки	3.1±0.16**	114±10*
28-е сутки	2.53±0.07*	135±13
44-е сутки	2.14±0.08	141±11
61-е сутки	2.3±0.09	151±11

Примечание: данные представлены как М±о для каждой группы животных; * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 (в сравнении контролем).

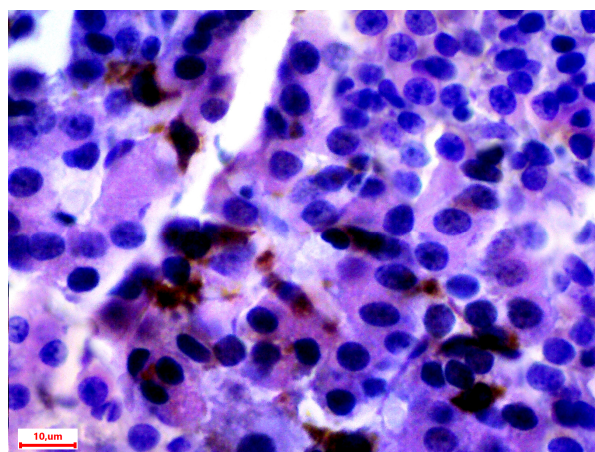


Рис. 3. Аденогипофиз крысы (дистальная часть), 3-и сутки после перелома. Определение экспрессии пролактина (коричневого цвета). Иммуногистохимическая реакция с антителами к пролактину. Ув. 600. Масштабный отрезок – 10 мкм.

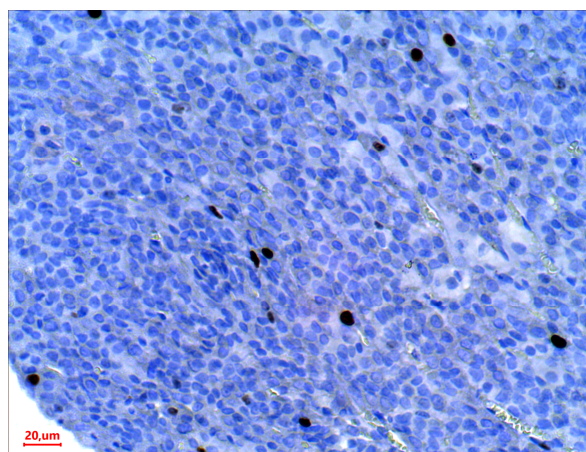


Рис. 4. Аденогипофиз крысы (дистальная часть), контроль. Определение экспрессии белка Ki-67 (коричневого цвета). Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку Ki-67. Ув. 600. Масштабный отрезок – 20 мкм.

Наше исследование дистальной части АГ экспериментальных животных показало, что на 1-е сутки происходило значительное уменьшение процентного содержания, ЯЦО и ИФА ПК, при этом увеличивались их размеры, что выражалось увеличением площади сечения клетки – S_m (табл. 1).

На 3-и сутки эксперимента в интермедиарной зоне перелома была выражена вос-

палительная реакция: отек, лейкоцитарная инфильтрация, появление грануляционной ткани, отсутствие остеокластов, формирование тонкого слоя периостальной костной мозоли толщиной 0.26±0.015 мм.

В АГ продолжалось уменьшение процентного содержания ПК на фоне увеличения их средних размеров (рис. 3), однако в этот период уже наблюдались рост ЯЦО и

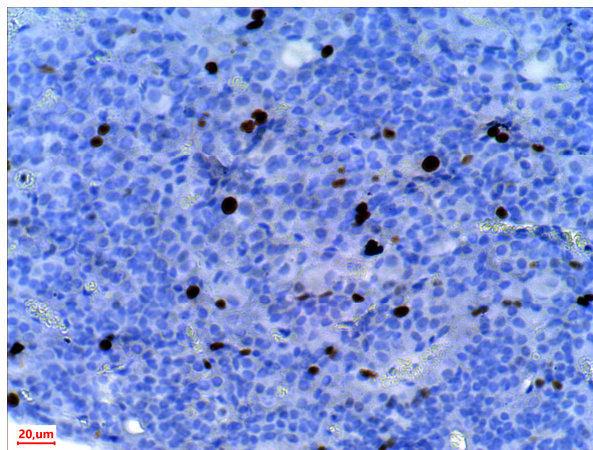


Рис. 5. Аденогипофиз крысы (дистальная часть), 3-и сутки после перелома. Определение экспрессии белка Ki-67 (коричневого цвета). Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку Ki-67. Ув. 600. Масштабный отрезок – 20 мкм.

повышение ИФА. Также до этого срока происходило уменьшение общего численного состава эндокриноцитов АГ при синхронном увеличении их пролиферативной активности (рис. 4 и рис. 5).

На 7-е сутки в интермедиарной зоне перелома на фоне развитой грануляционной ткани отмечались пролиферация клеток мезенхимы и небольшие группы остеогенных клеток. Остеокласты единичны, резорбция костных отломков не выражена. Толстый хрящ периостальной костной мозоли (толщина 1.25 ± 0.14 мм) состоял из хондробластов и хондроцитов при отсутствии признаков его деградации. В АГ наблюдались начинающееся восстановление процентного содержания ПК и уменьшение их размеров до величин близких, но, пока еще, достоверно отличавшихся от контрольных ($p < 0.05$). При этом продолжался рост их ЯЦО и значительно увеличивалась ИФА, достигая на этом сроке максимальных значений.

Одновременно с этим происходило восстановление общего численного состава эндокринных клеток АГ и их пролиферативной активности до значений, достоверно не отличающихся от контрольных (табл. 2).

На 14-е сутки в интермедиарной зоне перелома остеокласты активно участвовали в резорбции костных отломков. На данном сроке отмечалась наибольшая активность хондрокластов, обеспечивающих резорбцию хрящевой ткани периостальной мозоли. Эндостальная костная мозоль была представлена деградирующим хрящом. В АГ на этом сроке, по отношению к предыдущему, вновь прослеживалось незначительное уменьшение процентного содержания ПК и увеличение их размеров, на фоне снижения показателей ЯЦО и ИФА. При этом статистически достоверные различия с предыдущим сроком отмечались только у ЯЦО ($p < 0.05$) и ИФА ($p < 0.01$). Также наблюдалось уменьшение общего чис-

ленного состава эндокринных клеток АГ и увеличение их пролиферативной активности, что отмечалось и на 21-е сутки эксперимента.

На 21-е сутки периостальная костная мозоль, также, как и периферические отделы интермедиарной, была представлена лишь незначительными остатками деградирующего хряща и широкими очагами формирования незрелой ретикулофиброзной кости. В АГ процентное содержание ПК практически оставалось неизменным по отношению к предыдущему сроку, тогда, как значения показателей Sm, ЯЦО и ИФА заметно увеличивались.

Начиная с 28-х и до 61-х суток процентное содержание ПК постепенно увеличивалось, а Sm, ЯЦО и ИФА – уменьшались до морфометрических величин, не имеющих статистически значимых различий с контрольными данными. Также на этих сроках наблюдалось восстановление ИП и СКП клеток АГ до значений близких к контрольным.

Результаты нашего исследования показали, что у крыс-самцов линии «Вистар» массой 180.0 ± 10.0 г в контрольной группе процентное содержание ПК в АГ составляло $7.26 \pm 0.51\%$. В литературе имеются данные о том, что некоторые клетки гипофиза, выделяющие соматотропный гормон, способны также выделять и пролактин [8]. Ученые предполагают, что это связано с существованием общих клеток-предшественников лакотрофов и соматотрофов. Кроме того, в гипофизе существуют промежуточные клетки – маммосоматотрофы, которые обладают биполярными свойствами и могут дифференцироваться в клетки, секретирующие как соматотропный гормон, так и пролактин [14]. Таким образом, занижение числа ПК в ряде существующих работ, возможно, связано с использованием только светооптической и ультрамикроскопической идентификацией морфологических признаков ПК, тогда как известно, что часть ацидофилов может секретировать как соматотропный, так и лакотропный гормоны (амбивалентны) – маммосоматотрофы, что затрудняет их идентификацию как ПК. Такие аденоциты некоторые авторы относят к группе соматотропных клеток. Иммуногистохимическая идентификация пролактина в таких клетках позволяет точнее определить их секреторную активность в данный момент времени.

По данным некоторых авторов, выделяются две группы ПК: чувствительные к дофамину и к тиреотропному рилизинг-гормону (ТРГ) [9], что определяет чувствительность этих клеток к медиаторам стресса. В свою очередь стресс, инициированный любым триггером, на начальном этапе своего развития имеет общие черты проявлений ответной реакцией организма, характеризующегося перестройкой обмена веществ и выделением

медиаторов стресса [1]. Комплексный ответ АГ при стрессе предусматривает также значительную активацию продукции пролактина, который способен повышать продукцию в коре надпочечников андрогенов и прогестерона. При этом происходит усиление адаптивного действия стресса, что препятствует отрицательным последствиям стрессорной активации катаболических процессов [4]. Данное утверждение в нашем эксперименте подтверждается «экстренной мобилизацией» лактотропной активности АГ, сопровождавшейся ранним «истощением» своих структурно-функциональных резервов уже на 1-е сутки после перелома, что проявлялось в значительном снижении ИФА и процентного содержания ПК. Пик такой дисадаптации приходился на 3-и сутки с момента перелома и проявлялся максимальным снижением процентного содержания ПК и максимальным увеличением их средней площади.

Если на 3-и сутки в области перелома все еще сохранялись признаки экссудативного воспаления с лизисом отломков кости и преобладанием катаболических процессов, что требовало «повышенного расхода» пролактина и сопровождалось структурно-функциональным истощением группы ПК АГ, то на 7-е сутки в области перелома уже отсутствовали признаки острого воспаления, резорбция костных отломков не выражена, уменьшался выброс медиаторов воспаления и активность катаболических процессов. Это приводило к снижению избыточной потребности компенсаторно-приспособительных реакций в пролактине, что, на фоне значительного увеличения ЯЦО, способствовало восстановлению числа ПК и, как следствие, повышению их ИФА до максимальных значений. Восстановлению количества ПК, в том числе, способствовало компенсаторное увеличение ИП аденоцитов в предыдущие 1-е и 3-и сутки эксперимента (табл. 2). Значительное уменьшение размеров ПК на 7-е сутки эксперимента соответствовало проявлению адаптивной реакции. Данное утверждение согласуется с результатами исследований, указывающих на то, что одним из наиболее ярких проявлений адаптивных реакций является резкое уменьшение в популяции клеток крупных размеров и увеличение эндокриноцитов средней величины [6]. Исходя из выше сказанного можно предположить, что обратное явление – резкое увеличение в популяции численности крупных клеток, есть проявление дисадаптации. Данное предположение подтверждается в нашем эксперименте увеличением численности пролактиновых эндокриноцитов средних размеров как на 1-е – 3-и сутки, так и на 14-е – 21-е сутки после перелома. Также на 14-е – 21-е сутки наблюдалось повторное незначительное уменьшение процентного содержания ПК, отражающее слабовыраженный процесс

истощения структурно-функциональных резервов пролактин-синтетической потенции АГ. Этот срок совпадает с активацией хондрокластов и хондроллиза хрящевой мозоли в области перелома, а значит, активацией первичных медиаторов воспаления, которые вновь приводят к усилению гормон-синтетической активности гипофиза [24, 26]. Возникающий при этом повторный избыточный расход пролактина обуславливает срыв компенсации на фоне максимальных значений ИФА ПК, т.е. их функционального напряжения.

Вычисление процентного содержания пролактиновых эндокриноцитов в АГ позволило выявить однонаправленное отклонение этого показателя по отношению к периодам активного воздействия повреждающего фактора, а именно, его уменьшение на 1-е – 3-и сутки (воздействие на организм перелома кости с развитием посттравматического острого воспаления) и на 14-е – 21-е сутки (пик литической активности хондрокластов с массивным хондроллизом хрящевой мозоли) наблюдения и увеличение в последующих периодах. Из чего следует, что стимулы, активирующие компенсаторно-приспособительные потенции кластера ПК АГ, возникали именно на 1-е – 3-и и 14-е – 21-е сутки репаративного остеогенеза, подтверждая превалирующую роль цитокинового пути активации гормон-синтетической активности [13, 17, 24, 26].

На 61-е сутки эксперимента происходило восстановление и стабилизация морфометрических характеристик ПК, ИП и СКП аденоцитов с максимальным приближением к показателям контроля, что по сроку совпадало с завершающим этапом консолидации перелома кости и могло расцениваться как завершающий этап компенсаторно-приспособительных реакций и восстановление нарушенного гомеостаза.

Заключение

Результаты представленной работы свидетельствуют о том, что в ходе заживления перелома длинной трубчатой кости крыс существуют 2 этапа стрессорной активации компенсаторно-приспособительных потенций кластера пролактиновых эндокриноцитов аденогипофиза с соответствующими изменениями в их структурах: в 1-е – 3-и сутки (воздействие на организм перелома кости с развитием посттравматического острого воспаления) и на 14-е – 21-е сутки (пик литической активности хондрокластов с массивным хондроллизом хрящевой мозоли). Таким образом, подтверждается значение пролактина, как медиатора стресса и необходимость его участия в регуляции стрессорной перестройки обмена веществ. Вместе с тем становится понятно, что при выраженном остром стрессор-

ном воздействии, который в нашей работе представлен открытым переломом большеберцовой кости, даже начало стрессорного ответа может проявляться дисадаптацией лактотропной активности аденогипофиза, которая сопровождается ранним «истощением» своих структурно-функциональных резервов и срывом компенсаторно-приспособительных потенциалов уже в 1-е сутки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Акмаев И.Г., Волкова О.В., и др. Эволюционные аспекты стрессорной реакции. Вестник РАМН. 2002;6:24–7 [Akmaev IG, Volkova OV, i dr. Evolyutsionnye aspekty stressornoj reaksii. Vestnik RAMN. 2002;6:24–7] (in Russian).
2. Алексеева Н.Т., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б., Глухов А.А. Регенерация кожи: актуальные методы воздействия. Воронеж: ИПЦ «Научная книга»; 2015 [Alekseeva NT, Klochkova SV, Nikityuk DB, Glukhov AA. Regeneratsiya kozhi: aktual'nye metody vozdeistviya. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2015] (in Russian).
3. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте. Инновации в науке: сб. ст. по матер. XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 29 (4). Новосибирск; 2014: 86–96 [Volkov VP. To the functional morphology of the human adenohypophysis in the age aspect. Innovatsii v nauke: sb. st. po mater. XXXII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 4 (29). Novosibirsk; 2014:86–96] (in Russian).
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии: Учебное пособие для медицинских вузов. СПб.: Элби; 1999 [Zaichik AS, Churilov LP. Osnovy obshchei patofiziologii: Uchebnoe posobie dlya meditsinskikh vuzov. SPb.: Elbi; 1999] (in Russian).
5. Кенсовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Обоснование применения препарата ЛАКТИН для коррекции морфогенеза рубцов кожи и его характеристик. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;4:44–8 [Kensovskaya IM, Izatulin VG, Lebedinskiy VYu. Rationale for the use of the drug LACTIN for the correction of morphogenesis of skin scars and its characteristics. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2014;4:44–8] (in Russian).
6. Миханов В.А., Полякова В.С., Шурыгина Е.И., и др. Морфофункциональные изменения гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в процессе репаративного остеогенеза длинных трубчатых костей в эксперименте. Морфология. 2017;152(5):29–34 [Mikhanov VA, Polyakova VS, Shurygina EI, et al. Morphological and functional changes of the hypothalamic-pituitary neurosecretory system in the process of reparative osteogenesis of long bones in the experiment. Morfologiya. 2017;152(5):29–34] (in Russian).
7. Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю., Шаймарданова Л.Р., Яровая О.Я., Ткач В.В. Морфология аденогипофиза белых крыс в норме. Світ медицини та біології. 2013;2:69–71 [Pikalyuk VS, Bessalova EYu, Shaymardanova LR, Yarovaya OYa, Tkach VV. The morphology of the adenohypophysis of white rats in norm. Svit meditsini ta biologii. 2013;2:69–71] (in Russian).
8. Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии. Репродуктивная эндокринология: научно-практический медицинский журнал. 2012;3(1):26–44 [Tatarchuk TF, Gun'kov SV, Efimenko OA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. Reproductivnaya endokrinologiya: nauchno-prakticheskiy meditsinskiy zhurnal. 2012;3(1):26–44] (in Russian).
9. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин. Русский медицинский журнал. 2007;15(1):1–7 [Uvarova EV, Boldyreva NV. Possibilities of non-hormonal correction of prolactin levels against the background of hormonal contraception in sexually active young women. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2007;15(1):1–7] (in Russian).
10. Salvatore Emanuele A, Giada M, Alessio F, Ciprandi G. From Tissue Repair to Tissue Regeneration, Wound Healing – Current Perspectives. IntechOpen. 2019. URL: <https://www.intechopen.com/books/wound-healing-current-perspectives/from-tissue-repair-to-tissue-regeneration>. doi: 10.5772/intechopen.81291
11. Clapp C, Thebault S, Macotela Y, Moreno-Carranza B, Triebel J, Martínez de la Escalera G. Regulation of Blood Vessels by Prolactin and Vasoinhibins. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014 Dec 4;(846):83–95. doi: 10.1007/978-3-319-12114-7_4
12. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, Martínez de la Escalera G. Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis. Physiological Reviews. 2009 Oct;89(4):1177–215. doi: 10.1152/physrev.00024.2009
13. Erickson MA, Banks WA. Cytokine and chemokine responses in serum and brain after single and repeated injections of lipopolysaccharide: Multiplex quantification with path analysis. Brain, Behavior, and Immunity. 2011 Nov;25(8):1637–48. doi: 10.1016/j.bbi.2011.06.006
14. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiological reviews. 2000;80(4):1523–631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523
15. Ghebes CA, Braham MVJ, Zeegers AVCM, Renard AJS, Fernandes H, Saris DBF. Means of enhancing bone fracture healing: optimal cell source, isolation methods and acoustic stimulation. BMC Biotechnology. 2016 Dec;16(1). doi: 10.1186/s12896-016-0318-1
16. Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. Journal of Neuroendocrinology. 2008 Jun;20(6):752–63. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01736.x
17. Jankord R, Zhang R, Flak JN, Solomon MB, Albertz J, Herman JP. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and

- Comparative Physiology. 2010 Jul;299(1):R343–51. doi: 10.1152/ajpregu.00131.2010
18. Karin M, Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature*. 2016 Jan;529(7586):307–15. doi: 10.1038/nature17039
 19. Vyas K, Vasconez H. Wound Healing: Biologics, Skin Substitutes, Biomembranes and Scaffolds. *Healthcare*. 2014 Sep 10;2(3):356–400. doi: 10.3390/healthcare2030356
 20. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstetrics and Gynecology International*. 2018 Dec 3;2018:1–6. doi: 10.1155/2018/9253083
 21. Marinaki M. The Role of Prolactin in Men. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;5(1):1–6. URL: <https://www.longdom.org/open-access/the-role-of-prolactin-in-men-2161-1017-1000222.pdf>. doi:10.4172/2161-1017.1000222
 22. Mpouzika MDA, Papathanassoglou EDE, Giannakopoulou M, Bozas E, Middleton N, Boti S, et al. Altered serum stress neuropeptide levels in critically ill individuals and associations with lymphocyte populations. *Neuropeptides*. 2013 Feb;47(1):25–36. doi: 10.1016/j.npep.2012.07.007
 23. Nguyen DN, Huyghens L, Schiettecatte J, Smitz J, Vincent J-L. High prolactin levels are associated with more delirium in septic patients. *Journal of Critical Care*. 2016 Jun;33:56–61. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.12.021
 24. Ochoa-Amaya JE, Malucelli BE, Cruz-Casallas PE, Nasello AG, Felicio LF, Carvalho-Freitas MIR. Acute and Chronic Stress and the Inflammatory Response in Hyperprolactinemic Rats. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(6):386–95. doi: 10.1159/000292063
 25. Ruiz-Herrera X, de los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, de la Escalera LM, López-Barrera F, et al. Prolactin Promotes Adipose Tissue Fitness and Insulin Sensitivity in Obese Males. *Endocrinology*. 2017;158(1):56–68. doi: 10.1210/en.2016-1444
 26. Téblick A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocrine Connections*. 2019 Aug;8(8):R131–43. doi: 10.1530/ec-19-0318

Поступила в редакцию 30.09.2020

Принята в печать 2.11.2020

Received 30.09.2020

Accepted 2.11.2020

Для цитирования: Миханов В.А., Полякова В.С., Мещеряков К.Н., Мхитарян Е.Е., Кожанова Т.Г., Бакаева Н.Р., Сипайлова О.Ю. Структурно-функциональные изменения пролактиновых эндокриноцитов передней доли гипофиза в процессе репаративного остеогенеза длинных трубчатых костей. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(4): 55–62. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-55-62

For citation: Mikhanov V.A., Polyakova V.S., Meshcheryakov K.N., Mkhitarian E.E., Kozhanova T.G., Bakaeva N.R., Sipailova O.Yu. Structural and functional changes in prolactin endocrinocytes of the anterior pituitary gland in the process of reparative osteogenesis of long tubular bones. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(4): 55–62. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-55-62