

## **РОЛЬ ГОРМОНОВ ПАРАЩИТОВИДНЫХ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА**

Фомина Л.А.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ, г. Тверь, Россия

**Резюме.** Гормоны кальцийрегулирующей системы оказывают как непосредственное влияние на морфофункциональное состояние гастродуоденальной зоны, так и путем изменения кальциево-фосфорного баланса. Патогенная составляющая этого воздействия представлена влиянием паратгормона и кальция, саногенное действие оказывают кальцитонин и фосфор.

Проведенное экспериментальное исследование показало, что введение паратгормона при эрозивно-язвенных поражениях, индуцированных травмой солнечного сплетения, существенно увеличивало их развитие в слизистой оболочке желудка кроликов, приводило у них к выраженному кальциево-фосфорному дисбалансу. Применение кальцитонина на фоне травмы солнечного сплетения, напротив, предотвращало возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка животных, препятствовало возникновению кальциево-фосфорного дисбаланса.

**Ключевые слова:** экспериментальное исследование, травма солнечного сплетения, паратгормон, кальцитонин, кальций, фосфор

## **THE ROLE OF HORMONES OF THE PARATHYROID AND THYROID GLANDS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF EXPERIMENTAL GASTRIC ULCERS**

Fomina L.A.

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

**Abstract.** Hormones of the calcium-regulating system have both a direct effect on the morphofunctional state of the gastroduodenal zone, and by changing the calcium-phosphorus balance. The pathogenic effect is represented by the influence of parathyroid hormone and calcium, calcitonin and phosphorus have a sanogenic effect.

An experimental study showed that the administration of parathyroid hormone in erosive and ulcerative lesions induced by injury to the solar plexus significantly increased their development in the gastric mucosa of rabbits, leading to a pronounced calcium-phosphorus imbalance in them. The use of calcitonin against the background of injury to the solar plexus, on the contrary, prevented the occurrence of

erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa of animals, prevented the occurrence of calcium-phosphorus imbalance.

**Keywords:** experimental study, solar plexus injury, parathyroid hormone, calcitonin, calcium, phosphorus.

**Введение.** Кальцийрегулирующая система (КРС), поддерживая метаболизм кальция и фосфора в организме, включается в работу различных функциональных комплексов, участвует в разнообразных физиологических процессах, способствует их взаимодействию на различных уровнях организма – органном, тканевом, клеточном, внутриклеточном. Как и любой функциональный блок КРС достаточно динамична, и в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных, предрасполагающих и причинных факторов ее функциональные сдвиги способствуют формированию патогенетических механизмов заболевания, а при восстановлении адекватных реакций на патологическое состояние – активации саногенных механизмов организма и ликвидации болезненного процесса [9,11,5,4].

Известно, что гормоны КРС оказывают непосредственное влияние на состояние гастродуоденальной зоны (ГДЗ) [10,8]. Так, повышение активности паращитовидных желез и продукции паратгормона достаточно часто протекает на фоне эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, а нормализация их функции приводит к устранению этих изменений [15,7,6.2]. Напротив, гормон С-клеток щитовидной железы кальцитонин оказывает защитное воздействие на ГДЗ, понижая активность кислотно-пептического фактора, устраняя моторные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, усиливая регенераторные и репаративные процессы СО желудка и двенадцатиперстной кишки [16,14]. Возможно и опосредованное влияние кальцийрегулирующих гормонов на морфофункциональное состояние ГДЗ через изменения кальциево-фосфорного баланса, участвующего в различных механизмах ульцерогенеза [3,13,1,12]. Данная точка зрения получила четкое подтверждение в экспериментальной работе.

**Материалы и методы.** В экспериментальное исследование были включены 62 кролика, разделенные на 4 группы. В первую (контрольную) группу вошли 15 животных, не подвергавшихся экспериментальному воздействию. Вторую группу составили 15 кроликов, которым с целью развития и течения экспериментальных язв желудка производилась травма солнечного сплетения (СС). 16 особей третьей группы подвергались сочетанному воздействию травмы СС на фоне введения паратгормона в течение 14 дней. Четвертая группа включала 16 кроликов, которым на фоне травмы СС применялся в течение 14 дней гормон С-клеток щитовидной железы - кальцитонин.

Слизистая оболочка (СО) желудка кроликов исследовалась визуально и при гистологическом ее изучении методом светооптической микроскопии. Определялся эрозивно-язвенный индекс (количество язв и эрозий СО, приходящихся на одного кролика в группе), проводился

морфологический анализ с измерением высоты собственной пластинки и поверхностного эпителия СО. У всех кроликов в динамике проводилось определение уровней кальция и фосфора в крови.

**Результаты и обсуждение.** У животных контрольной группы СО имела типичное для данного вида строение. В фундальном отделе желудка поверхностный однослойный цилиндрический эпителий с базально расположенными плотными ядрами был покрыт гомогенной пленкой с единичными слущенными клетками, в цитоплазме клеток эпителия обнаруживалось достаточное количество ШИК-положительного материала. Собственная пластинка СО содержала трубчатые железы, между которыми располагались клеточные элементы и прослойки соединительной ткани. Эпителий пилорического отдела желудка был сохранен, собственный слой СО содержал железы с разветвленными концевыми отделами.

Высота собственной пластинки СО в среднем была равна  $540,5 \pm 5,8$  мкм, поверхностного эпителия –  $18,6 \pm 0,3$  мкм (таблица 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели СОЖ кроликов различных групп

Показатели морфометрического исследования СОЖ	Группы экспериментальных животных			
	Контроль, n=15	Травма СС, n=15	Травма СС и паратгормон, n=16	Травма СС и кальцитонин, n=16
Высота собственной пластинки СО, мкм	$540,5 \pm 5,8$	$531,3 \pm 4,4$	$515,3 \pm 5,7^*$	$541,9 \pm 4,1$
Высота поверхностного эпителия, мкм	$18,6 \pm 0,3$	$17,9 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,2^*$	$19,8 \pm 0,5^*$
Эрозивно-язвенный индекс	0,0	$1,7 \pm 0,7^*$	$4,7 \pm 0,7^*$	$0,8 \pm 0,3^*$
Примечание: * – статистическая значимость различий с контрольной группой; n – количество экспериментальных животных.				

Исследование кальция и фосфора крови у кроликов этой группы показало, что уровень кальция составил  $3,36 \pm 0,31$  ммоль/л, фосфора –  $1,34 \pm 0,12$  ммоль/л (табл. 2).

Таблица 2

Кальций и фосфор крови у кроликов различных групп через 14 дней после начала эксперимента (M±σ)

Показатели	Группы экспериментальных животных
------------	-----------------------------------

КРС	контроль, n=15	травма СС, n=15	паратирин и травма СС, n=16	кальцитонина и травма СС, n=16
Кальций крови, ммоль/л	3,36±0,31	3,59±0,29 P=0,045	3,61±0,35 P=0,007	3,32±0,37 P=0,747
Фосфор крови, ммоль/л	1,34±0,12	1,29±0,14 P=0,079	1,15±0,15 P<0,001	1,30±0,18 P= 0,475
Са/Р коэффициент, %	250,8±48,4	279,3±39,2 P=0,076	314,1±51,4 P<0,001	255,2±45,4 P= 0,804
Примечание: P – статистическая значимость различий с контрольной группой; n – количество экспериментальных животных.				

После травмы СС у 7 (46,7 %) из 15 животных второй группы в желудке были обнаружены кровоизлияния, эрозии и язвы, которые в основном располагались на малой кривизне или в пилорическом отделе желудка и имели отечные, уплотненные основания. Эрозивно-язвенный индекс составил  $1,7 \pm 0,7$ .

Гистологическим исследованием тканей установлено, что в фундальном отделе желудка поверхностный и ямочный эпителий был местами разрушен, отмечались повышение количества лимфоидных элементов и небольших кровоизлияний, значительное расширение сосудов.

Геморрагии, участки некроза и язвенные дефекты СО располагались, в основном, в пилорическом отделе желудка, достигая подслизистого и мышечного слоев, и сопровождалась резко выраженными изменениями сосудов в виде паралитического их расширения, а иногда – фибриноидного некроза сосудистых стенок. По сравнению с животными контрольной группы (табл. 1) выявлялось снижение высоты клеток покровного эпителия и собственной пластинки СО ( $17,9 \pm 0,2$  мкм и  $531,3 \pm 4,4$  мкм соответственно,  $P > 0,1$ ), уменьшение количества ШИК-положительного материала.

У животных с травмой СС в сопоставлении с кроликами контрольной группы помимо морфологических изменений в желудке отмечались значимое повышение уровня кальция и некоторое снижение фосфора крови (табл. 2).

В третьей группе при комбинированном экспериментальном воздействии (введение паратомона и травма СС) у 11 (68,8 %) из 16 кроликов при визуальном исследовании в различных отделах желудка выявлены обширные кровоизлияния, множественные эрозии и язвы (рис. 1), эрозивно-язвенный индекс составил  $4,7 \pm 0,7$  и был значимо ( $P < 0,05$ ) выше, чем в предыдущей группе.

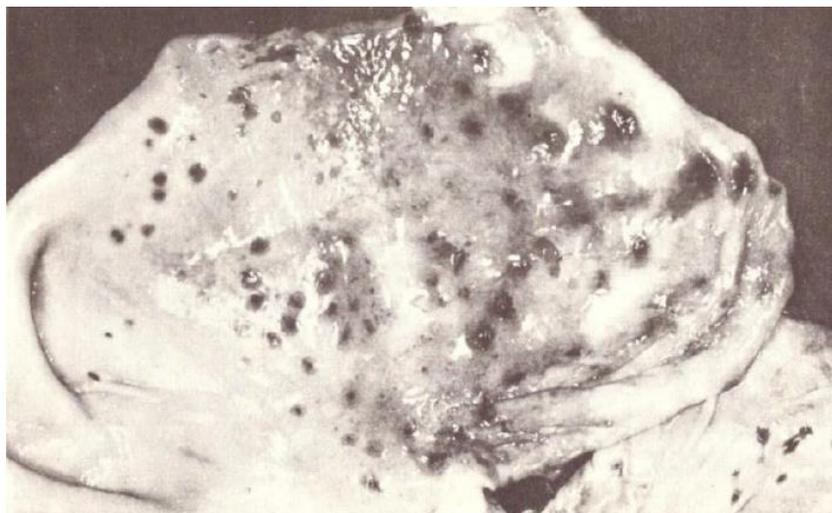


Рисунок 1. Макропрепарат желудка кролика. Множественные острые эрозии и язвы, точечные кровоизлияния (травма СС и паратгормон).

При микроскопическом исследовании отмечалась инфильтрация стромы СО лимфоцитами и нейтрофилами. Сосуды в подслизистом слое были расширены, нередко определялись дегенеративные изменения сосудистых стенок с образованием небольших кровоизлияний.

Обращали на себя внимание те случаи, когда в желудке животных формировались участки некроза и глубокие дефекты СО с образованием острых язв, имевших довольно большие размеры и захватывавших всю толщину СО. Отмечалось снижение количества ШИК-положительного материала (рис. 2).

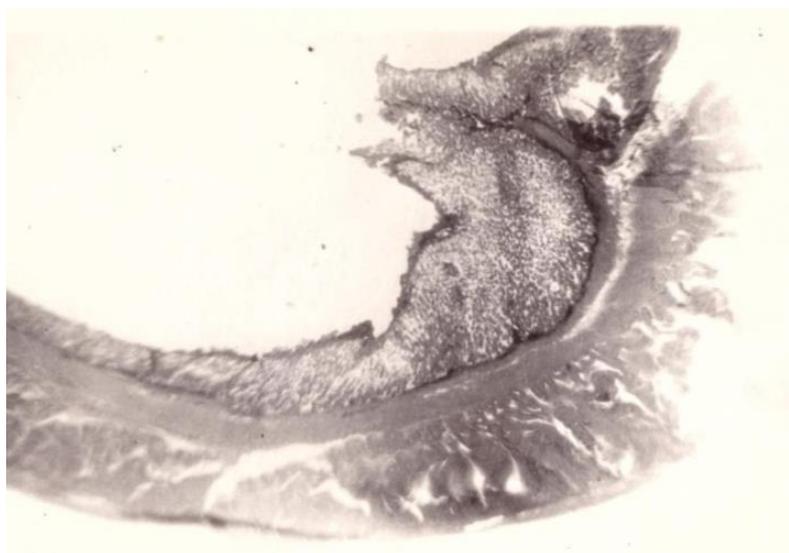


Рисунок 2. Острая язва СО фундального отдела желудка кролика в области выраженных очаговых микроциркуляторных расстройств в подслизистом слое (травма СС и паратгормон). Окраска по Ван-Гизону.  $\times 60$

Морфометрическое исследование биоптатов СО выявило статистически значимое ( $P < 0,05$ ) снижение высоты ее собственной пластинки ( $515,3 \pm 5,7$  мкм) и поверхностного эпителия ( $17,3 \pm 0,2$  мкм), увеличение глубины и ширины желудочных ямок по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

У животных данной группы по сравнению с контрольной группой отмечались значимые ( $P < 0,05$ ) увеличение кальция и снижение фосфора крови (табл. 2). Кроме того, эти изменения были более выражены по сравнению с группой животных, которым выполнялась только травма СС.

Иные результаты были получены у животных четвертой группы находившихся под воздействием комбинированного экспериментального воздействия, включающего применение кальцитонина и травму СС.

Исследования показали, что применение гормона С-клеток щитовидной железы кальцитонина в значительной степени уменьшало развитие структурных изменений в стенке желудка кроликов на фоне травмы СС. Эрозивно-язвенный индекс у животных этой группы составил  $0,8 \pm 0,3$ , что ниже, чем во второй и третьей группах (табл. 1). Только у одного (6,2%) из 16 кроликов выявлена рубцующая язва в пилорическом отделе желудка (рис. 3).

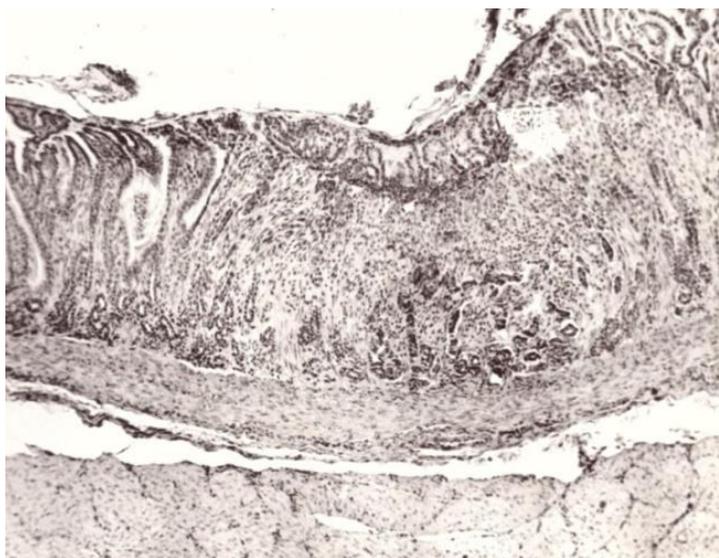


Рисунок 3. Язва пилорического отдела желудка кролика в стадии рубцевания (кальцитрин и травма СС). Окраска гематоксилином-эозином.  $\times 60$

Положительное влияние кальцитонина при травме СС выявлялось реакцией соединительной ткани. В собственной пластинке СО, подслизистом и мышечном слоях кроме небольшого повышения количества круглоклеточных элементов обнаруживалось увеличение числа фибробластов, имевших повышенную активность, о чем свидетельствовали достаточно крупные их размеры, развитые отростки и хорошо выраженное ядро. В эпителиальных клетках отмечалось некоторое увеличение содержания ШИК-положительных веществ. Выраженных изменений со стороны сосудов СО у животных этой группы не наблюдалось.

Протективное влияние кальцитонина на состояние СО подтверждали также результаты морфометрического анализа. На фоне введения кальцитонина высота собственной пластинки СО не отличалась от значения в контрольной группе ( $541,9 \pm 4,1$  мкм,  $P > 0,1$ ), а поверхностного эпителия даже увеличилась значимо больше нормального показателя ( $19,8 \pm 0,5$  мкм,  $P < 0,05$ ) (табл. 1). Исследование кальция и фосфора крови у животных этой группы не выявило значимых ( $P > 0,1$ ) отклонений от уровня показателей контрольной группы (табл. 2).

**Заключение.** Представленные данные показали, что травма СС приводила к развитию у животных эрозивно-язвенных поражений СО желудка, формирование которых было обусловлено развитием очаговых микроциркуляторных нарушений, чаще по типу тромбгеморрагических изменений. Микроциркуляторные изменения проявлялись паралитическим расширением сосудов, а иногда – фибриноидным некрозом сосудистых стенок. В просвете сосудов отмечался отчетливо выраженный стаз форменных элементов крови. Развитие эрозивно-язвенных поражений СО желудка протекало на фоне значимого повышения кальция и снижения фосфора крови у животных.

Введение паратгормона на фоне травмы СС существенно увеличивало возникновение эрозивно-язвенных поражений в СО желудка, усиливало микроциркуляторные нарушения. Назначение паратгормона приводило к более выраженному кальциево-фосфорному дисбалансу, проявлявшемуся значимым увеличением кальция и снижением фосфора крови.

Применение кальцитонина на фоне травмы СС в значительной степени уменьшало возникновение эрозивно-язвенных поражений СО желудка кроликов, уменьшало развитие микроциркуляторных нарушений, способствовало нормализации процессов репарации и трофики тканей СО, препятствовало возникновению кальциево-фосфорного дисбаланса.

Представленные экспериментальные данные подтверждают результаты наших клинических исследований о значении КРС в ульцерогенезе и свидетельствуют о патогенетическом значении повышения активности парацитовидных желез с увеличением паратгормона и кальция, понижением фосфора крови в ульцерогенезе. Что касается гормона С-клеток щитовидной железы кальцитонина, способствующего восстановлению кальциево-фосфорного баланса и морфологического состояния желудка, то его участие сводится к активации саногенных механизмов.

### **Список литературы**

1. Ахполова В.О. Бриг В.Б., Обмен кальция и его гормональная регуляция // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – № 6. – С. 38-46.
2. Баранова И.А., Баранов А.В. Патология желудочно-кишечного тракта у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 5. – С. 24-30.

3. Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 91-103.
4. Кальцийрегулирующие гормоны / Р.Т. Чинчиев [и др.] // Молодой ученый. – 2023. – Т. 453, № 6. – С. 341-344.
5. Мосин В.И. Язвенная болезнь: Гормональные аспекты патогенеза. – Ставрополь, 1981. 181 с.
6. Паратгормон – родственный протеин / под ред. А.М. Курзанова, М.Ю. Ледванова. – М.: Мед. Информ. агентство, 2018. – 246 с.
7. Первичный гиперпаратиреоз с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта / Е.Ю. Кудашкина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2021. – № 1. – С. 51-59.
8. Роль щитовидной и паращитовидных желез и эндокринных клеток поджелудочной железы в регуляции водно-электролитного обмена в норме и патологии / Л.П. Чеснокова [и др.] // Научное обозрение. – Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 64-67.
9. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. – Л.: Наука, 1985. 544 с.
10. Фомина Л.А., Чернин В.В. Кальцийрегулирующая система в патогенезе язвенной болезни, нарушениях микроциркуляции и гемостаза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 106, № 6. – С. 38-42.
11. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки Руководство для врачей. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2010. – 423 с.
12. Чернин В.В., Фомина Л.А. Особенности кальциево-фосфорного баланса и его значение в течении рецидива язвенной болезни // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 13-16.
13. Beto J.A. The role of calcium in human aging // Clin. Nutr. Res. – 2015. – N 4. – P. 1-8.
14. Wallach S., Rousseau G., Martin L., Azria M. Effects of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism // Bone. – 2002. – V. 25, N 5. – P. 509–516.
15. Kleinpeter M.A. Spectrum of complications related to secondary hyperparathyroidism in a peritoneal dialysis patient // Adv. Perit. Dial. – 2000. – V. 16. – P. 286-290.
16. Feng G., Xu X., Wang Q. et al. The protective effects of calcitonin generelated peptide on gastric mucosa injury of gastric ischemia reperfusion in rats // Immunopharmacol Immunotoxicol. – 2011. – V. 33, N 1. – P. 84–89.