

УДК 616.441-008.64+616-092.9+616-056.2

Н.Г. Побігун, О.Г. Попадинець, І.В. Ємельяненко
 Івано-Франківський національний медичний університет

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОТИРЕОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Резюме. За умов дії фізичного навантаження не виявлено суттєвих змін гормонального профілю та структурних особливостей щитоподібної залози. Вплив фізичного навантаження на тлі гіпофункції щитоподібної залози обумовлює погіршення тиреоїдного статусу. Зокрема, встановлено підвищення вмісту тиреотропного гормону аденогіпофізу, зменшення концентрації вільного тироксину і тиреоїдного індексу порівняно із аналогічними показниками тварин з гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі гістологічних змін в структурі щитоподібної залози.

Ключові слова: морфологія щитоподібної залози, тиреотропний гормон гіпофізу, тиреоїдні гормони, гіпотиреоїдна дисфункція, фізичне навантаження.

Гормонам щитоподібної залози (ЩЗ) належить пріоритетне місце в регуляції практично усіх видів метаболічних процесів та фізіологічних функцій [1, 2]. Адекватний рівень тиреоїдного гормонотропу є неодмінним компонентом адаптивних реакцій, які відбуваються в організмі людини під впливом інтенсивного техногенного навантаження. Як відомо, щитоподібній залозі властива висока здатність до морфофункціональної перебудови під впливом різноманітних факторів як ендогенного, так і екзогенного походження [3, 4]. Нині спостерігається стійка тенденція до зростання частоти тиреопатій, зокрема гіпофункції ЩЗ, що пояснюється впливом як історично сформованих біогеохімічних особливостей, так і екологічно-несприятливими умовами довкілля та цілою низкою антропогенних факторів [5]. Встановлено, що при тривалому фізичному навантаженні (ФН) відбуваються зміни в багатьох функціональних системах організму [6-8]. Однак, не дивлячись на багаточисленність інформації, дані про вплив ФН на структурні та функціональні зміни ЩЗ при гіпотиреоїдній дисфункції вивчені недостатньо і потребують подальшого дослідження.

Мета дослідження: виявити структурно-функціональні особливості щитоподібної залози щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією, які знаходились за умов дії фізичного навантаження.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 48 нелінійних статевозрілих щурах-самцях вагою 170-210 г, яких утримували за умов звичайного світлового та температурного режиму ка-

федрального віварію з вільним доступом до їжі та води. Розподіл за групами досліджень був наступний: 1-а група – інтактні тварини, 2-а група – щури із гіпофункцією ЩЗ, 3-а група – тварини, що піддавались дії ФН, 4 група – щури із зниженою функцією ЩЗ за умов дії ФН. Гіпофункцію ЩЗ моделювали шляхом щоденного додавання до питної води тварин препарату Thiamazole (ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків, Україна) з розрахунку 10 мг/кг маси тіла впродовж 15 діб. Підтримуюча доза становила 5 мг/кг маси тіла тварини [9]. ФН моделювали згідно методики Н.Г. Самойлова щоденним бігом у широкострічковому тредбані із постійною швидкістю руху стрічки 20 м/хв по 15 хв упродовж 30 днів. При цьому щури здійснювали роботу по перенесенню своєї маси тіла в горизонтальній площині. Швидкість бігу 20-25 м/хв для білих щурів є помірною і становить приблизно 40-50% від максимальної інтенсивності [10]. Забір крові для дослідження проводили під кетаміновою анестезією (100мг/кг маси) з черевної аорти. Утримання тварин та маніпуляції на них проводили згідно з положенням “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” (Страсбург, 1986) та “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). З метою оцінки гормонального статусу ЩЗ в сироватці крові щурів досліджували вміст тиреотропного гормону аденогіпофізу (ТТГ) (TSH ELISA, Germany), вільного трийодтироніну (вТ₃) (T₃ EIA

© Побігун Н.Г., Попадинець О.Г., Ємельяненко І.В., 2015

KIT, USA) та вільного тироксину (vT_4) (T_4 EIA KIT, USA). Усі вказані гормони визначали імуноферментним методом. Периферійну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою інтегрального тиреоїдного індексу (ТІ), який розраховували за формулою – $(vT_3+vT_4)/ТТГ$. Структурні особливості ЩЗ вивчали за допомогою світлооптичного та електронномікроскопічного досліджень. Статистичний аналіз результатів виконано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 6.0. Для перевірки нормального розподілу даних використовували критерії Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса [11]. Дані в таблицях представлені у вигляді $M \pm \delta$, де M – вибіркове середнє, δ – вибіркове стандартне відхилення. Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні-Холма [12]. Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні брали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

У плазмі крові щурів, які отримували мерказоліл (таблиця), спостерігали зменшення вмісту vT_3 у 2 рази ($p < 0,001$), vT_4 у 3 рази ($p < 0,001$) проти аналогічних показників інтактних тварин. Рівень ТТГ у сироватці крові дослідних щурів вірогідно підвищився в 2,5 рази ($p < 0,001$) порівняно з нормою, що вказує на реакцію гіпоталамо-гіпофізарної системи на суттєве зменшення утворення тиреоїдних гормонів. Виявили вірогідні зміни, а саме: зменшення в 9 раз ($p < 0,001$), тиреоїдного індексу в щурів 2-ї групи, відносно такого ж показника 1-ї групи тварин.

При проведенні морфологічного дослідження

встановлено, що у тварин, яким моделювали гіпотиреоїдну дисфункцію структура ЩЗ неоднорідна (рис. 1). Фолікули різнокаліберні, часто деформовані, перерозтягненні колоїдом, що має яскраво рожеве забарвлення. Фолікулярний епітелій трансформований у плоский. Ядра тироцитів зорієнтовані паралельно базальній мембрані. Стінка кровоносних судин, що знаходяться в прошарках набряклої пухкої сполучної тканини між фолікулами, потовщена, набрякла, а венозна стоншена. Характерне повнокрів'я судин. Субмікроскопічні особливості тироцитів теж свідчать про зниження функціональної активності ЩЗ (рис. 2). Мітохондрії не мають чіткої впорядкованості крист, їх матрикс просвітлений. Канальці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені,

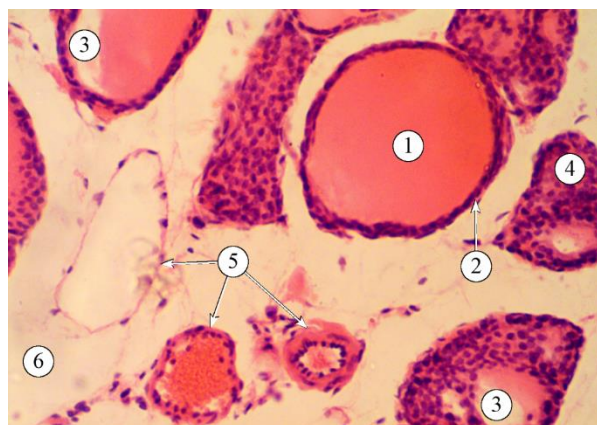


Рис. 1. Гістоструктура ЩЗ за умов експериментальної гіпотиреоїдної дисфункції: 1 – колоїд, 2 – сплюснені тироцити, 3 – вакуолі резорбції, 4 – міжфолікулярні острівці, 5 – кровоносні судини, 6 – набряклий стромальний компонент. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$

Таблиця

Показники гормонального статусу плазми крові інтактних та дослідних щурів, ($M \pm \delta$)

Показники	1 група (інтактні), n=12	2 група (гіпофункція ЩЗ), n=12	3 група (ФН), n=12	4 група (Гіпофункція ЩЗ+ФН), n=12	Значення p
ТТГ, мМО/мл	0,02 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	0,09 \pm 0,03	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$
vT_3 , пмоль/л	5,57 \pm 0,91	2,7 \pm 1,08	4,99 \pm 0,34	2,11 \pm 0,79	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
vT_4 , пмоль/л	10,35 \pm 2,14	3,57 \pm 1,05	8,64 \pm 1,9	1,34 \pm 0,66	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$
Тиреоїдний індекс (ТІ)	1009,7 \pm 553,67	122,08 \pm 31,94	737,36 \pm 314,42	43,92 \pm 22,94	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$

Примітка: вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

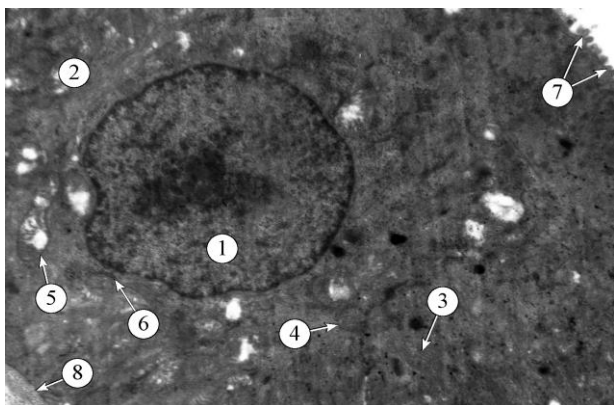


Рис. 2. Ультраструктурна організація тироцита при гіпофункції ЩЗ: 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрія, 5 – мітохондрія із дезорганізованими кристами, 6 – апарат Гольджі, 7 – мікрворсинки, 8 – базальна мембрана. Зб. 6400

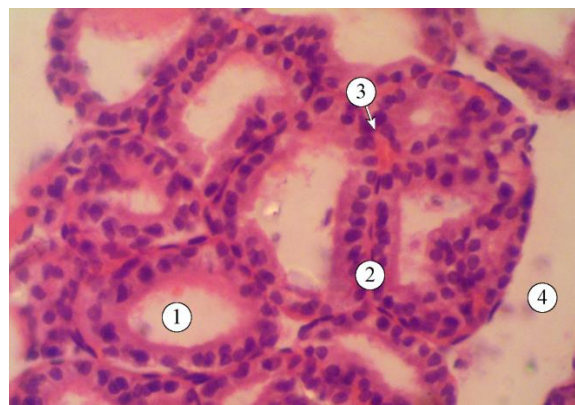


Рис. 3. Гістоструктура ЩЗ щурів, які піддавались дії ФН: 1 – фолікул, 2 – ядра тироцитів сусідніх фолікулів, 3 – кровоносні судини, 4 – навколочасточкова сполучнотканинна перегородка. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 400$

деформовані. Мікрворсинки вкорочені хоч і нечисленні. Базальна мембрана потовщена. Загалом виявлені дані комплексного морфологічного дослідження ЩЗ узгоджуються із гормональними змінами тиреоїдного профілю щурів із гіпофункцією ЩЗ.

У результаті імуноферментного дослідження плазми крові експериментальних тварин, які піддавались дії ФН, вірогідних змін функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи, зокрема ТТГ, вТ₃, вТ₄ та ТІ відносно контрольних даних не зафіксовано. Хоча слід відмітити виявлену тенденцію до зниження вТ₃ у групі тварин, яким моделювали фізичну активність.

Морфологічний аналіз ЩЗ щурів, які піддавались дії ФН показав переважання великих і середніх фолікулів (рис. 3). Утворення нових фолікулів відбувається як шляхом поділу вже існуючих, так і з інтерфолікулярного епітелію. Тироцити здебільшого представлені циліндричним епітелієм із базофільно забарвленими ядрами.

Множинні дрібні вакуолі резорбції зосереджені біля апікального полюса тироцитів, місцями вони зливаються у прояснені смужки (рис. 4). В усіх полях зору помітна виражена васкуляризація (рис. 5).

Субмікроскопічне дослідження ЩЗ за умов впливу ФН підтверджує світлооптичні результати (рис. 6). Потреба в інтенсифікації обмінних процесів обумовлює активацію роботи синтетичного апарату тироцитів: розширюються каналці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, які зосереджені в базальному полюсі, мітохондрії мають чітко окреслені кристи. У гемокапілярах помітні численні фенестри, явища мікроклазматозу. ФН на тлі зниженої функції ЩЗ супроводжу-

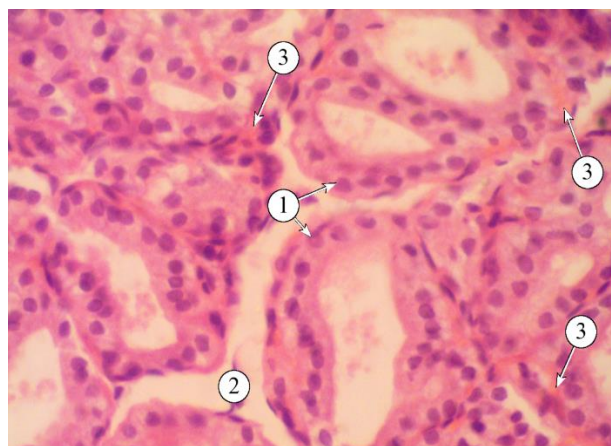


Рис. 4. Гістоструктура ЩЗ щурів, які піддавались дії ФН: 1 – тироцити на базальній мембрані фолікулів, 2 – прошарки сполучної тканини, 3 – навколофолікулярна капілярна сітка. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 400$

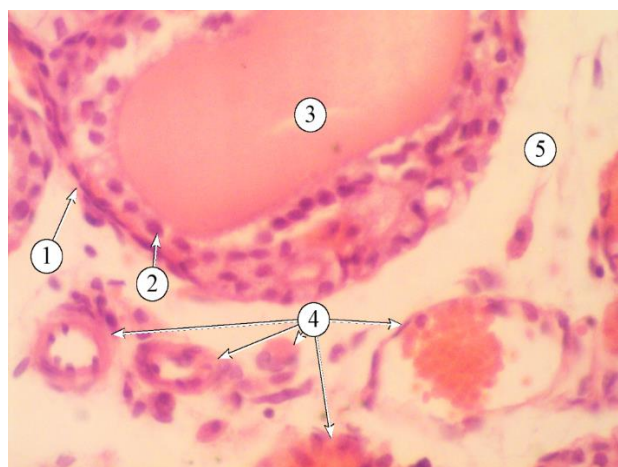


Рис. 5. Гістоструктура ЩЗ щурів, які піддавались дії ФН: 1 – базальна мембрана фолікулів, 2 – ядра тироцитів, 3 – колоїд, 4 – численні кровоносні судини, 5 – міжчасточкові сполучнотканинні прошарки. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 400$

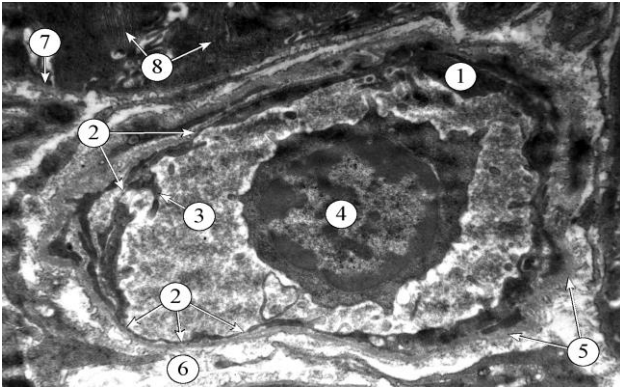


Рис. 6. Субмікроскопічна структура ЩЗ щурів, які зазнавали впливу ФН: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – фенестри, 3 – мікроклазмотоз, 4 – лімфоцит у просвіті гемоканіляра, 5 – базальна мембрана стінки гемоканіляра, 6 – периваскулярні сполучнотканинні прошарки, 7 – тироцит на базальній мембрані, 8 – гранулярна ендоплазматична сітка. Зб. 6400

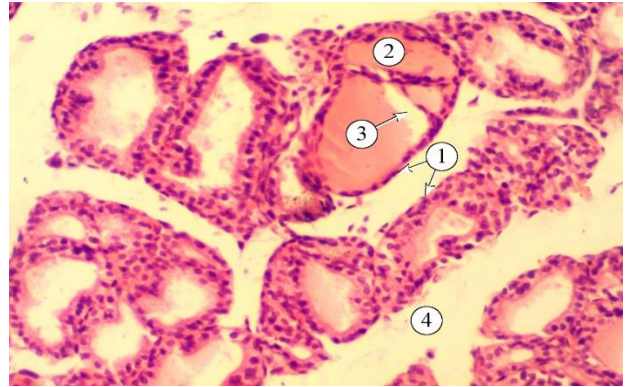


Рис. 7. Гістоструктура ЩЗ тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією, що піддавались дії ФН: 1 – тироцити на базальній мембрані, 2 – колоїд, 3 – вакуолі резорбції, 4 – міжчасточкові сполучнотканинні прошарки. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$

валось більш вираженими змінами тиреоїдного статусу, про що свідчить вірогідне зростання вмісту ТТГ (у 1,8 раза, $p < 0,01$), зниження вТ₄ (в 2,7 раза, $p < 0,001$) та ТІ (в 2,8 раза, $p < 0,001$) відносно аналогічних даних у тварин із гіпофункцією ЩЗ. Вірогідних змін вмісту вТ₃ у плазмі крові щурів обох цих груп не спостерігалось.

У тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією, що піддавались дії ФН, світлооптична мікроскопія ЩЗ зафіксувала невелику кількість гігантських фолікулів, що знаходяться як на периферії, так і в центральній частині залози (рис. 7). Великі фолікули вистелені низьким кубічним епітелієм, є локуси його десквамації, а середні і малі – чергуваними кубічного із сплюсненим. У просвіті фолікулів блідо забарвлений колоїд із вакуолями резорбції, у багатьох спустошеність. Досить багато острівців міжфолікулярного епітелію. Спостерігається виражений набряк сполучнотканинного каркасу, який численними пучками занурюється між фолікулами.

Така ж вираженість набрякових змін прослідковується і при електронномікроскопічному дослідженні (рис. 8). Ядро тироцита еліпсоподібної форми. Виявляються нечисленні елементи апарату Гольджі та стоншені і вкорочені цистерни та каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. Мітохондрії округлої форми із нечіткими кристами та просвітленим матриксом.

Висновок. Фізична активність не зумовлює суттєвих змін гормонального профілю та структу-

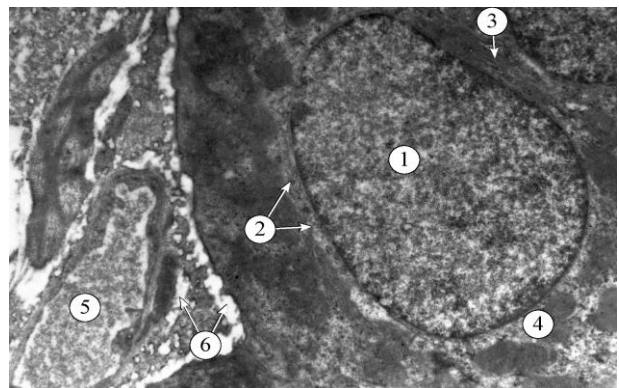


Рис. 8. Ультраструктура ЩЗ тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією, що піддавались дії ФН: 1 – ядро тироцита, 2 – апарат Гольджі, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрії, 5 – просвіт гемоканіляра, 6 – периваскулярний набряк. Зб. 6400

рних особливостей щитоподібної залози. Протевплив фізичного навантаження на тлі гіпофункції щитоподібної залози призводить до погіршення тиреоїдного статусу. Зокрема, виявлено підвищення вмісту тиреотропного гормону аденогіпофізу, зменшення концентрації вільного тироксину і тиреоїдного індексу порівняно із аналогічними показниками тварин з гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі гістологічних змін в структурі щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень. Полягає у вивченні гормонального статусу та морфологічних характеристик щитоподібної залози на тлі гіпотиреоїдної дисфункції при впливі фізичного навантаження різної інтенсивності поряд із ефективною фармакологічною корекцією.

Список використаної літератури

1. Mansourian A.R. Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles / A.R. Mansourian // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 1-12.
2. Хапа М.Р. Статеві відмінності функціональних і структурних порушень у міокарді щурів з гіпотиреозом / М.Р.

Хара, В.М. Павлович, В.М. Михайлюк // *Фізіологічний ж.* – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 18-22. 3. Янко Р.В. Морфофункціональні зміни щитоподібної залози молодих щурів за умов нормобаричної гіпоксії / Р.В. Янко // *Фізіологічний ж.* – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 65-71. 4. Диференціація паренхіми щитоподібної залози в умовах впливу модельованого мікроелементозу / Р.А. Москаленко, А.М. Романюк, Г.Ю. Будко [та ін.]. // *Укр. морфолог. альманах.* – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 62-64. 5. Гідора С.В. Морфогенетичні аспекти захворювань щитоподібної залози. / С.В.Гідора // *Хист.* – 2014. – № 16. – С. 88. 6. The effect of life-long thyroxine treatment and physical activity on bone mineral density in young adult women with congenital hypothyroidism / M.J. Kempers, T. Vulsma, B.M. Wiedijk [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 19, № 12. – P. 1405-1412. 7. The effect of acute and regular exercise on calcium, phosphorus and trace elements in young amateur boxers / C. Karakukcu, Y. Polat, Y. Torun [et al.] // *Clin. Lab.* – 2013. – Vol. 59 (5-6). – P. 557-562. 8. Effects of sports training and nutrition on bone mineral density in young Indian healthy females / R. Marwaha, S. Puri, N. Tandon [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 134. – P. 307 – 313. 9. Небожина М.В. Влияние экспериментального гипотиреоза, вызванного введением мерказолила на состояние процессов свободнорадикального окисления в ткани печени в условиях рентгеновского облучения / М.В. Небожина // *Эндокринолог.* – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 261. 10. Самойлов Н.Г. Структура скелетных мышц в условиях сочетания денервации, физической нагрузки и лазеропунктуры / Н.Г. Самойлов // *Арх. анатом., гистолог. и эмбриолог.* – 1991. – Т. 100, № 4. – С. 81-85. 11. Лемешко Б. О нормальности погрешностей измерений в классических экспериментах и мощности критериев, применяемых для проверки отклонения от нормального закона / Борис Лемешко, Андрей Рогожников // *Метрология.* – 2012. – № 5. – С. 3-26. 12. Децик О.З. Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень / О.З. Децик // *Галицький лікар. вісн.* – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 5-8.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Резюме. В условиях действия физической нагрузки не обнаружено значительных изменений гормонального профиля и структурных особенностей щитовидной железы. Влияние физической нагрузки на фоне гиподисфункции щитовидной железы предопределяет ухудшение тиреоидного статуса. В частности, установлено увеличение содержания тиреотропного гормона аденогипофиза, уменьшение концентрации свободного тироксина и тиреоидного индекса в сравнении с аналогичными показателями животных с гипотиреоидной дисфункцией на фоне гистологических изменений в структуре щитовидной железы.

Ключевые слова: морфология щитовидной железы, тиреотропный гормон аденогипофиза, тиреоидные гормоны, гипотиреоидная дисфункция, физическая нагрузка.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF THE THYROID GLAND UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROID DYSFUNCTION AND PHYSICAL EXERTION

Abstract. No significant changes of hormonal profile and structural features of the thyroid gland were detected under conditions of physical exertion. The influence of physical exertion against the ground of hypofunction of the thyroid gland causes deterioration of the thyroid status. The increase of the content of thyroid-stimulating hormone secreted by the anterior pituitary gland, decrease of the concentration of free thyroxin and thyroid index as compared to the similar indices of animals with hypothyroid dysfunction were found against the ground of histological changes in the structure of the thyroid gland.

Key words: morphology of thyroid gland, thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland, thyroid hormones, hypothyroid dysfunction, physical exertion.

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Надійшла 02.02.2015 р.
Рецензент – проф. Давиденко І.С. (Чернівці)