

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОЗА L-ТИРОКСИНОМ В КОМПЛЕКСЕ С КАЛЬЦИТОНИНОМ

Остапенко О.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ключевые слова: гипотиреоз, крысы, гепатоциты, L-тироксин, кальцитонин, электронная микроскопия.

Повышенное внимание к вопросу тиреологии обусловлено широким распространением заболеваний щитовидной железы, а также тем, что ее гормоны являются главным регулирующим звеном [1]. Недостаточное поступление йода как основного строительного материала для синтеза гормонов щитовидной железы приводит к гипотиреозу, обуславливающему развитие целого спектра патологических состояний. По-новому заставила взглянуть на проблему йодного дефицита Чернобыльская катастрофа. В последнее десятилетие резко увеличилась частота заболеваний щитовидной железы. Проведенное Институтом эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко при поддержке ЮНИСЕФ общенациональное исследование (2002 г.) продемонстрировало актуальность проблемы йодного дефицита для всей территории Украины [2].

Сразу после установления диагноза гипотиреоза начинается заместительная терапия тиреоидными препаратами. Согласно с Международным пособием по лабораторной диагностике, во время проведения заместительной терапии гипотиреоза преимущества имеют препараты левотироксина (Е-тироксин) [3]. Тироксин на 70% всасывается в желудочно-кишечном тракте без изменений [4]. Однако заместительная монотерапия Е-тироксином не обеспечивает полной компенсации гипофункции щитовидной железы. Причиной недостаточности монотерапии гипотиреоза является дефицит еще одного гормона щитовидной железы - кальцитонина [5].

Вопросы морфологических изменений в разных органах при гипотиреозе изучены недостаточно. Отдельные работы посвящены структурным перестройкам сердца, коры головного мозга, яичников, почек, однако вопрос об морфологических изменениях в компонентах печени при гипотиреозе и его коррекции изучены недостаточно.

Целью данной работы было изучение морфофункциональных изменений в клетках печени при коррекции экспериментального послеоперационного гипотиреоза Е-тироксином и кальцитонином.

Материалы и методы. Объектом исследования стала печень половозрелых беспородных мышей самцов, которым в возрасте 3-4 месяца хирургическим путем моделировали состояние гипотиреоза. Животные были разделены на три группы, соответственно поставленной цели исследования. I группа - интактные, не оперированные

крысы; II группа - животные, которым моделировали состояние гипотиреоза; III - прооперированные животные, получающие комбинированное лечение L-тироксином ("Фармак", Украина) в дозе 10 мкг/кг per os и кальцитонином (препарат "Миакальчик", "Novartis", Швейцария) в дозе 1,0 МО/кг.

Содержание, уход за животными и все манипуляции проводили соответственно положению "Европейской конвенции про защиту позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей" (Страсбург, 1985).

Гипотиреоз моделировали хирургически разработанным методом, подтвержденным патентом [6]. Для контроля эффективности гипотиреоза, у экспериментальных животных изучали содержание тироксина в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Материалом для электронно-микроскопического исследования были кусочки печени крыс. Фрагменты печени фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на коллоидном буфере с дофиксацией в 1% растворе осмиевой кислоты. Обезжировали в спиртах и ацетоне. Заливали в смесь эпон-аралдит, согласно общепринятой методике. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB III (Швеция). Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным раствором 2% уранилацетата и цитратом свинца. Препараты исследовали с помощью электронного микроскопа ПЕМ-125К.

Результаты и их обсуждение. В результате удаления щитовидной железы у крыс формируется состояние стойкого гипотиреоза. Об этом свидетельствует достоверное снижение концентрации свободного тироксина в плазме крови по сравнению с контролем.

При одновременном применении L-тироксина и кальцитонина обычная пространственная конфигурация и тканевой состав долек печени не нарушены, в них сохраняется радиальная ориентация печеночных пластинок, сходящихся к терминальной центральной вене. В части сосудов отмечаются явления стаза эритроцитов и плазмы крови.

Характерным является мозаичность долек печени. Подавляющее большинство гепатоцитов имеет обычное светооптическое строение. Наблюдаются участки клеточной пролиферации, состоящие из мелких гепатоцитов и соединительнотканых клеток, локализованные большей частью в портальных трактах вокруг междольковых сосу-

дов. Волокна коллагена сопровождаются клетками фибробластического дифферона и гепатоцитами с признаками дистрофии и некроза. В данных участках нарушается балочное строение долек.

Электронномикроскопический анализ выявил ультраструктурные изменения, свидетельствующие об относительно положительном эффекте комбинированной терапии. В большей части гепатоцитов наблюдается лучшая сохранность мембранных и немембранных клеточных структур. Кариолема подавляющего большинства гепатоцитов, с хорошо выраженными ядерными порами, четко контурируется (рис.1). Хроматин имеет обычные электронно-микроскопические характеристики. Гранулярная ЭПС, как структурный носитель рибосом, развита относительно не плохо, при этом она организована в стопки, состоящие из 1-5 мембранных цистерн. Отмечается повышенное количество свободных полисом. Об активировании внутриклеточной аутолитической функции свидетельствует наличие в цитозоле повышенного содержания электронносветлых вакуолей, к стенке которых прилежат пузырьки, митохондрии (рис.2).

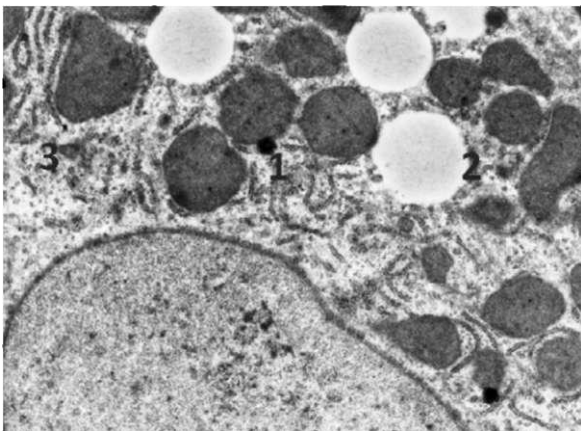


Рис.1. Фрагмент печени крысы через 100 суток после тиреоидэктомии, лечения L-тироксидом в комплексе с кальцитонином. Скопление митохондрий (1) и везикул (2) в цитоплазме гепатоцита. Хаотично расположенные цистерны гранулярной ЭПС (3). Электронограмма. Ув.8000.

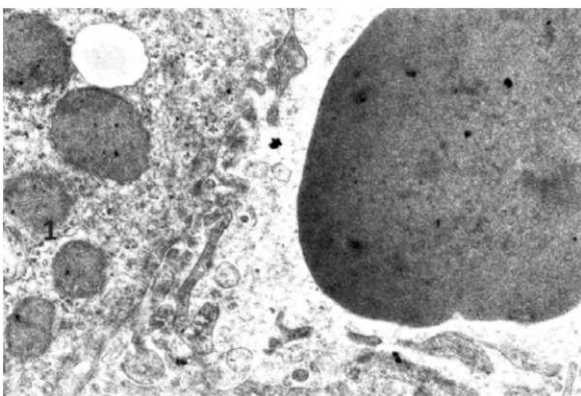


Рис.2. Фрагмент печени крысы через 100 суток после тиреоидэктомии, лечения L-тироксидом в комплексе с кальцитонином. Деструктивно измененные митохондрии (1) на васкулярном полюсе гепатоцита. Электронограмма. Ув.12000

Отмечается выраженная дезорганизация митохондрий. В части митохондрий отмечается деструкция крист и просветление матрикса. Другая часть митохондрий имеет электронноплотный матрикс с частичным или полным разрушением крист. Сохраняются признаки структурной дезорганизации плазмолеммы на билиарном полюсе гепатоцита. Желчные капилляры в ряде случаев сильно расширены и имеют неровную форму просвета. При этом наблюдается нарушение плотных контактов на билиарной стороне гепатоцита и потеря микроворсинок. В просвете синусоидных капилляров, кроме фиброцитов выявляются и клетки Купфера с крупным ядром и преобладанием эухроматина. Несмотря на позитивное влияние комбинированной терапии, L-тироксидом и кальцитонином, наблюдается стаз и сладж эритроцитов в кровеносных сосудах разного диаметра.

Таким образом, применение кальцитонина в комбинации с L-тироксидом обеспечивает лучшую сохранность структур печени. Возможно, это связано с антиапоптотическим эффектом кальцитонина. Применение комбинированной терапии позволяет предупредить повреждения клеточного состава печени при послеоперационном гипотиреозе.

Выводы:

1. На фоне манифестного гипотиреоза прогрессируют повсеместные патологические изменения в клетках печени, чего не наблюдается при применении комплексной терапии L-тироксидом с кальцитонином.

2. Комбинированная терапия L-тироксидом и кальцитонином уменьшает степень дистрофических изменений в структурной организации печени.

3. Применение L-тироксина в комплексе с кальцитонином значительно улучшает ультраструктурную организацию гепатоцитов, в поздние сроки (100 суток) исследования после тиреоидэктомии.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Недостаточное количество литературных данных подтверждает необходимость дальнейшего изучения морфофункциональных изменений структурной организации печени на разных сроках послеоперационного гипотиреоза с целью использования полученных результатов для диагностики, оценки протекания и терапии манифестного гипотиреоза.

Результаты исследований позволяют утверждать, что при послеоперационном гипотиреозе необходимо применять комбинированную терапию L-тироксидом и кальцитонином. Полученные данные могут быть использованы при изучении соответствующих тем на кафедрах гистологии и эмбриологии, патологической анатомии, эндокринологии и т.д.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.мед.н.,
професор Чайковський Ю.Б.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Маменко М.Е. Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? / М.Е. Маменко // Дитячий лікар - 2012. - № 3-4 (16-17). - С. 5-13.
2. Звіт "Про національні дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів" - К.: Прем'єра Медіа, 2004. - 64 с.

3. Большова О.В. та ін. Уроджений гіпотиреоз: сучасні аспекти патогенезу, клініки, діагностики і лікування / О.В. Большова, В.А. Музь, І.Ю. Шевченко, О.В. Самсон // Український терапевтичний журнал. - 2005. - № 3. - С.102-109.
4. Zimmermann M.B. Iodine-deficiency disorders / M.B. Zimmermann, P.L. Jooste, C.S. Pandav // Lancet. - 2008. - Vol.372(9645). - P.1251-1262.
5. Пилипенко В.М. Вроджений гіпотиреоз: сучасні погляди на стару проблему / В.М. Пилипенко // Ендокринологія. - 2008. - Т.13, №1. - С. 151-162.
6. Патент №27821, Україна, МПК Є09В23/28(2006.01) Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів // Стеченко Л. О., Петренко В. А., Бик П. Л., Кузян В. Р, Куфтирева Т. П.; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця-№и200708689; Заявл. 30.07.2007. Опубл.: Промислова власність. Офіційний бюлетень.-2007 р.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ Ь-ТИРОКСИНОМ В КОМПЛЕКСІ З КАЛЬЦИТОНІНОМ

Остапенко О.В.

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Резюме: За допомогою метода трансмісійної електронної мікроскопії проведено дослідження ультраструктури клітин печінки щурів через 100 днів після тиреоїдектомії. Тваринам проводилася терапія L-тироксину у комплексі з кальцитоніном. У дослідженні з'ясовано, що тиреоїдектомія впливає на морфофункціональний стан печінки щурів. Встановлено, що застосування L-тироксину та кальцитоніну, як коригуючого фактору, призводить до мінімальних структурних змін печінки тварин.

Ключові слова: гіпотиреоз, щури, гепатоцит, L-тироксин, кальцитонін, електронна мікроскопія

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF LIVER OF RATS UNDER HYPOTHYROIDISM AND L-THYROXIN COMBINATION WITH CALCITONIN TREATMENT

Ostapenko O.V.

National O.O.Bogomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary: We studied rat's hepatocytes ultrastructure after 100 days after thyroidectomy by transmission electron microscopy method. Experimental animals received L-thyroxine with calcitonin treatment. It is discovered in research, that thyroidectomy influences on the morphofunctional state of liver of rats. It was stated that use of L-thyroxine and calcitonin as corrective factor, leads to minimal structural changes of animals' liver.

Key words: Hypothyroidism, rats, hepatocytes, L-thyroxine, calcitonin, electron microscop