

УДК: 611.814.3:611.652:612.662:616.441-008.64-085:57.084

Д.О. Лавріненко, Л.О. Стеченко, В.Р. Костів, Ю.І. Бабаскін УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛАКТОТРОПОЦИТІВ ТА ГОНАДОТРОПОЦИТІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОСТОПЕРАЦІЙНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;

Лавріненко Д.О., Стеченко Л.О., Костів В.Р., Бабаскін Ю.І. Ультроструктура лактотропоцитів та гонадотропоцитів щурів за умов фармакологічної корекції постопераційного гіпотиреозу // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 35-38.

Традиційна монотерапія постопераційного гіпотиреозу L-тироксинам не повертає до нормальних показників якості життя хворих. Досліджена та доведена ефективність комбінованої терапії L-тироксинам та кальцитоніном. Проведено ультроструктурне дослідження аденогіпофізу щурів для порівняння ефективності планів лікування.

Ключові слова: гіпотиреоз, аденогіпофіз, лактотропоцити, гонадотропоцити, L-тироксин, кальцитонін.

Лавриненко Д.А., Стеченко Л.А., Костив В.Р., Бабаскин Ю.И. Ультроструктура лактотропоцитів і гонадотропоцитів крыс при условиях фармакологической коррекции постоперационного гипотиреоза // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С.35-38.

Традиционная монотерапия постоперационного гипотиреоза L-тироксинам не возвращает к нормальным показателям качество жизни больных. Исследована и доказана эффективность комбинированной терапии L-тироксинам и кальцитониним. Проведено ультроструктурное исследование аденогипофиза крыс для сравнения эффективности планов лечения.

Ключевые слова: гипотиреоз, аденогипофиз, лактотропоциты, гонадотропоциты, L-тироксин, кальцитонин.

Lavrinenko D.O., Stechenko L.O., Kostiv V.R., Babaskin Ju.I. Lactotroph and gonadotroph ultrastructure research in rats under conditions of pharmacological postoperative hypothyroidism correction // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 35-38.

Traditional L-thyroxine monotherapy of postoperative hypothyroidism doesn't bring life quality of patients back to normal rates. Efficiency of combined therapy with L-thyroxine and calcitonin was studied and proved. Adenohypophyse ultrastructure study in rats was carried out to compare efficiency of treatment plans.

Key words: hypothyroidism, adenohypophyse, lactotrophs, gonadotrophs, L-thyroxine, calcitonin.

Екологічна та радіаційна ситуація, що постійно змінюється з часів аварії на Чорнобильській АЕС 1986 р., спричиняє збільшення частоти захворювань на гіпотиреоз. Порушення функції щитоподібної залози частіше зустрічаються у жінок і спричиняють вплив на їхнє репродуктивне здоров'я, а таким чином – на здоров'я населення в цілому. Це частково пов'язане з розвитком синдрому гіперпролактинемії [1].

За даними досліджень та клінічних спостережень, якість життя хворих на гіпотиреоз, що приймають L-T4, відрізняється від якості життя пацієнтів без гіпотиреозу приблизно на 20%, навіть за умови компенсування гіпотиреозу фармакологічно [2]. Так серед 1525 хворих, що отримували L-T4, у 17,5% був помітний субклінічний первинний гіпотиреоз, у 0,7% – яскраво виражений гіпотиреоз [3].

Дослідженнями виявлено, що певну роль в патогенезі змін при гіпотиреозі відіграє тирокальцитонін. Недостатній ефект монотерапії L-тироксинам у хворих з післяопераційним гіпотиреозом може бути обумовлений нехтуванням кальцитоніном. Деякі дослідження вказують не тільки на кореляцію між рівнем про-

лактину і кальцитоніну [4], а й на їхній антагонізм [5].

Враховуючи тісний взаємозв'язок тиреотропної та лактотропної функції гіпофізу, було б логічним пояснити зміни в репродуктивній системі саме цими показниками при патологіях щитоподібної залози.

Метою роботи є вивчення морфофункціонального стану лактотропоцитів та гонадотропоцитів гіпофізу щурів в динаміці післяопераційного гіпотиреозу та при його фармакологічній корекції.

Матеріали і методи. Дослідження проводилося на 21 статевозрілих щурах-самках, яким у віці 3 – 4 місяців моделювався гіпотиреоз. Тварини були розділені на наступні групи: віварійний контроль (неоперовані щури); тварини, яким хірургічно моделювали стан гіпотиреозу (I дослідна група); тиреоїдектомовані щури, які отримували гормонзамісну терапію L-тироксинам в дозі 10мкг/кг маси тварини (II дослідна група); прооперовані тварини, які отримували комбіноване лікування L-тироксинам в дозі 10мкг/кг маси тварини та кальцитоніном в дозі 0,1 МО/кг маси (III дослідна група). Ультроструктура лактотропоци-

тів та гонадотропоцитів аденогіпофізу трьох дослідних груп тварин досліджувалася через 50 та 100 діб після тиреоїдектомії. З ділянок аденогіпофізу виготовляли ультратонкі зрізи на ультратомі LKB III, контрастували ураніацетатом і цитратом свинцю та досліджували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопу ПЕМ-125К.

Для морфометричних досліджень використовували програму «Органела», розроблену на базі лабораторії електронної мікроскопії Інституту проблем патології НМУ: в пролактотропоцитах гіпофізу здійснювався підрахунок гранул, які можна умовно розділити на 3 типи. I тип представляє собою популяцію гранул, що формуються. Ці гранули округлої форми, дрібні, мають високу електронну щільність та оточені мембраною. II тип гранул відображає зрілі форми, які депоновані в пролактотропоцитах. Вони більші за розміром, також округлої форми, вміст їх має меншу електронну щільність, порівняно з I типом гранул, ззовні вкриті суцільною мембраною, без електроннопрозорого обідка. III тип складається з гранул, вміст яких виводиться з клітини. Ці органели неправильної форми, мають меншу електронну щільність та не оточені мембраною, їх вміст «дифундує» в цитоплазму. Статистична обробка отриманих даних проводилася згідно з методиками математичної статистики.

Результати та їх обговорення. Через 50 діб після тиреоїдектомії у щурів з експериментальним гіпотиреозом в лакотропоцитах на фоні незмінених гранул I, II та III типів виявляються атипові гранули, у яких частина матриксу просвітлена і, очевидно, не містить гормону, має тільку мембрану, а інша частина гранули заповнена електроннощільним вмістом (рис.1).

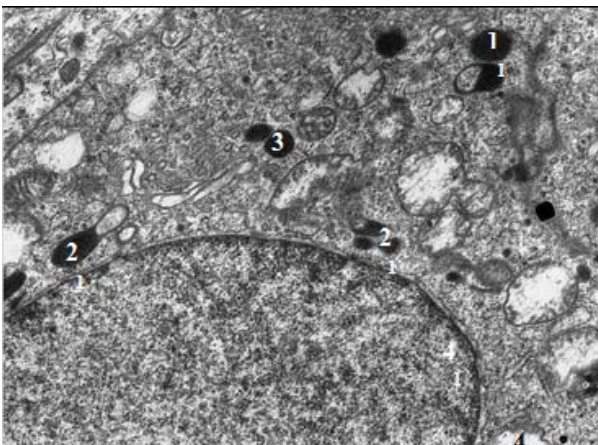


Рис.1. Фрагмент лакотропоцита щура з експериментальним гіпотиреозом через 50 діб після тиреоїдектомії: 1 – гранула 3-го типу; 2 – атипові гранули; 3 – гранула 2-го типу; 4 – розширені каналці агранулярної ЕС. Збільшення $\times 9600$.

В окремих клітинах представлені в значній кількості гранули третього типу, розміщені в зоні комплексу Гольджі. Дані морфометричного аналізу підтверджують візуальні спостереження і вказують, що в пролактотропоцитах тварин з експериментальним гіпотиреозом різко переважають гранули третього типу, тобто ті, з яких гормон активно дифундує у кров. Спостерігається велика кількість поліморфних мітохондрій, які часто гіпертрофовані, з просвітленим матриксом. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки місцями патологічно розширені. У цитоплазмі лакотропоцитів переважає велика кількість порожніх розширених каналців гранулярної ЕПС. Це може свідчити про порушення синтезу пролактину і ущільнення гормону уже всередині каналців ЕПС.

Така електронномікроскопічна картина підтверджується даними літератури щодо наявності у хворих на гіпотиреоз гіперпролактинемії [3]. Очевидно, остання пов'язана із впливом на пролактотропоцити тиреоїберину, який виводиться у кров у відповідь на нестачу тиреоїдних гормонів і підвищує секрецію як тиреотропного, так і лакотропного гормону.

Аналогічні зміни в лакотропоцитах даної групи тварин (тиреоїдектомовані тварини без корекції) спостерігаються і через 100 діб після тиреоїдектомії, проте на цьому терміні дослідження у клітинах переважають порожні розширені каналці зернистої ендоплазматичної сітки, з дрібнозернистим білковим вмістом, а гранули мають неправильну форму (рис.2).

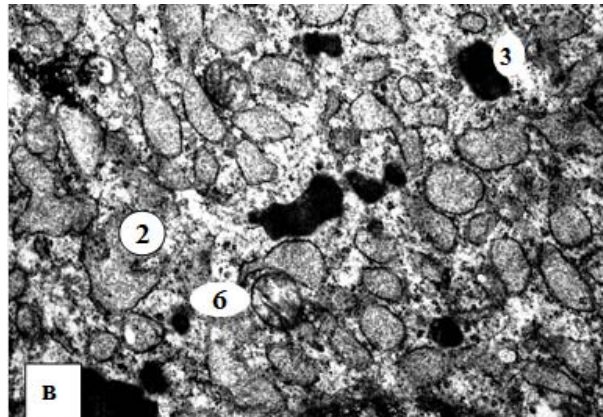


Рис. 2. Лакотропоцити щура через 100 діб після тиреоїдектомії: 2 – різко розширений каналець зернистої ендоплазматичної сітки; 3 – гранула 3-го типу; 6 – мітохондрія. Збільшення $\times 15840$.

За даними морфометричного аналізу лакотропоцитів тварин з експериментальним гіпотиреозом (рис.5) через 50 та 100 діб після тиреоїдектомії в них суттєво переважають гранули третього типу. Їх міститься 85%, 73,7 % та 27% відповідно на 50 і 100 добу після тиреоїдектомії та у контролі. Через 100 діб після тиреоїдектомії підвищується вміст гранул II ти-

пу, порівняно із попереднім терміном дослідження, проте залишається нижчим, ніж у контролі.

Гонадотропоцити практично не зазнають ультраструктурних змін, порівняно із контролем, у всі терміни дослідження. На всіх термінах дослідження в гонадотропоцитах спостерігається світле ядро з ядрцем (рис.3).

У частині мітохондрій реєструється деструкція крист, проте це явище характерно для всіх клітин аденогіпофіза і виявляється в усіх досліджених групах тварин, в тому числі у контрольній. При застосуванні L-тироксину у щурів з експериментальним гіпотиреозом у пролактотропоцитах спостерігається розширення та збільшення кількості каналців гранулярної ЕПС та велика кількість білкових гранул переважно другого типу. Це наближає їх ультраструктуру до клітин контрольних тварин.

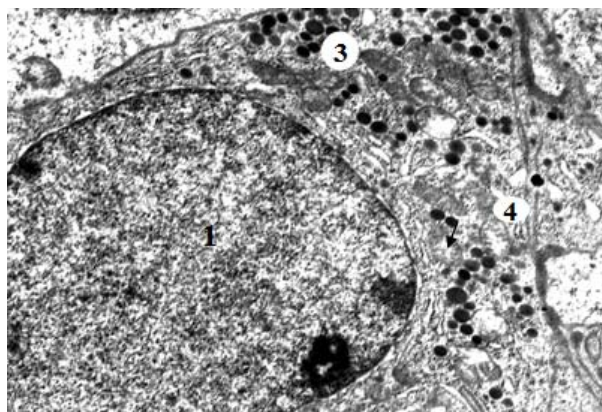


Рис. 3. Гонадотропоцит щура через 100 діб після тиреоїдектомії: 1 – ядро; 2 – ядрце; 3 – гранули; 4 – мітохондрія. Збільшення x15840

За даними морфометричного аналізу в цій групі тварин відсоток гранул другого і третього типу приблизно однаковий, що свідчить про нижчий рівень секреції гормону у порівнянні з групою без фармакологічної корекції, а також відновлення його депонування за рахунок зниження секреції тиреоліберину в умовах еутиреоїдного статусу, який забезпечується адекватною дозою L-тироксину. При цьому значно підвищується вміст гранул першого типу як у порівнянні з попередньою групою тварин, так і в порівнянні з контролем. Це може бути пов'язано із впливом тироксину, який є універсальним стимулятором білкового синтезу. Через 100 діб після тиреоїдектомії (рис.5) переважають гранули III типу, проте їх кількість значно менша порівняно з першою експериментальною групою.

У гонадотропоцитах у всі терміни дослідження (50 та 100 діб після операції) спостерігається значна кількість гранул правильної округлої форми, що займають практично всю цитоплазму. При цьому каналці зернистої

ендоплазматичної сітки не розширені, наявні в невеликій кількості. Мітохондрії з просвітленим матриксом, гіпертрофовані, скупчені у центрі клітин (рис. 3).

При застосуванні L-тироксину у комплексі з кальцитоніном у гонадотропоцитах спостерігається значна кількість гранул, ознак порушення білкового синтезу немає. У пролактотропоцитах також відсутні ознаки будь-якої клітинної патології. В клітинах міститься значна кількість гранул, переважно другого типу, що підтверджується морфометричним аналізом. Повернення співвідношення різних типів гранул до контрольних величин відповідає якісним ознакам нормалізації обмінних процесів (рис. 4).

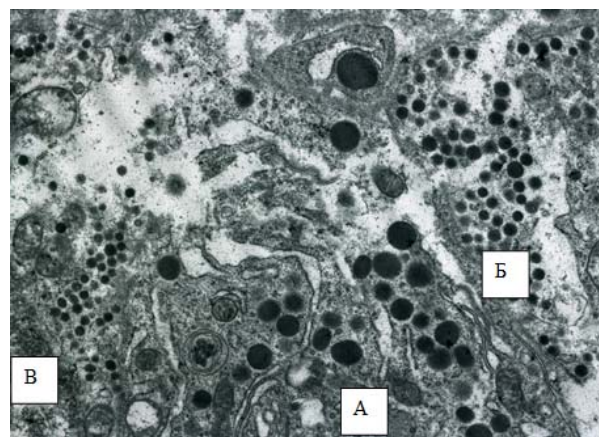
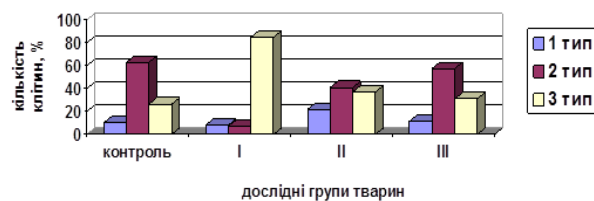


Рис. 4. Пролактотропоцит (А), гонадотропоцит (Б) щура з експериментальним гіпотиреозом через 50 діб після тиреоїдектомії після лікування L-тироксину. Збільшення x9600

Гр.1. Вміст гранул різних типів у цитоплазмі лакотропоцитів різних груп тварин через 50 діб після тиреоїдектомії (%)



Гр.2. Вміст гранул різних типів у цитоплазмі лакотропоцитів різних груп тварин через 100 діб після тиреоїдектомії (%)



Рис. 5. Порівняння вмісту гранул різних типів у цитоплазмі лакотропоцитів дослідних груп

В умовах гіпотиреозу відсутня стимуляція секреції пролактину тиреоліберином, а екзогенний кальцитонін, який має властивість знижувати продукцію пролактину, справляє

своєрідну протидію L-тироксину, який стимулює білковий синтез і тим самим підвищує продукцію, в тому числі і білкового гормону пролактину.

Морфометричний аналіз показує, що в лактотропоцитах аденогіпофіза щурів, які отримували L-тироксин в комплексі з кальцитоніном, міститься значна кількість гранул, переважно другого типу, що підтверджується морфометричним аналізом (див. рис.5). Останній показує, що співвідношення різних типів гранул в цій групі тварин через 50 діб після тиреоїдектомії повертається до такого у контролі. Через 100 після тиреоїдектомії спостерігається помірне зменшення відносної кількості гранул I типу за рахунок II і III типу, проте значущої різниці з контролем також немає.

Висновки: Таким чином, у лактотропах аденогіпофіза гіпотиреоїдених щурів без корекції спостерігаються ознаки гіперсекреції, а за морфометричними даними в них переважають гранули, з яких гормон дифундує у кров. Застосування L-тироксину значно зменшує прояви гіперсекреції, проте спостерігається підвищення кількості новоутворених гранул. Через 100 діб після тиреоїдектомії при застосуванні L-тироксину, як і у нелікованих тварин переважають гранули, з яких гормон дифундує у кров, проте їх відносний вміст менший, ніж у тварин без лікування за рахунок більш «молодих» форм гранул. Застосування L-тироксину в комплексі з кальцитоніном призводить до збереження нормальної ультраструктурної організації лактотропів аденогіпофіза щурів та нормалізує співвідношення гранул різних типів в цих клітинах.

Гонадотропоцити аденогіпофіза щурів за умов післяопераційного гіпотиреозу зберігають ультраструктуру, наближену до такої у тварин контрольної групи, відмічається лише незначний вміст білкових гранул. При застосуванні L-тироксину в них відмічається збільшення кількості білкових гранул, скупчення мітохондрій в центрі клітин, тоді як при застосуванні комбінованого лікування L-тироксином та кальцитоніном структура ідентична структурі гонадотропів гіпофізу тварин контрольної групи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Іванюта Л.І., Іванюта І.С. Репродуктивне здоров'я жінок і функція щитоподібної залози / Л.І.Іванюта, І.С.Іванюта // Жіночий лікар. – 2008. – №6. – С.25
2. Хрыщанович В.Я. Оценка качества жизни пациентов с первичным послеоперационным гипотиреозом, принимающих L-тироксин (Белорусский Государственный медицинский университет), <http://www.bsmu.by/>.

3. Хрыщанович В.Я. Оценка эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов с первичным гипотиреозом (Белорусский Государственный медицинский университет), <http://www.bsmu.by/>.

4. Алешин Б.А., Бриндак О.И., Загуровский В.М. Взаимоотношения между пролактином и кальцитонином/ Алешин Б.А., Бриндак О.И., Загуровский В.М. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985, №11 – С.607–608.

5. Bryan P. Hyaluronate Inhibition of Chondrogenesis: Antagonism of Thyroxine, Growth Hormone, and Calcitonin/ Bryan P. // Toole 1. 1 Developmental Biology Laboratory, <http://www.sciencemag.org/>.

Надійшла 17.09.2013 р.

Рецензент: проф. С.А. Кащенко