

Морфофункціональний стан щитоподібної залози після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Мета роботи — дослідити морфофункціональні зміни ЩЗ молодих щурів після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші (ГГС) саногенного рівня. **Результати.** Досліджували вплив дозованої нормобаричної ГГС у переривчастому режимі на морфофункціональні показники щитоподібної залози (ЩЗ) 3-місячних щурів лінії Wistar. Після 28-добового впливу ГГС (12% кисню в азоті) в ЩЗ тварин зменшився внутрішній діаметр фолікулів, збільшилися висота тиреоцитів, чисельність інтерфолікулярних острівців, резорбційних вакуолей у колоїді фолікулів, знизився індекс накопичення колоїду, зменшилася кількість елементів сполучної тканини в залозі. **Висновки.** Дозована нормобарична ГГС саногенного рівня посилює функціональну активність ЩЗ молодих тварин.

Ключові слова: щитоподібна залоза, нормобарична гіпоксична газова суміш.

Останніми роками широке застосування в клінічній та експериментальній медицині отримав метод гіпокситерапії, в основі якого лежить використання короточасних гіпоксичних стимулів, що приводять до підвищення специфічної та неспецифічної резистентності організму [1]. Високу ефективність застосування переривчастої гіпоксичної газової суміші (ГГС) показано у лікуванні та реабілітації пацієнтів із захворюваннями органів дихання [2], серцево-судинної [3], нервової системи [4] тощо.

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) беруть безпосередню участь в обміні речовин, у регу-

ляції кисневого метаболізму в організмі. Головним ефектом тиреоїдних гормонів є активація транскрипції значної кількості генів у ядрі [5]. Патологія ЩЗ посідає одне з провідних місць у структурі ендокринних захворювань, згідно зі статистикою її мають 8% населення Землі. Дані наукових праць, присвячених дослідженню ефектів ГГС на тлі різних порушень фізіологічних функцій ЩЗ, є досить суперечливими [6]. Це може бути пов'язано з проведенням досліджень впливу гіпоксії за умов гіпо- або нормобарії, тривалістю та режимом подачі ГГС, використанням тварин різного виду та віку тощо. Більшість дослідників вивчали вплив ГГС на стан ЩЗ за зниженого атмосферного тиску [7-9]. Праць, присвячених дослідженню впливу нормобаричної ГГС на паренхіму ЩЗ, бракує [10].

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, вул. Богомольця, 4, 01024. E-mail: biolag@ukr.net

Оригінальні дослідження

Тому дослідження морфофункціональних змін ЩЗ після впливу нормобаричної переривчастої ГГС є перспективним напрямком.

Мета роботи — дослідити морфофункціональні зміни ЩЗ молодих щурів після впливу нормобаричної ГГС саногенного рівня.

Матеріали та методи

Експеримент проведено у весняний період на 24 щурах-самцях лінії Wistar віком 3 місяці. Тварин контрольної та дослідної груп утримували на стандартному харчовому раціоні. Нормобаричну ГГС (12% кисню в азоті) подавали щодня, за допомогою апарата гірського повітря «Борей», у переривчастому режимі — 15 хв деоксигенація / 15 хв реоксигенація протягом 2 годин. Тривалість експерименту склала 28 діб. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей.

По закінченні досліду евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. З лівої та правої часток ЩЗ кожної тварини виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксацію проводили в рідині Буена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафін. Парафінові зрізи забарвлювали еозином і гематоксилином Бемера, а для візуалізації елементів сполучної тканини — за методом Ван-Гізона та Масона [11]. Препарати аналізували на світлооптичному мікроскопі. На цифрових зображеннях здійснювали морфометрію за допомогою комп'ютерної програми IMAGE J. Морфометричні методи дослідження структури ЩЗ дозволяють кількісно оцінити характер її структурної перебудови та ступінь морфофункціональної активності [12]. На гістологічних зрізах вимірювали площу поперечного перерізу фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів, висоту тиреоцитів, підраховували кількість тиреоцитів у фолікулі, визначали фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду [13, 14]. Оцінку стану строми ЩЗ проводили шляхом вимірювання ширини міжчасткових, міжчасточкових і міжфолікулярних прошарків сполучної тканини [15].

Морфометричні дані обробляли методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм *t* Стьюдента.

Результати та обговорення

Виявлено, що ЩЗ щурів, які зазнавали впливу ГГС, має збережену фізіологічну структуру. Фолікули як у контрольній, так і в дослідній групі тварин мали овальну чи округлу форму та різні розміри (рис. 1). Середні площі поперечного перерізу фолікула, колоїду та фолікулярного епітелію у щурів, які дихали ГГС, не мали вірогідних відмінностей від контрольних показників. Зовнішній діаметр фолікулів дослідних тварин залишався на рівні контрольних значень, а внутрішній — мав тенденцію до зниження на 6% (табл.).

У фолікулах тиреоцити утворювали стінку та розташовувалися в один шар на базальній мембрані, обмежуючи фолікул ззовні. У ЩЗ інтактних щурів тиреоцити мали переважно кубічну форму, з висотою в середньому 8,5 мкм. Колоїд — помірної щільності, з ділянками резорбції, що вказує на вивільнення

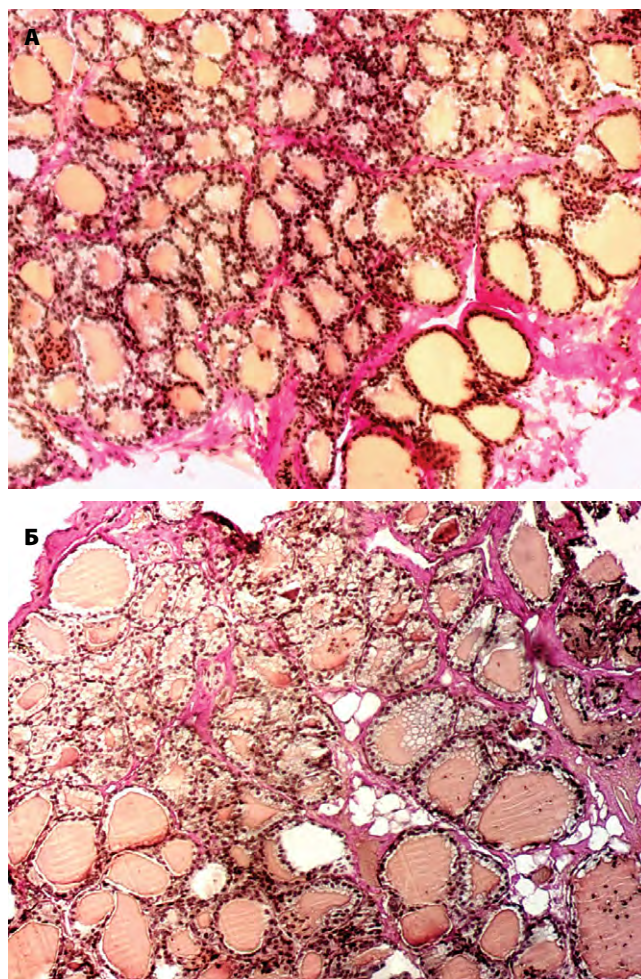


Рис. 1. Мікрофотографія зрізу щитоподібної залози інтактної тварини (А) та після впливу гіпоксичної газової суміші (Б). Забарвлення за Ван-Гізонам, $\times 200$.

Таблиця. Морфометричні показники стану щитоподібної залози щурів після впливу гіпоксичної газової суміші ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Контроль	Гіпоксична газова суміш
Площа фолікула, мкм ²	3283±170	3450±137
Площа колоїду, мкм ²	1618±125	1772±88
Площа фолікулярного епітелію, мкм ²	1669±96	1679±83
Зовнішній діаметр фолікула, мкм	63,9±3,01	64,2±1,76
Внутрішній діаметр фолікула, мкм	47,0±3,29	44,2±1,65
Ефективний діаметр фолікула, мкм	72,4±3,98	74,2±2,17
Висота тироцитів, мкм	8,5±0,29	10,0±0,5*

Примітка: * — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

гормонів. У щурів, що зазнавали впливу ГГС, тироцити мали кубічну та призматичну форму з висотою на 18% ($p < 0,05$) більшою порівняно з контролем (рис. 1, табл.). Тироцити призматичної форми активно резорбують тиреоглобулін, виділяють активні гормони та секретують їх у кровеносне русло [14]. Колоїд фолікулів дослідних тварин містив численні резорбційні вакуолі. Кількість тироцитів у фолікулах як у контрольних, так і в дослідних тварин у середньому склала 20 ± 1 .

Фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду є інформативними показниками функціонального стану ЩЗ [14]. Фолікулярно-колоїдний індекс (відношення площі поперечного перерізу фолікулярного епітелію до площі колоїду) у щурів, які дихали ГГС, залишався близьким до контрольних значень. Водночас індекс накопичення колоїду (відношення внутрішнього діаметра фолікула до подвійної висоти фолікулярного епітелію) у тварин, які зазнавали 28-добового впливу ГГС, вірогідно зменшився на 20% порівняно з контролем (рис. 2). Зниження індексу накопичення колоїду свідчить про посилення секреції тиреоїдних гормонів у кровеносне русло [10].

У ЩЗ розташовано скупчення тироцитів без колоїду — інтерфолікулярні острівці. Вони містять малодиференційовані клітини та є джерелом формування нових фолікулів. Вважають, що регенерація паренхіми ЩЗ відбувається саме за рахунок інтерфолікулярних острівців. У даному дослідженні у щурів, які зазнавали впливу ГГС, виявлено тенденцію до збільшення кількості інтерфолікулярних острівців, що можна вважати ознакою активації процесів регенерації ЩЗ.

Зовні ЩЗ оточено капсулою зі щільної волокнистої сполучної тканини. До строми ЩЗ входять міжчасткова, міжчасточкова, міжфолікулярна та паравазальна сполучна тканина

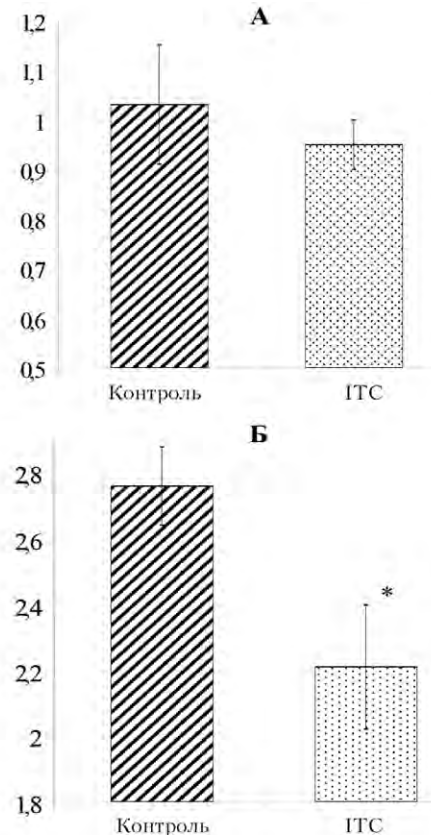


Рис. 2. Фолікулярно-колоїдний індекс (А) та індекс накопичення колоїду (Б) інтактних тварин і після впливу гіпоксичної газової суміші; тут і на рис. 3 * — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

(СТ). Міжчасткова СТ оточує кожен частку залози ззовні. Вона складається з товстих пучків колагенових волокон. До складу міжчасточкової СТ входять тонкі пучки колагенових волокон, які переплітаються в різних напрямках. Вона розділяє паренхіму ЩЗ на часточки. Міжфолікулярна СТ зв'язує фолікули між собою за рахунок ретикулярних і колагенових волокон, які влітаються у фолікулярні оболонки. Паравазальну СТ представлено еластиновими та колагеновими (меншою мірою) волокнами, які оточують судини залози [15]. Нами виявлено, що після впливу дозованої нормобаричної ГГС кількість елементів СТ зменшується. Так, у щурів дослідної групи ширина міжчасткової СТ знизилась на 13% ($p < 0,05$), міжчасточкової — на 3% і міжфолікулярної — на 10% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками (рис. 3). Це може вказувати на відносно збільшення маси паренхіми ЩЗ відносно маси сполучної тканини, що є показником інтенсифікації як функціональної, так і регенераторної активності залози.

Більшість дослідників вивчають стан ЩЗ після впливу гіпобаричної гіпоксії. Виявлено,

Оригінальні дослідження

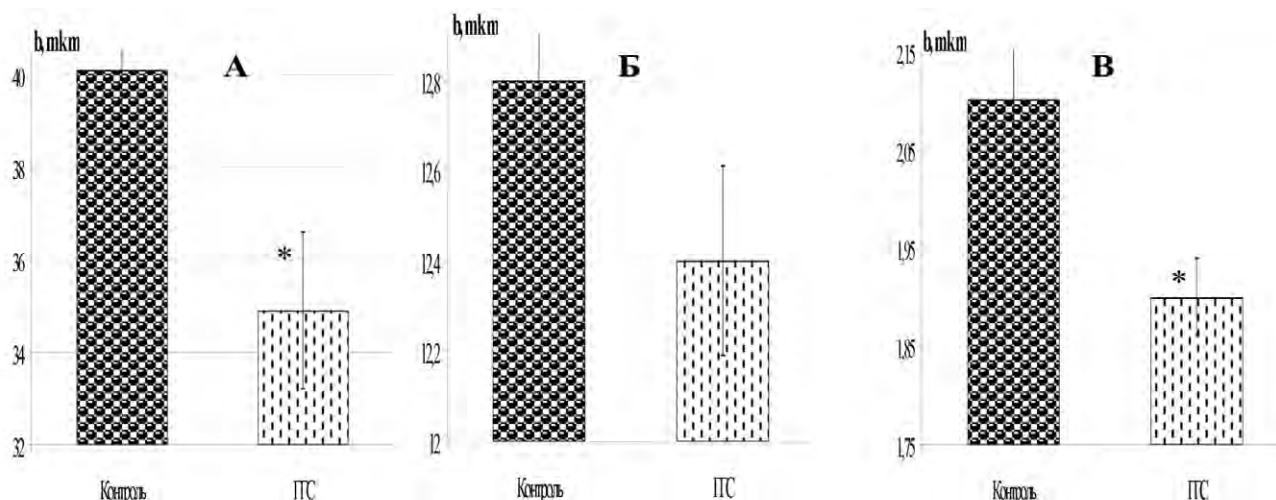


Рис. 3. Ширина прошарків міжчасткової (А), міжчасточкової (Б) і міжфолікулярної сполучної тканини (В) щитоподібної залози щурів після впливу гіпоксичної газової суміші.

що в умовах середньогір'я зростає активність ЩЗ, тоді як на великих висотах над рівнем моря і за умов кисневої депривації більшого ступеня її секреторна функція пригнічується. Так, Васильева Е.В. і співавт. виявили, що в перші дні адаптації (1-15 діб) до переривчастої гіпобаричної гіпоксії відбувається підвищення функціональної активності ЩЗ, що супроводжується збільшенням кількості функціонуючих капілярів, площі поперечного перерізу фолікулів і колоїду, висоти тиреоїдного епітелію, синтезом тиреоїдних гормонів. На 30-ту добу впливу ГГС морфофункціональні зміни в ЩЗ повертаються до вихідних значень [7]. Іншими дослідниками показано, що після підйому тварин без попередньої преадаптації до нестачі кисню на висоту 5200-7000 м над рівнем моря відбувається пригнічення функції ЩЗ, яке проявляється в різкому зниженні рівня тиреоїдних гормонів у крові [8, 16]. Yaluan M. et al. виявили, що за умов дихання ГГС посилюється синтез гіпоксіїндукovanого чинника в ЩЗ, який стимулює синтез тиреоїдних гормонів [17].

Висновки

За результатами дослідження структури ЩЗ 3-місячних щурів після 28-добового впливу дозованої нормобаричної ГГС у переривчастому режимі (15 хв деоксигенація / 15 хв реоксигенація протягом 2 годин), виявлено ознаки підвищення її функціонування. На це вказує зниження внутрішнього діаметра фолікулів і зростання висоти тиреоцитів, наявність численних резорбційних вакуолей у колоїді фолікулів,

зниження індексу накопичення колоїду, зростання чисельності інтерфолікулярних острівців, зменшення кількості елементів сполучної тканини в залозі. Це дозволяє стверджувати, що дозована нормобарична ГГС саногенного рівня посилює функціональну активність ЩЗ молодих тварин. Ці дані можуть не лише мати теоретичне значення, але й становлять певний практичний інтерес за потреби стимуляції функції ЩЗ за умов її зниження.

Список використаної літератури

1. Березовский В.А. Природная и инструментальная оротерапия. — Донецк: Изд-во Заславский А.Ю., 2012. — 304 с. (Berezovskii V.A. Natural and instrumental orotherapy. — Donetsk: Publishing House Zaslavsky A. Yu., 2012. — 304 p.).
2. Levashov M.I., Berezovskii V.A., Chaka E.G., Yanko R.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on total oxygen consumption and efficiency of cardio-respiratory mechanisms of oxygen supply in patients with a high risk of chronic obstructive pulmonary disease // *Fiziol. zhurnal.* — 2013. — Vol. 59, № 4. — P. 57-64.
3. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г., Жукова А.Г. Повышение резистентности мембранных структур сердца, печени и мозга при адаптации к периодическому действию гипоксии и гипероксии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2005. — Т. 140, № 9. — С. 257-260. (Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Zhukova A.G. Increased resistance of the membrane structures of the heart, the liver and the brain in adaptation to the periodic hypoxia and hyperoxia // *Biulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny.* — 2005. — Vol. 140, № 9. — P. 257-260).
4. Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Лихачев С.А. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак // *Медицинские новости.* — 2002. — № 6. — P. 54-57. (Biliavskii N.N., Kuznetsov V.I., Likhachev S.A. Using of interval normobaric hypoxic therapy for the treatment and prevention of transient cerebral ischemic attacks // *Medical News.* — 2002. — № 6. — P. 54-57).
5. Monazani F., Lawler J.M., Powers S.K. Thyroid hormone action on intermediary metabolism // *Can. J. Appl. Physiol.* — 1998. — Vol. 23, № 1. — P. 23-55.
6. Васильева Е.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной

железы у крыс в норме и при экспериментальной дисфункции: дис. канд. биол. наук: 03.00.13. — Ульяновск, 2009. — 165 с. (Vasilieva Ye.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on the morphological changes of the thyroid gland in rats in normal and under conditions of experimental dysfunction: dis. cand. biol. sciences: 03.00.13. — Ulyanovsk, 2009. — 165 p.).

7. Васильева Е.В., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин Н.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы // Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология. — 2008, № 8. — С. 8-13. (Vasilyeva Ye.V., Tararak T.Ya., Vasilieva N.A., Balykin N.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on the morphological changes of the thyroid gland // Vestnik TvGU. Series: Biologia and Ecologia. — 2008. — № 8. — P. 8-13).
8. Sawhney R.C., Malhotra A.S. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia // International Journal of Biometeorology. — 2010. — Vol. 34, № 3. — P. 161-163.
9. Khmel'nitskii O.K., Khmel'nitskaya N.M., Tararak T. Ya., Vasilieva N.A., Balykin M.V. Impact of intermittent hypobaric hypoxia on the thyroid morphofunctional state in experimental hyperthyroidism // Arkhiv Patologii. — 2006. — Vol. 68, № 6. — P. 31-33.
10. Yanko R.V. Morphofunctional changes in thyroid gland induced by normobaric hypoxia in young rats // Intern. J. Physiology and Pathophysiology. — 2014. — Vol. 5, № 4. — P. 283-290.
11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М.: Медицина, 1982. — 304 с. (Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. Bases of histology with a histological technique. — M.: Meditsina, 1982. — 304 p.).
12. Никоненко А.Г. Введение в количественную гистологию. — К.: Книга-Плюс, 2013. — 256 с. (Nikonenko A.G. Introduction to quantitative histology. — K.: Kniga-Plus, 2013. — 256 p.).
13. Забродин В.А. Морфология щитовидной железы и методы ее изучения: методические рекомендации. — Смоленск: Изд-во СГМА, 2005. — 37 с. (Zabrodin V.A. Morphology of thyroid gland and methods of its study: methodical recommendations. — Smolensk: SGMA, 2005. — 37 p.).
14. Никишин Д.В. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. — Пенза: Инф.-изд. центр ПГУ, 2008. — 64 с. (Nikishin D.V. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. — Penza: Inf. of publ. center PGU, 2008. — 64 p.).
15. Альошин В.Б. Тканевое давление и его значение в диагностике заболеваний щитовидной железы (анатомо-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27; Иркутск, 1994. — 16 с. (Alioshin V.B. Tissue pressure and its significance in diagnosis of thyroid diseases (anatomo-clinical research): avtoref. dis. ... cand. med. sciences: 14.00.27; Irkutsk, 1994. — 16 p.).
16. Александрова Н.В. Адаптивно-компенсаторные изменения щитовидной железы при экспериментальной гипоксии // Вестник Новгородского государственного университета. — 2005. — Vol. 32. — P. 88-91. (Aleksandrova N.V. Adaptive-compensatory changes in the thyroid gland in experimental hypoxia // Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. — 2005. — Vol. 32. — P. 88-91).
17. Yaluan M., Freitag P., Zhou J. Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1a // Reg. Physiol. — 2004. — Vol. 287, № 3. — P. 600-607.

(Надійшла до редакції 12.08.2015)

Морфофункциональное состояние щитовидной железы после воздействия нормобарической гипоксической газовой смеси

Р.В. Янко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Резюме. Цель работы — исследовать морфофункциональные изменения щитовидной железы (ЩЖ) молодых крыс после воздействия нормобарической гипоксической газовой смеси (ГГС) саногенного уровня. **Результаты.** Исследовали влияние дозированной нормобарической ГГС в прерывистом режиме на морфофункциональные показатели щитовидной железы 3-месячных крыс линии Wistar. После 28-суточного воздействия ГГС (12% кислорода в азоте) в ЩЖ животных уменьшился внутренний диаметр фолликулов, увеличилась высота тиреоцитов, численность интерфолликулярных островков, резорбционных вакуолей в коллоиде фолликулов, снизился индекс накопления коллоида, уменьшилось количество элементов соединительной ткани в железе. **Выводы.** Дозированная нормобарическая ГГС саногенного уровня усиливает функциональную активность щитовидной железы молодых животных.

Ключевые слова: щитовидная железа, нормобарическая гипоксическая газовая смесь.

Morphofunctional state of the thyroid gland after exposure to normobaric hypoxic gas mixture

R.V. Yanko

O.O. Bogomolets Institute of Physiology, Nat. Acad. Sci. of Ukraine

Summary. We studied the effect of the dozed normobaric hypoxic gas mixtures (HGM) intermittently on morphofunctional parameters of the thyroid gland 3-month-old rats (Wistar). After a 28-day exposure to HGM (12% oxygen in nitrogen) in the thyroid gland of animals decreased inner diameter of follicles and increased the height of thyrocytes, increased number interfollicular epithelium, resorption vacuoles in the colloid follicles, decreased index colloid accumulation, reducing the number of elements of the connective tissue in the gland. Thus, the dozed normobaric HGM increases the functional activity of the thyroid gland in young animals.

Keywords: thyroid, normobaric hypoxic gas mixture.