

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-12

УДК: 616.43-0911-092.9:613.63

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗАХ ПРИ ТРИВАЛІЙ ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Романюк А.М., Тимакова О.О., Лундіна Ю.М., Гринцова Н.Б., Кравцова І.А., Куст В.В.

Медичний інститут Сумського державного університету (вул. Санаторна, 1, м. Суми, Україна, 40018)

Відповідальний за листування:
e-mail: ele-tim@i.ua

Статтю отримано 6 грудня 2018 р.; прийнято до друку 5 січня 2019 р.

Анотація. Основною проблемою сьогодення є забруднення навколишнього середовища солями важких металів. Біологічна активність та здатність їх накопичуватися у навколишньому середовищі та організмі призводить до порушень функцій багатьох систем та органів. Прищитоподібні залози є важливим ендокринним регулятором гомеостазу кальцію, який впливає на багато фізіологічних процесів у нашому організмі. Тому робота присвячена вивченню морфофункціональних особливостей прищитоподібних залоз лабораторних щурів за умов тривалого еживання комбінації солей важких металів. Вивчення особливостей будови та функціональної активності залоз проводили на статевозрілих щурах-самцях ($n=12$). Тварини були розподілені на групи: перша - контрольна; друга - щури, які отримували водний розчин суміші солей важких металів. Матеріал забирали на 90 добу експерименту. Гістологічні препарати виготовляли товщиною 5-7 мкм, зафарбовували гематоксиліном та еозином. Дослідження лінійних параметрів прищитоподібних залоз проводили на самому великому повздовжньому зрізі. Вимірювали площу залоз та клітин, товщину капсули та прошарків сполучної тканини у паренхімі органу. Під час лабораторного дослідження крові щурів визначали вміст кальцію й магнію та активності паратгормону. Проводили статистичну обробку даних. Встановлено, що тривале надходження комбінації солей важких металів до організму щурів призводить до негативних морфологічних змін у паренхімі та стромі залоз, спостерігається зменшення вмісту кальцію та магнію у біохімічних показниках крові, а також пригнічення секреції паратгормону. У подальшому планується вивчити морфофункціональні особливості прищитоподібних залоз у процесі реадaptaції після еживання комбінації солей важких металів.

Ключові слова: прищитоподібні залози, паратиреоцити, морфологічна будова, паратгормон, солі важких металів, забруднення навколишнього середовища.

Вступ

Основною проблемою сьогодення є забруднення навколишнього середовища в наслідок збільшення негативного впливу антропогенних факторів. До особливо небезпечних та розповсюджених хімічних поллютантів відносять солі важких металів (СВМ) [7, 3]. У деяких регіонах Сумської області ці речовини перевищують гранично допустимі концентрації у воді та ґрунті [1, 9]. Біологічна активність та здатність їх накопичуватися у навколишньому середовищі та організмі призводить до порушень функцій багатьох систем та органів. Багато робіт зарубіжних та вітчизняних авторів присвячено вивченню впливу СВМ на нервову, ендокринну, серцево-судинну та інші системи організму [2, 3]. Відомо, що прищитоподібні залози (ПЗ) є важливим ендокринним регулятором гомеостазу кальцію в організмі, який відіграє важливу роль у нашому організмі, а саме впливає на багато фізіологічних процесів. Він діє на ПЗ через специфічні кальцієві рецептори. Другим модулятором секреції гормону є магній, дія якого подібна дії кальцію, але набагато менш виразна [4, 5, 6, 8]. ПЗ мають високу реактивність до морфологічних змін при різних впливах на організм. Морфофункціональні особливості залоз були вивчені за умов дії деяких мікроелементів та різних речовин [2, 10]. Разом з тим, зміни гістологічної структури прищитоподібних залоз за умов дії комбінованого впливу СВМ вивчені недостатньо. Метою нашої роботи було дослідження морфологічних особливостей та функціональної активності ПЗ

щурів за умов дії комбінованого впливу СВМ на організм.

Матеріали та методи

Вивчення особливостей будови ПЗ проводилося на статевозрілих щурах-самцях ($n=12$). Усі дослідження виконані відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Київ, 2001), Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). Тварини перебували на стандартному раціоні харчування (окрім особливостей вживання води) у приміщенні віварію при температурі повітря 20-25°C, вологості не більше 50%, світловому режимі день/ніч.

Тварини були розподілені на дві групи наступним чином: Перша група - контрольна серія (тварини вживали звичайну воду); друга - щури, які отримували водний розчин суміші СВМ, притаманних Сумському регіону (цинку $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ - 5мг/л, міді ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) - 1мг/л, заліза (FeSO_4) - 10 мг/л, марганцю ($\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) - 0,1мг/л, свинцю ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) - 0,1мг/л, хрому ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) - 0,1мг/л)) [1]. З метою вивчення ПЗ під час тривалого впливу СВМ тварини виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом на 90-ту добу.

Матеріалом для лабораторного дослідження слугувала кров, отримана з аорти щурів при виведенні з експерименту. За допомогою аналізатор-фотометра хемілюмінесцентного IMMULITE 100 (США) визначалася активність паратгормону. Вміст Ca, Mg визначалися на біо-

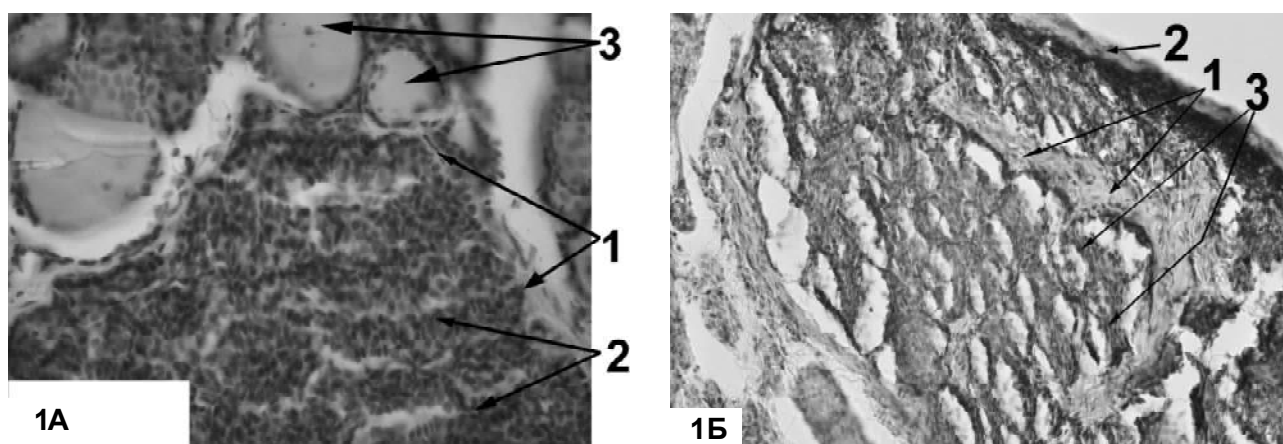


Рис. 1. Гістологічна картина прищитоподібної залози щурів: 1А - контрольної групи (1 - сполучнотканинна капсула, 2 - паратиреоцити, 3 - фолікули щитоподібної залози); 1Б - експериментальної другої групи (1 - розростання сполучної тканини, 2 - сполучнотканинна капсула, 3 - паратиреоцити). Забарвлення гематоксилін та еозин. 36. X 400.

Таблиця 1. Морфометричні показники прищитоподібних залоз щурів ($M \pm m$).

Досліджувані групи тварин	Показники				
	Площа прищитоподібних залоз (мкм ²)	Площа паратиреоцитів (мкм ²)	Площа ядер паратиреоцитів (мкм ²)	Товщина капсули (мкм)	Прошарки СТ (мкм)
Контрольна група	228415,98±34812,31	26,88±1,42	10,75±0,32	21,84±4,07	4,85±0,37
Експериментальна група СВМ	410269,88±27819,23	50,187±3,83	24,3±1,01	42,62±10,26	18,83±1,71

хімічному аналізаторі OLYMPUS UA 400 (Японія).

Вивчення особливостей будови ПЗ проводили на гістологічних препаратах. ПЗ забирали разом з щитоподібними залозами та потім фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну упродовж 18 годин. Після чого матеріал заливали у парафін та виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм. Загальну будову органа вивчали при забарвленні препаратів гематоксиліном та еозином. Вимірювання розмірів складових елементів залози проводили за допомогою мікроскопу "Carl Zeiss Primo Star" (Німеччина) з цифровим виходом системи зображення "ZEN 2" (blue edition) (Німеччина). Дослідження лінійних параметрів ПЗ проводилось на самому великому повздовжньому зрізі.

Математичні розрахунки виконували за допомогою програми Microsoft Excel 2010 з додатком Attestat 12.0.5. Для оцінки вірогідності розбіжностей порівнюваних показників між контрольною та експериментальною групами використовували критерій Ст'юдента-Фішера. Отримані результати вважали статистично достовірними при ступеню вірогідності більше 95% ($p < 0,05$).

Робота виконана у межах науково-дослідної теми "Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- та екзогенних чинників і шляхи їх корекції", № державної реєстрації 0113U001347.

Результати. Обговорення

У контрольної групи щурів виявлено дві ПЗ, які розміщені на латеральній поверхні краніального полюсу кожної частки щитоподібної залози та переважно були овальної форми. Під капсулою залози виявляли компакту з

нормальною структуризацією паренхіми, яка відмежовувалася тонкою сполучнотканинною капсулою. При великому збільшенні виявлено, що від сполучнотканинної капсули всередину залози відходять тонкі прошарки сполучної тканини, які не забезпечують повного розділення органа на часточки. Паренхіма залози представлена тяжами дрібних клітин, які розміщені переважно вздовж капілярів. ПЗ контрольної групи представлена двома типами клітин: оксифільні та головні паратиреоцити (рис. 1А).

Згідно умов експерименту, у другій піддослідній групі щурів спостерігалися реактивні зміни у паренхімі ПЗ. Відмічався набряк та значні розростання сполучної тканини (СТ) в паренхімі органа. У паратиреоцитах змінювалися тинкторіальні властивості. Ядра в клітинах мали різні розміри та форму. Спостерігалася вакуолізація цитоплазми, як наслідок набряку, у порівнянні з контрольною групою (рис. 1Б).

Після статистичної обробки досліджуваних показників були отримані результати, які представлені у таблицях 1, 2. При морфометричному дослідженні ПЗ під дією комбінації СВМ відмічалася збільшення площі залози майже

Таблиця 2. Результати визначення активності паратгормону та вмісту кальцію і магнію у сироватці крові експериментальних та контрольних тварин ($M \pm m$), $n=6$.

Досліджувані групи тварин	Показники		
	Паратгормон (пг/мл)	Са (ммоль/л)	Mg (ммоль/л)
Контрольна група	7,96±0,045	3±0,029	1,182±0,012
Експериментальна група СВМ	6,47±0,031	2,82±0,045	1,082±0,028

на 43% ($p < 0,01$). При цьому товщина капсули збільшилася у 1,9 рази ($p < 0,0001$); прошарки СТ у паренхімі органа розрослися в глибину у 3,8 рази ($p < 0,001$) більше, ніж у контролі.

У клітинах відмічалися явища гіпертрофії. Площа паратиреоцитів у піддослідних тварин збільшилася у 2,3 рази ($p < 0,001$), а площа ядер клітин зросла в 1,8 рази ($p < 0,001$).

Через 90 діб експерименту у піддослідній групі тварин зменшилася активність паратгормону на 19% ($p < 0,001$). Одночасно вміст кальцію зменшився на 6% ($p < 0,01$), а магнію - на 8,5% ($p < 0,01$) (табл. 2).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Прищитоподібна залоза є уразливим органом ендокринної системи, який реагує зміною морфологічних

показників на варіабельність умов існування. Токсична дія СВМ проявляється на різних рівнях морфологічної організації прищитоподібних залоз. Відмічався набряк, збільшення площі залоз та значні розростання сполучної тканини в паренхімі органа. У паратиреоцитах змінювалися тинкторіальні властивості. Ядра в паратиреоцитах мали різні розміри та форму. За умови тривалого часу надходження солей важких металів до організму щурів відбувається пригнічення секреції гормону, а також спостерігається зменшення вмісту кальцію та магнію у біохімічних показниках крові.

У подальшому планується вивчити морфофункціональні особливості прищитоподібних залоз у процесі швидкої та віддаленої реадaptaції після вживання комбінації солей важких металів. Дослідження комбінованого впливу СВМ на ПЗ на різних етапах реадaptaції є актуальним для подальшого вивчення.

Список посилань

- Архіпова, Г. І., Мудрак, Т. О., & Завертана, Д. В. (2010). Вплив надлишкового вмісту важких металів у питній воді на організм людини. *Вісник НАУ*, 42 (1), 232-235. DOI: 10.18372/2306-1472.42.1840.
- Кашченко, С. А., & Ерохіна, В. В. (2014). Изменения в структуре парашитовидных желез крыс после воздействия циклофосфану. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2, 78-80. Взято с <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/7412>.
- Мудрый, И. В., & Короленко, Т. К. (2002). Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм. *Врачебное дело*, 5, 6-10. <http://masters.donntu.org/2010/feht/koveshnikova/library/hevy%20metall.htm>.
- Черненко, С. М. (2011). *Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения*. Киев: ТОВ "ВПК" "Експрес-Поліграф".
- Almaden, Y., Felsenfeld, A. J., Rodriguez, M., Canadillas, S., Luque, F., Bas, A., ... Canalejo, A. (2003). Proliferation in hyperplastic human and normal rat parathyroid glands: role of phosphate, calcitriol, and gender. *Kidney International*, 64 (6), 2311-7. DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00331.x.
- Brown, E. M. (2002). The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res.*, 17 (2), 24-29. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412774>.
- Elinder, C.-G., Friberg, L., Kjeisstrom, T., Nordberg, G., & Oberdoerstser, G. (1994). *Biological monitoring of metals*. Geneva, WHO. Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/62052>.
- Mihai, R., & Fardon, J. R. (2000). Parathyroid diseases and calcium metabolism. *Br. J. Anaesth.*, 85, 29-43. DOI:10.1093/bja/85.1.29.
- Vashkulat, N. P., Palgov, V. I., Spektor, D. R., & Dudnik, V. P. (2002). Establishing levels of heavy metals in soils of Ukraine. *Environment & Health*, 2 (21), 44-46.
- Wang, Q. (1996). Parathyroid cell proliferation in the rat: effect of age and of phosphate administration and recovery. *Endocrinology*, 137 (11), 4558-6. DOI:10.1210/endo.137.11.8895317.
- organism ludyny [Influence of excess content of heavy metals in drinking water on the human body]. *Visnyk NAU - Herald NAU*, 42 (1), 232-235. DOI: 10.18372/2306-1472.42.1840.
- Kaschenko, S. A., & Erochina, V. V. (2014). Ismeneniya v strukture paraschitovidnoy zhelez kryss posle vozdeystviya tsiklofosfanu [Changes in the structure of the parathyroid glands of rats after exposure to cyclophosphamide]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta - Journal of Grodno State Medical University*, 2, 78-80. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/7412>.
- Mudryiy, I. V., & Korolenko, T. K. (2002). Tyazhelye metally v okruzhayushej srede i ih vliyaniye na organizm [Heavy metals in the environment and their effects on the body]. *Vrachebnoye delo - Medical case*, 5, 6-10. <http://masters.donntu.org/2010/feht/koveshnikova/library/hevy%20metall.htm>.
- Chernenko, S. M. (2011). *Pervichnyj giperparatireoz: osnovy patogeneza, diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya [Primary hyperparathyroidism: the basics of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment]*. Kiev: TOV "VPK" "Ekspres-Pollgraf".
- Almaden, Y., Felsenfeld, A. J., Rodriguez, M., Ca?adillas, S., Luque, F., Bas, A., ... Canalejo, A. (2003). Proliferation in hyperplastic human and normal rat parathyroid glands: role of phosphate, calcitriol, and gender. *Kidney International*, 64 (6), 2311-7. DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00331.x.
- Brown, E. M. (2002). The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res.*, 17 (2), 24-29. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412774>.
- Elinder, C.-G., Friberg, L., Kjeisstrom, T., Nordberg, G., & Oberdoerstser, G. (1994). *Biological monitoring of metals*. Geneva, WHO. Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/62052>.
- Mihai, R., & Fardon, J. R. (2000). Parathyroid diseases and calcium metabolism. *Br. J. Anaesth.*, 85, 29-43. DOI:10.1093/bja/85.1.29.
- Vashkulat, N. P., Palgov, V. I., Spektor, D. R., & Dudnik, V. P. (2002). Establishing levels of heavy metals in soils of Ukraine. *Environment & Health*, 2 (21), 44-46.
- Wang, Q. (1996). Parathyroid cell proliferation in the rat: effect of age and of phosphate administration and recovery. *Endocrinology*, 137 (11), 4558-6. DOI:10.1210/endo.137.11.8895317.

References

- Archipova, G. I., Mudrak, T. O., & Zavarna, D. V. (2010) Vplyv nadlyshkovogo vmistu vazhkykh metaliv u pytniy vodi na

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Романюк А.Н., Тимакова Е.А., Линдіна Ю.Н., Гринцова Н.Б., Кравцова І.А., Куст В.В.

Аннотация. Основной проблемой на сегодняшний день является загрязнение окружающей среды солями тяжелых металлов. Биологическая активность и способность их накапливаться в окружающей среде и организме приводит к нарушению многих систем и органов. Паращитовидные железы являются важными регуляторами гомеостаза кальция, который влияет на многие физиологические процессы в организме. Поэтому работа посвящена изучению морфофункциональных особенностей паращитовидных желез лабораторных крыс в условиях длительного употребления комбинации солей тяжелых металлов. Изучение особенностей строения и функциональной активности желез проводили на половозрелых крысах-самцах (n=12). Животные были распределены на группы: первая - контрольная, вторая - крысы, которые получали водный раствор смеси солей тяжелых металлов. Материал забирали на 90 день эксперимента. Гистологические препараты изготавляли толщиной 5-7мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование линейных параметров паращитовидных желез проводили на самом большом продольном срезе. Измеряли площадь желез и клеток, толщину капсулы и прослойки соединительной ткани в паренхиме органа. Во время лабораторного исследования крови крыс определяли содержание кальция и магния, а также активность паратгормона. Проводили статистическую обработку данных. Установлено, что длительное поступление комбинации солей тяжелых металлов в организм крыс приводит к морфологическим изменениям в паренхиме и строении желез, наблюдаются изменения содержания кальция и магния в биохимических показателях крови, а также угнетение секреции паратгормона. В дальнейшем планируется изучение морфофункциональных особенностей паращитовидных желез в процессе реадaptации после употребления комбинации солей тяжелых металлов.

Ключевые слова: паращитовидные железы, паратиреоциты, морфологическое строение, паратгормон, соли тяжелых металлов, загрязнение окружающей среды.

THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN PARATHYROID GLANDS, CAUSED SIMULATED PROLONGED INFLUENCE OF HEAVY METAL SALTS

Romaniuk A., Tymakova O., Lyndina J., Gryntsova N., Kravtsova I., Kust V.

Annotation. The main problem today is environmental pollution with heavy metal salts. Biological activity and their ability to accumulate in the environment and the body leads to the disruption of many systems and organs. Parathyroid glands are important regulators of calcium homeostasis, which affects a lot of physiological processes in the body. Therefore, the work is devoted to the study of the morphological and functional characteristics of the parathyroid glands of laboratory rats under conditions of prolonged use of a combination of heavy metal salts. Study of the peculiarities of the structure and functional activity of the glands was carried out on adult male rats (n = 12). The animals were divided into groups: the first - its control, the second - rats, which received a water solution of a mixture of salts of heavy metals. The material was taken on the 90th day of the experiment. Histological preparations were made 5-7 microns thick, stained with hematoxylin and eosin. Study of the linear parameters of the parathyroid glands was carried out on the largest longitudinal section. The area of the glands and cells, the thickness of the capsule and the layer of connective tissue in the parenchyma of the organ were measured. During the laboratory study of the blood of rats, the content of calcium and magnesium was determined, as well as the activity of parathyroid hormone. Conducted statistical treatment of the data. It has been established that with long-term admission of a combination of salts of heavy metals into the organism of rats leads to morphological changes in the parenchyma and stroma of the glands, there are changes in the content of calcium and magnesium in the biochemical parameters of blood, as well as inhibition of parathormone secretion. In the future, it is planned to study the morphofunctional features of the parathyroid glands in the process of readaptation after consuming a combination of heavy metal salts.

Keywords: parathyroid glands, parathyrocytes, morphological structure, parathormone, heavy metals salts, environmental pollution.