

Ю.Я.Гриневич, Г.Д.Бендюг, Л.Г.Югрінова, Т.Н.Селезньова

Ендокринна функція тимуса при експериментальному гіпотиреозі

Изучена эндокринная функция тимуса, оцениваемая по содержанию тимулина у крыс через 1-6 мес после удаления щитовидной железы. Установлено, что его содержание у тиреоидэктомированных крыс снижается с минимальным значением через 6 мес после операции. Через 1 мес после операции в сыворотке крови этих животных определяется ингибитор тимулина, который затем полностью исчезает из крови. После удаления щитовидной железы наблюдали снижение массы тела животных, уменьшение абсолютной и относительной массы тимуса и его клеточности. Тиреоидэктомия сопровождается существенным повышением уровня ТТГ и снижением содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови, а также ослаблением функции коркового вещества надпочечников, особенно в более отдаленный период после операции. Эти результаты свидетельствуют о том, что для полного восстановления гормонального баланса организма при гипотиреоидном состоянии, наряду с заместительной терапией, целесообразно применять и препараты тимического происхождения.

ВСТУП

Нині добре відомо про значення тимуса в дозріванні та функціонуванні імунної системи. Його дія, як центрального органа імунної системи, відбувається через цитокринову та ендокринову функції. Для останньої характерна продукція цілої низки поліпептидних гормонів. Одним із них є тимулін, активність котрого опосередковується наявністю іонів цинку [12, 17, 18]. Відомо, що на ендокринову функцію тимуса, а саме продукцію тимуліну, впливають гормони кіркової речовини надниркових, щитовидної та підшлункової залоз, а також гіпофіза, включаючи пролактин і гормон росту. Рецептори до цих гормонів існують як на лімфоїдних клітинах, так і на клітинах ендокривної системи [15, 19, 20].

З іншого боку, гормони тимуса відіграють важливу роль у регуляції функцій багатьох ендокринних залоз [2, 6, 19, 20]. Маючи загальний ембріональний розвиток зі щитовидною залозою, тимус так само тісно пов'язаний з нею функціонально впродовж всього періоду онтогенезу [16, 17, 20]. Після видалення тимуса у дорослих тварин починають розвиватися ознаки зниження морфофункціональної активності щитовидної залози, яке супроводжується суттєвим зменшенням вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові [7]. Враховуючи важливе значення тимуса в регулюванні функцій імунної системи та участь у цьому процесі інших залоз внутрішньої секреції, метою нашої роботи було дослідити ендокринову функцію тимуса при експериментальному гіпотиреозі у щурів у динаміці його розвитку.

заний з нею функціонально впродовж всього періоду онтогенезу [16, 17, 20]. Після видалення тимуса у дорослих тварин починають розвиватися ознаки зниження морфофункціональної активності щитовидної залози, яке супроводжується суттєвим зменшенням вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові [7]. Враховуючи важливе значення тимуса в регулюванні функцій імунної системи та участь у цьому процесі інших залоз внутрішньої секреції, метою нашої роботи було дослідити ендокринову функцію тимуса при експериментальному гіпотиреозі у щурів у динаміці його розвитку.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 46 білих щурах-самцях масою 80 – 120 г, віком 2–3 міс (розведення віварію Інститута онкології АМН України). Гіпотиреоїдний стан створювали хірургічним видаленням щитовидної залози у щурів під ефірним наркозом. Контролем були псевдооперовані щури - розрізання шкі-

ри та розсування слинних залоз, шийних м'язів без видалення щитовидної залози. Тварин брали в дослід через 1, 3,5 і 6 міс після тиреоїдектомії. У вказані вище строки тварин зважували, декапітували під ефірним наркозом, визначали масу тимуса та кількість клітин. Зміну маси тимуса оцінювали за тимусним індексом: відношення маси залози (у міліграмах) до маси тіла тварини (в грамах), а ендокринну функцію - за вмістом тимуліну, який визначали в сироватці крові дослідних тварин [13]. Наявність інгібіторів тимуліну в сироватці крові визначали за методом Vach і Beaugain [14] у нашій модифікації [9, 21]. Вміст тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) та основних гормонів щитовидної залози – трийодтироніну (T_3) та тироксину (T_4) визначали в сироватці крові за допомогою стандартних імуноферментних тест-систем фірми “DSL”, США. Вміст кортизолу визначали за допомогою RIA-наборів СТЕРОН – К – ^{125}J – М (Республіка Білорусь). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження свідчать про зниження ендокринної функції тимуса у тварин після тиреоїдектомії із суттєвою зміною її через 3,5 – 6 міс після операції (табл. 1). Так, \log_2 титру тимуліну у ці строки становить $3,0 \pm 0,4$ та

$2,5 \pm 0,1$ відповідно порівняно з $5,0 \pm 0,3$ та $4,5 \pm 0,6$ у контрольній групі тварин ($P < 0,05$). Зменшення вмісту гормонів тимуса у тварин внаслідок видалення щитовидної залози може бути результатом як ослаблення ендокринної функції тимуса, так і появи та накопичення в сироватці крові дослідних тварин низькомолекулярних інгібіторів тимуліну, як це спостерігається при деяких інших патологічних станах [9, 21]. Останнє підтверджується результатами наших досліджень, де встановлено, що вже на першому місяці після тиреоїдектомії у тварин у 50% випадків з'являється такий інгібітор. Через 3,5 міс інгібітор тимуліну визначається у всіх тварин дослідної групи і зникає із циркуляції через 6 міс після операції. Це дає нам можливість стверджувати насамперед те, що ендокринна функція тимуса залежить від функціонування щитовидної залози. У ранній термін після тиреоїдектомії низький вміст тимуліну зумовлюється складовими, які включають і появу інгібіторів його гормонів у сироватці крові, а в більш пізні строки, а саме через 6 міс після операції – пригнічення ендокринної функції тимуса підтримується за рахунок порушень, пов'язаних з видаленням щитовидної залози. Зниження біологічної активності, яка властива гормонам тимуса, як у самому тимусі, так і на периферії, спостерігали і інші автори в дослідях на мишах після видалення щитовидної залози [1].

Таблиця 1. Вміст тимуліну, його інгібіторів, маса та клітинність тимуса у щурів у різні терміни після тиреоїдектомії

Показник	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
	1 міс		3,5 міс		6 міс	
Тимулін, \log_2 титра	$4,0 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,4^*$	$4,5 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,1^*$
Інгібітор тимуліну	-	\pm	-	+	-	-
Маса тіла, г	$100,0 \pm 12,6$	$126,6 \pm 11,2$	$178,2 \pm 9,4$	$131,2 \pm 12,8^*$	$246,6 \pm 20,2$	$100,8 \pm 12,1^*$
Маса тимуса, мг	$279,8 \pm 19,6$	$206,1 \pm 28,8^*$	$235,0 \pm 26,7$	$193,0 \pm 20,7$	$145,2 \pm 28,0$	$101,2 \pm 24,4$
Тимусний індекс	$2,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$
Клітинність тимуса абсолютна, $\times 10^6$	$63,9 \pm 17,1$	$42,3 \pm 11,1$	$222,9 \pm 54,1$	$173,2 \pm 26,5$	$121,6 \pm 13,7$	$37,05 \pm 4,1^*$
Відносна, $\times 10^6/\text{мг}$	$0,23 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,17$	$0,89 \pm 0,15$	$0,82 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,07^*$

Примітки. Тут і в табл. 2. * вірогідні зміни порівняно з контрольною групою тварин ($P < 0,05$).

Через 1 міс після операції маса тіла тварин має тенденцію до збільшення, а через 3,5 та 6 міс зменшується в 1,3 та 2,4 раза відповідно. Внаслідок видалення щитовидної залози у тварин змінюється маса тимуса та кількість його клітин. Так, маса тимуса була нижчою в дослідній групі тварин протягом усього періоду спостереження з суттєвим зменшенням через 1 міс після видалення залози (з $279,8 \pm 19,6$ до $206,1 \text{ мг} \pm 18,8 \text{ мг}$; $P < 0,05$). У цей же термін тимусний індекс дослідних тварин був вірогідно нижчим порівняно з контролем, а у більш віддалений період (через 3,5 міс) істотно не змінювався, або навіть збільшувався (через 6 міс після операції) насамперед внаслідок більш стрімкого відставання дослідних тварин у рості та зниження маси тіла. Цей процес супроводжується зменшенням абсолютної та відносної кількості клітин у тимусі, з суттєвою зміною значень цього показника в групі дослідних тварин через 6 міс після операції. Як свідчать дані літератури, інтенсивність і характер змін лімфоїдних органів після тиреоїдектомії залежить від тривалості післяопераційного періоду [5]. Ми також спостерігали, що ці зміни маси тимуса та кількості його клітин істотноше виражені у більш віддалений термін (через 6 міс) після видалення щитовидної залози.

Результати впливу тиреоїдектомії на вміст гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи представлено в табл. 2. Як видно, дефіцит тиреоїдних гормонів, що виникає і поглиблюється в динаміці після видалення щитовидної залози, призводить до підвищення вмісту ТТГ у сироватці крові. За умов гіпотиреозу вміст ТТГ збільшується в 20 і більше разів з максимальним значенням через 3,5 міс після операції (до $19,91 \pm 2,15$ щодо $0,52 \text{ ммоль/л} \pm 0,06 \text{ ммоль/л}$ у контролі). Тиреоїдектомія призводить до закономірного зниження вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові, але навіть після повної екстирпації залози вони повністю із крові не зникають [13]. Так, концентрація T_3 суттєво знижується в усі терміни спостереження з мінімальним значенням

через 6 міс після видалення щитовидної залози. У середньому вміст цього гормону знизився на 35 – 40%. Відомо, що T_3 попадає в кров не тільки із залози, але і із інших тканин (нирки, селезінка, печінка) при дейодуванні T_4 утворюється від 20 до 80% циркулюючого T_3 [8]. Це дає право твердити, що динаміка вмісту T_4 більшою мірою, ніж T_3 , здатна характеризувати стан гормональної функції щитовидної залози. У всіх дослідних групах концентрація T_4 знижувалася. Так, через 1 міс після тиреоїдектомії вміст T_4 знизився на 12% ($P > 0,05$), а надалі (через 3,5 та 6 міс) на 61 та 75% відповідно ($P < 0,05$). Існує тісний взаємозв'язок ендокринної функції щитовидної залози і кіркової речовини надниркових залоз. Нами встановлено, що видалення щитовидної залози супроводжується ослабленням глюкокортикоїдної функції останньої (див. табл. 2). Так, вміст кортизолу в сироватці крові знижується після операції, особливо через 6 міс, що свідчить про виснаження функціонального резерву кіркової речовини надниркових залоз, яке супроводжується порушенням продукції глюкокортикоїдних гормонів. За деякими даними [4] під впливом іммобілізаційного стресу, для якого характерний викид глюкокортикоїдних гормонів, рівень секреції гормонів щитовидної залози підвищується, посилюється активність тиреоїдної конверсії T_4 [8]. При гіперкортицизмі, який викликаний дією іммобілізаційного стресу, ендокринна функція тимуса пригнічується [3]. Разом з тим при гіпотиреозі пригнічення глюкокортикоїдної функції кіркової речовини надниркових залоз не супроводжується активацією ендокринної функції тимуса. Навпаки, за умов тиреоїдектомії на фоні гіпокортицизму ендокринна функція тимуса залишається монотонно пригніченою. Судячи з отриманих нами результатів, можна думати, що в механізмах порушень ендокринної функції тимуса та кіркової речовини надниркових залоз центральне місце займає насамперед підвищення вмісту ТТГ. Це, в свою чергу, потребує окремого дослідження.

Таблиця 2. Вміст гормонів гіпофізарно-тиреїдної системи у щурів в різні строки після тиреоїдектомії

Гормони	Строк після тиреоїдектомії, міс	Контроль	Дослід
ТТГ, ммоль/л	1	0,11±0,02	0,19±0,04
	3,5	0,52±0,06	19,91±2,15*
	6	0,79±0,6	17,93±1,43*
Т ₃ , нг/мл	1	1,52±0,05	1,00±0,03*
	3,5	0,34±0,03	0,22±0,02*
	6	0,40±0,07	0,16±0,03*
Т ₄ , нг/мл	1	81,07±11,71	71,25±1,79
	3,5	77,36± 14,11	30,55±5,02*
	6	78,42±10,05	19,50±6,81*
Кортизол, ммоль/л	1	29,2±5,4	16,6±5,3
	3,5	14,9±3,3	5,0±2,7
	6	16,7±2,8	6,5±2,1*

Таким чином, при експериментальному гіпотиреозі, який розвивається внаслідок видалення щитовидної залози у дослідних тварин, поряд із зміною стану гіпофізарно-тиреїдної системи, маси тіла, зменшення маси тимуса та кількості його клітин, спостерігається ослаблення ендокринної функції тимуса та кіркової речовини надниркових залоз. Ці результати свідчать про те, що для більш повного відновлення гормонального балансу організму при гіпотиреїдних станах, поряд із замісною терапією та іншими методами, які нормалізують стан гіпофізарно-тиреїдної системи [10], доцільно застосовувати і препарати тимічного походження з метою досягнення більш ефективних наслідків гормонотерапії.

**Yu. A. Grinevich, G.D. Bendyug,
L.G. Yugrinova, T.N.Selezneva**

ENDOCRINE FUNCTION OF THYMUS AT EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

An Endocrine function of the thymus was studied by analyzing the level of thymulin in rats in 1-6 months after extirpation of the thymus. The level of thymulin in rats after thyroidectomy has been shown to be reduced maximally in 6 months after an operation. An inhibitor of thymulin was detected in the blood

serum in a month after extirpation, then it disappeared completely from it. After thyroidectomy the mass of animals decreased, as well as an absolute and relative mass of the thymus and its cellular content. Thyroidectomy was followed with a marked decrease in the thyroid hormones content in the blood serum and a reduce in the adrenal cortex, especially at a distant period following an operation. The data obtained evidence that it is sensible to use the agents of the thymic origin to restore the hormone balance at hypothyroidism, together with the substitute therapy.

Oncology Institute Acad.Med.Sci., Kiev, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 1.Гирявенко Е.Я. Функциональное состояние тимуса у мышей при нарушениях эндокринного статуса организма: тиреоидэктомии, адrenaл-эктомии, сахарном диабете: Автореф.дис. ...канд. биол.наук. – К., 1989. – 21 с.
- 2.Гриневич Ю.А., Ельчиц Т.В. Современные представления о взаимодействии эндокринной и иммунной системы организма // Физиол.журн.-1981. – №2. – С. 228–236.
- 3.Гриневич Ю.А., Мартыненко С.В., Бендюг Г.Д., Маевская Л.П. Роль стресса в формировании нарушений эндокринной функции тимуса под влиянием ионизирующей радиации и тактика постлучевой реабилитации иммунной системы // Журн. АМН Украины. –1998. – 4, №2. – С. 343–354.
- 4.Комиссаренко И.В., Фатеев А.Н. Кора надпочечников при тиреоидной патологии. –В кн.: Механизмы регулирования жизнедеятельности орга-

- низма в условиях патологии. Материалы V Всесоюз. конф. патофизиологов. – Баку, 1970. – С. 225-226.
5. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л: Наука, 1988. – 250 с.
 6. Сальник Б.Ю., Серебров В.Ю., Суханова Г.А. Тимус в системе эндокринной регуляции метаболизма. – Томск, 1987. – 127 с.
 7. Серебров Б.Ю., Зобнина М.Н., Тихонова Н.М. Структурно-функциональное состояние щитовидной железы после тимэктомии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – **114**, №9. – С.329–332.
 8. Таракулов Я.Х., Буриханов Р.Б., Патхитдинов П.П., Мыслицкая А.И. Влияние иммобилизационного стресса на уровень секреции тиреоидных гормонов // Пробл. эндокринологии. – 1993. – №5. – С.47
 9. Терновой К.С., Селезнева Т.Н., Еремкова В.М. Ингибирование тимической сывороточной активности доноров сыворотками больных системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и тимэктомированных мышей // Докл. АН УССР. – Сер.Б. – 1988. – №10. – С. 78-80.
 10. Тронько М.Д., Пастер Л.М., Войтенко Л.М., Доніч С.Ф. Ксенотрансплантація органної культури щитовидної залози як метод гормональної компенсації радіаційно-індукованого гіпотиреозу // ДНАНУ. – 1999. – №3. – С. 181–184.
 11. Шкуматов Л.М., Прядко К.А., Крылов И.И. и др. Динамика концентрации тиреоидных гормонов в крови после полной или частичной тиреоидэктомии у крыс // Пробл. эндокринологии. – 2001. – **47**, №6. – С. 39–41.
 12. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т- лимфоцитов. – К.: Наук. думка, 1991. – 243 с.
 13. Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. – 1973. – **1**, N 1. – P.99-104.
 14. Bach M.A., Beaurain G. Respective influence of extrinsic and intrinsic factors on the age-related decrease of thymic secretion // J.Immunol. – 1979. – **122**. – P. 2505–2507.
 15. Dardenne M., Savino W. Interdependence of the endocrine and immune systems // ADV Neuroimmunol. – 1996. – **6**, № 4. – P. 297–307.
 16. Fabris N., Mocchegiani E., Provinciali M. Plasticity of neuro-endocrine-thymus interactions during aging- a minireview // Cell Mol. Biol. – 1997. – **4**. – P. 529-541.
 17. Kendall M.D., Stebbings R.J. The endocrine thymus // Endocrine J. – 1994. – N2. – P. 333–339.
 18. Mocchegiani E., Sartorio A., Santarelli L., Ferrero S., Fabris N. Thymulin zinc and insulin – like growth factor – 1 (IGF-1) activity before and during recombinant growth hormone (rec-GH) therapy in children and adults with GH deficiency // J.Endocrinol. Invest. – 1996. – **19**, N 9, Oct. – P. 630–637.
 19. Savino W., Arzt E., Dardenne M. Immunoendocrine connectivity: the paradigm of the thymus – hypothalamus/pituitary axis // Neuroimmunomodulation. – 1999. – **6**, N 1–2. – P.126–136.
 20. Savino W., Villa-Verde D., Alves L., Dardenne M. Neuroendocrine control of the thymus // Ann N Y Acad Sci. – 1998. – **840**. – P. 470–479.
 21. Selezneva T.N., Ternovoi K.S., Yermecova V.M. Thymic serum activity inhibitors study // Int. J. Immunopharmac. – 1992. – **14**, N4. – P. 667–669.