

Ю.Я. Гріневич, Г.Д. Бендюг, О.М. Остапенко

Вплив тимостимуліну на ендокринну функцію тимуса щурів після тиреоїдектомії за умов супресивної гормонотерапії тироксином

В результате нарушения гормонального баланса организма после тиреоидэктомии у крыс наблюдается ослабление эндокринной функции тимуса. Концентрация гормона тимуса тимулина в сыворотке крови после удаления щитовидной железы снижается в 1,3 – 2,2 раза. При применении тироксина в супрессивной дозе эндокринная функция тимуса не восстанавливается. Инъекции только тимостимулина или в сочетании с тироксином после тиреоидэктомии животным восстанавливают содержание тимулина до такового, как у крыс контрольной группы. Это может обуславливаться за счет введенного препарата, и индукции веществ с тимозиноподобной активностью.

ВСТУП

Дослідження останніх років свідчать про збільшення захворювань щитовидної залози, в патогенезі яких важливу роль відіграє тимус [10,11, 13]. Тимус, як ендокринний орган, функціонально пов'язаний з іншими залозами внутрішньої секреції, зокрема зі щитовидною [2 – 5, 17, 18]. У разі його видалення морфофункціональна активність щитовидної залози починає зменшуватися з першого місяця після операції. Цей процес продовжується до двох – трьох місяців, а в плазмі крові знижується вміст тиреоїдних гормонів – тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) [12]. Пересадка тимуса старим тваринам призводить до підвищення концентрації цих гормонів у крові [17]. Тиреоїдектомія викликає закономірну зміну концентрації гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи в крові, ступінь якої залежить від об'єму видаленої частини залози [15]. Більш глибока та тривала гіпотироксинемія спостерігається після тотальної тиреоїдектомії. Внаслідок видалення щитовидної залози ви-

никає пролонгована атрофія мозкового шару тимуса [1].

Нині в клінічній практиці широко використовуються препарати тимічного походження, які спричиняють імунокоригуючу дію. Є відомості про значну варіабельність імунomodуючого ефекту цих препаратів залежно від генотипних особливостей організму, фаз біологічного ритму, строків дослідження, що необхідно враховувати при розробці схем їх застосування [8,10].

У схему лікування хворих з патологією щитовидної залози, в тому числі і раку, входить замісна чи супресивна гормонотерапія тироксином [14]. Однак у літературі ми не знайшли відомостей про вплив тимічних препаратів на гормональний статус організму після тиреоїдектомії за умов супресивної гормонотерапії.

Мета цієї роботи – вивчити зміни вмісту гормону тимуса – тимуліну у щурів після тиреоїдектомії при терапії тироксином під впливом введення препаратів тимічного походження.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 75 білих щурах-самцях масою 80 – 120 г та 76 мишах-самицях лінії СВА масою 16 – 18 г (розведення віварію Інституту онкології АМН України). Щурів було поділено на п'ять груп. Контрольну групу (I) склали псевдооперовані тварини. Щурам дослідних груп (II – V) було здійснено тиреоїдектомію під ефірним наркозом. До II групи ввійшли щури, які отримували 0,2 мл дистильованої води, до III групи – тварини, які отримували тироксин (фірми Merck kJg A" Німеччина) в дозі 0,05 мкг/г, до IV групи – тимостимулін (фірми "Serono", Італія) в дозі 0,05 мкг/г, до V групи – тироксин і тимостимулін. Препарати вводили підшкірно по 0,2 мл протягом 10 діб. Ін'єкції препаратів робили через 1, 3, 5 і 6 міс після операції. Через 24 год після останньої ін'єкції щурів декапітували.

Для визначення здатності тимустимуліну та тироксину до індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю (РТПА), мишам після тимектомії внутрішньоочеревинно одноразово вводили препарати в зазначених вище дозах. Мишам контрольної групи (I) вводили по 0,2 мл дистильованої води. Дослідним тваринам

(після тимектомії) робили ін'єкції тимостимуліну (II група) та тироксину (III група). Через 4, 24, 48 і 72 год після введення препаратів мишей декапітували під ефірним наркозом.

Ендокринну функцію тимуса оцінювали за вмістом тимуліну. Вміст тимуліну та РТПА в сироватці крові визначали за методикою Vach та співавт. [16]. Результати оброблено статистично з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показано нами раніше, порушення гормонального балансу організму щурів після видалення щитовидної залози, впливають на інтенсивність продукції гормонів тимуса [4]. Встановлено, що через 1 – 6 міс після операції \log_2 титру тимуліну у псевдооперованих тварин (I група) знаходиться в межах 4,0 – 5,0. Після тиреоїдектомії (II група) він знижується в 1,3 – 2,2 раза. Проведення гормонотерапії тироксином у супресивній дозі (III група) суттєво не впливає на ендокринну функцію тимуса (рис.1).

Відомо, що ін'єкції деяких імуномодуляторів тваринам після тимектомії супроводжуються появою в сироватці крові

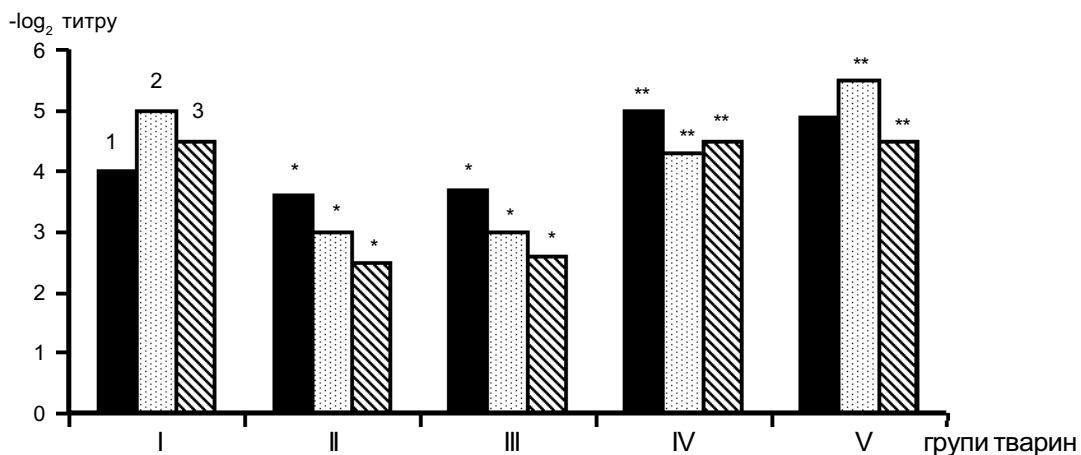


Рис. 1. Вміст тимуліну в сироватці крові щурів-самців різних груп: 1 – через 1 міс після операції; 2 – через 3,5 міс; 3 – через 6 міс після операції.

* $P < 0,05$ відносно I групи тварин; ** $P < 0,05$ відносно II групи тварин

РТПА [6]. Ми досліджували вплив ін'єкцій тимостимуліну та тироксину на синтез останніх у прооперованих мишей (рис. 2). Встановлено, що тимостимулін сприяє підвищенню синтезу РТПА через 4 год після ін'єкції (їх вміст у сироватці крові тварин збільшився в 5 разів), яке зберігається протягом 48 год, а потім знижується до контрольного рівня. Введення ж тироксину в дозі 0,05 мкг/г викликає лише незначне підвищення титру РТПА в сироватці крові прооперованих мишей тільки через 4 год після ін'єкції, які швидко зникають з циркуляції.

Низький вміст тимуліну у щурів після тиреоїдектомії можна коригувати введенням препарату тимуса тимостимуліну. Це підтверджується нашими результатами: ін'єкції тимостимуліну сприяють нормалізації цього показника у тварин IV групи (див.рис.1). Відомо про відновлення ендокринної функції тимуса під впливом іншого препарату – тимогену у мишей після тиреоїдектомії [7]. У щурів V групи, котрі одержували як тироксин, так і тимостимулін, вміст тимуліну також суттєво підвищився ($P < 0,05$) порівняно з II групою в усї терміни спостереження (див.рис.1).

Комплексне застосування препаратів тимуса та тироксину стимулює гіперпластичну реакцію клітинних елементів і

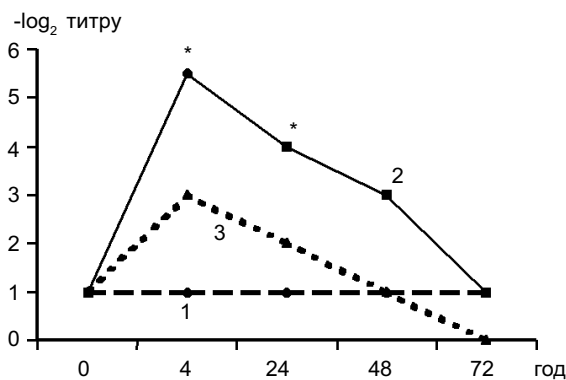


Рис. 2. Вміст речовин з тимозиноподібною активністю в сироватці крові мишей-самців різних груп: 1 – контроль; 2 – введення Тр1; 3 – введення тироксину.

* $P < 0,05$ відносно контролю

їх дозрівання в органах імунної системи щурів після тиреоїдектомії [1]. Це свідчить про те, що зміни функціонального стану тимуса і селезінки після тиреоїдектомії збігається з певним порушенням їх гістологічної структури.

Деякі автори [17] також спостерігали зниження рівня тимічного сироваткового фактора (ТСФ) у мишей лінії Balb/c після видалення щитовидної залози, і, на відміну від наших результатів, його швидке відновлення у цих тварин після щодобового введення екзогенного тироксину в дозі 0,15 мкг/г. Вміст гормонів тимуса під впливом такої самої дози тироксину суттєво підвищувався і у старих тварин, у яких внаслідок вікової інволюції тимуса рівень ТСФ майже не визначався.

Як видно з наших результатів, під впливом тироксину в супресивній дозі, відновлення у щурів вмісту гормонів тимуса, не відбувається. Можливо, що цей ефект [17] носить дозозалежний характер.

Таким чином, порушення гормонального стану організму тварин після тиреоїдектомії супроводжується ослабленням ендокринної функції тимуса [4]. У групах тварин, котрим вводили лише тимостимулін або його у комплексі з тироксином, вміст тимуліну підвищується до контрольних значень. Наші результати ще раз свідчать про існування тісного функціонального взаємозв'язку тимуса та щитовидної залози, вміст гормонів у яких змінюється після тиреоїдектомії, і про можливість відновлення порушеного балансу введенням препаратів щитовидної залози та тимуса.

Yu.A. Grinevich, G.D. Bendyug, O.M. Ostapenko

EFFECTS OF THYMOSTIMULIN ON ENDOCRINE THYMUS FUNCTION IN THYROIDECTOMIZED RATS IN THYROXIN SUPPRESSIVE HORMONE THERAPY

Due to disorders of hormonal balance in the organism, a decrease in thymic endocrine function occurred in rats after thyroidectomy. After removing the thyroid gland, we observed

1,3–2,2-fold decrease in the level of thymic hormone thymulin in the blood serum. When thyroxin was applied at a suppressive dose, endocrine function of the thymus did not restore. Injections of thymostimulin (Tp1) or its combination with thyroxin to thyroidectomized animals restored the level of thymulin up to the level in the intact rats due to effects of either injected preparation or induction of substances possessing thymosine-like activity.

Institute of Oncology AMS of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобро Л.И., Гриневич Ю.А., Бендюг Г.Д. Изменение органов иммуногенеза после тиреоидэктомии и гормональной коррекции в эксперименте // Архив патологии. – 2002. – 64, №5. – С. 45 – 51.
2. Гирявенко Е.Я. Функциональное состояние тимуса у мышей при нарушениях эндокринного статуса организма: тиреоидэктомии, адреналэктомии, сахарном диабете: Автореф. дис. ... биол.наук. – К., 1989. – 21 с.
3. Гладкова А.И., Натаров В.В., Губина-Вакулина Г.И., Золотухина В.Н. Роль гормонального статуса отца в инволюции тимуса потомков // Бюл. эксперим.биологии и медицины. – 1996. – №5. – С. 562 – 564.
4. Гриневич Ю. Я., Бендюг Г.Д., Югрінова Л.Г., Селезньова Т.М. Эндокринна функція тимуса при експериментальному гіпотиреозі // Фізіол. журн. – 2002. – 48, №5. – С. 34 – 38.
5. Гриневич Ю.А., Никольский И.С., Бендюг Г.Д., Маевская Л.П. Изменение эндокринной функции тимуса у крыс под влиянием гидрокортизона // Там же. – 1988. – 34, № 1. – С. 52 – 55.
6. Гриневич Ю.А., Никольский И.С., Черненко О.Д. и др. Индукторный механизм действия некоторых иммуномодуляторов. – В кн.: Неспецифические стимуляторы в иммунотерапии опухолей. – Рига, 1985. – С. 104 – 110.
7. Замотаева Г.А., Давыдова Т.И., Кабацкий Н.П., Чеботарев В.Ф. Влияние тимогена на уровень тимического сывороточного фактора и функциональную активность Т-лимфоцитов-супрессоров в норме и при экспериментальном гипотиреозе. – В кн.: Иммунология и аллергия. – К.: Здоров'я, 1991. – Т.25. – С. 93 – 95.
8. Кирилличева Г.Б., Батурина И.Г., Митькин В.В. и др. Особенности влияния Т-активина на активность 5-нуклеотидазы макрофагов и уровень кортизола крови в зависимости от времени суток // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – 115, №5. – С. 519 – 521.
9. Кузнецов Н.А., Бронтвейн А.Т., Абулов С.Э. и др. Ранняя диагностика и тактика лечения очаговых образований щитовидной железы // Рос. мед. журн. – 2002. – №3. – С. 13 – 17.
10. Лабунец И.Ф. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса // Журн. АМН Украины. – 2000. – 6, №4. – С. 783–791.
11. Савина И.П. Поздний пострадиационный иммунодефицит как нарушения контроля и функции тимуса: роль межсистемных взаимодействий // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1999. – 44, №1. – С. 44 – 63.
12. Серебров Б.Ю., Зобнина М.Н., Тихонова Н.М. Структурно-функциональное состояние щитовидной железы после тиреоидэктомии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – 114, №9. – С. 329 – 332.
13. Тронько Н.Д., Богуславский В.П., Присяжнюк А.Е., Большова Е.В. Частота рака щитовидной железы и её эпидемиологические детерминанты: роль ионизирующего излучения // Пробл. эндокринологии. – 1994. – 40, №3. – С.55 – 59.
14. Тронько Н.Д., Олейник В.А., Корпачев В.В. и др. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы // Эндокринология. – 2001. – 6, №2. – С.235–244.
15. Шкуматов Л.М., Прядко К.А., Крылова К.А. и др. Динамика концентрации тиреоидных гормонов в крови после полной или частичной тиреоидэктомии у крыс // Пробл. эндокринологии. – 2001. – 47, №6. – С. 39 – 41.
16. Bach J.F., Dardenne M. Demonstration of circulating thymic hormone in mouse and in man // Transplantation. Proc. – 1973. – №1. – P. 99 – 104.
17. Fabris N., Mocchegiani E. Endocrine control of thymic serum factor production in young-adult and old mice // Cellular Immunology. – 1985. – 91. – P. 325 – 335.
18. Savino W., Arrt E., Dardenne M. Immunoendocrine connectivity: the paradigm of the thymus – hypothalamus / pituitary axis // Neuroimmunomodulation. – 1999. – 6, №:1 – 2. – P. 126 – 136.
19. Spangelo B.L. The thymic endocrine connection // J. Endocrinol. – 1995. – 141, №1. – P. 5 – 10.

Ин-т онкології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 12.11.2002