

MEDICINE AND PHARMACY

Дисфункція гормональної активності осі гіпофіз-гіпоталамус- наднирникові залози при термічному опіку шкіри

Тірон Оксана Іванівна¹, Вастьянов Руслан Сергійович²

¹ кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології;
Одеський національний медичний університет; Україна

² доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної
та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація. Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні. У відповідь на опікову травму в організмі розвивається низка патологічних процесів, до маніфестації яких залучені практично всі органи і системи, приводячи до вираженого порушення гомеостазу, зриву адаптаційних процесів, тощо. Ендокринна дизрегуляція в динаміці післяопікового патологічного процесу, який характеризується значними метаболічними порушеннями, вважається одним із провідних патогенетичних механізмів, розуміння особливостей якого має велике значення в перспективі розробки патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції опікового ураження шкіри та інших органів та систем організму. Через це доцільним є дослідження впливу альтеруючого термічного впливу на зміну гормональної наднирникових залоз. Метою роботи є дослідження концентрації гормонів, які секретуються корою наднирникових залоз, у динаміці опікової травми шкіри щурів на тлі застосування фізіологічного розчину. Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри у крові білих щурів лінії Вістар визначали вміст альдостерону, кортикостерону та тестостерону. Протягом 30 днів післяопікового періоду авторами доведено функціональну дисфункцію гормональної регуляції в системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що свідчить про функціональний злам активності осей гіпофіз-наднирники і гіпофіз-гонади. Отримані дані свідчать про гіперактивацію секреторної активності клубочкового та пучкового шарів та пригнічення гормональної активності сітчастого шару кори наднирників. Введення NaCl є недостатнім з лікувальною метою, і необхідно розробити ефективну патогенетичну схему корекції функціонального стану щитоподібної залози при опіках шкіри з акцентом на корекцію гормональної дисфункції наднирникових залоз.

Ключові слова: щитоподібна залоза, термічний опік шкіри, альдостерон, кортикостерон, тестостерон, гормональна дизрегуляція.

Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні [1]. У відповідь на опікову травму в організмі розвивається низка патологічних процесів, до маніфестації

MEDICINE AND PHARMACY

яких залучені практично всі органи і системи, приводячи до вираженого порушення гомеостазу, зриву адаптаційних процесів, тощо [2, 3]. При структурно-функціональних змінах органів ураженого та/або опеченого організму, в тому числі й щитоподібної залози, до опосередкування патологічного процесу залучаються дисфункції інших органів та формується регуляторна дисфункція ендокринної системи організму [3, 4].

Ендокринна система, якій притаманні масштабні та різнобічні регуляторні гормональні впливи на різні органи і системи, відіграє першорядну роль у формуванні реакцій організму у відповідь на дію надпорогового за інтенсивністю альтеруючого термічного чинника [2, 4].

Ендокринна дизрегуляція в динаміці післяопікового патологічного процесу, який характеризується значними метаболічними порушеннями, вважається одним із провідних патогенетичних механізмів, розуміння особливостей якого має велике значення в перспективі розробки патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції опікового ураження шкіри та інших органів та систем організму.

Щитоподібна залоза вважається високочутливою до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, зокрема опікових ушкоджень [5]. Отже, в такому випадку логічно припустити розвиток ендокринної дисфункції за стресовим та/або термічним етіологічним чинником, одним із реальних механізмів реалізації якої мала би бути гіперактивація коркової речовини наднирникових залоз [6]. Таким чином, доцільним вважаємо дослідження впливу альтеруючого термічного впливу на зміну гормональної наднирникових залоз.

Мета роботи – дослідження концентрації гормонів, які секретуються корою наднирникових залоз, у динаміці опікової травми шкіри щурів на тлі застосування фізіологічного розчину.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на 138 білих щурах-самцях вагою 180–220 г. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного

MEDICINE AND PHARMACY

медичного університету (протокол №17-С від 12.11.2021).

Термічні опіки шкіри 2-3 ступеня моделювали шляхом притискання чотирьох мідних пластин (площа поверхні кожної становила 13,86 см²) до завчасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів протягом 10 с [7]. Загальна площа ураження шкіри дорівнювала 21-23 %. Протягом перших 7 діб післяопікового періоду щурам у нижню порожнисту вену вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Катетер вшили під шкіру, її просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчин NaCl) після кожного введення NaCl. Інфузії проводили один раз на добу протягом перші 7 днів. Гоління, катетеризація вен, опіки шкіри та декапітацію щурам проводили під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом.

Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри у крові білих щурів лінії Вістар методом імуноферментного аналізу визначали вміст альдостерону, кортикостерону та тестостерону.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулза. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення.

Встановлено, що в крові щурів через 1 добу після опікового ураження шкіри концентрація гормонів кори наднирників – альдостерону та кортикостерону – дорівнювала 5.32 ± 0.47 нмоль/л та 483.1 ± 46.4 нмоль/л, відповідно, що виявилось в 4.75 разів та в 1.5 рази більше, ніж аналогічні дані в контрольних спостереженнях ($p < 0.05$; таблиця).

Концентрація тестостерону за вказаних умов досліджування дорівнювала 16.9 ± 1.3 нмоль/л і була в 1.44 рази менше порівняно з відповідним контрольним показником ($p < 0.05$). Величини концентрацій всіх досліджуваних гормонів в крові щурів з опіком шкіри, яким вводили розчин NaCl, розрізнялися з відповідними показниками у щурів групи №2 на 1.2-2.8% ($p > 0.05$).

На 3-й добі післяопікового періоду вміст альдостерону та кортикостерону також виявився суттєво вище (відповідно, у 4.6 разів та у 1.5 рази; $p < 0.05$) за нормальні показники в контрольних спостереженнях. Вміст тестостерону був на 36.8% рази менше відповідно такого показника в контрольній групі щурів ($p < 0.05$). В цей інтервал часу після нанесеного термічного опіку на шкіру тварин в разі введення

MEDICINE AND PHARMACY

фізіологічного розчину вміст всіх досліджуваних гормонів був тотожним з аналогічними показниками в групах щурів, яким подібне введення фізіологічного розчину не застосовували ($p > 0.05$).

Таблиця 1

**Вміст ТТГ, трийодтироніну та тироксину в крові щурів
після опікового ураження шкіри**

| N | Групи щурів | Вміст досліджуваних гормонів (M±m) | | |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| | | Альдостерон, нмоль/л | Кортико- стерон, нмоль/л | Тестостерон, нмоль/л |
| 1 доба | | | | |
| 1 | Контроль (інтактні шури), n=9 | 1.12±0.09 | 321.7±29.4 | 24.4±2.2 |
| 2 | Щури з опіком, n=7 | 5.32±0.47*** | 483.1±46.4* | 16.9±1.3* |
| 3 | Щури з опіком + NaCl, n=7 | 5.17±0.48*** | 476.7±44.8* | 16.7±1.4* |
| 3 доба | | | | |
| 1 | Контроль (інтактні шури), n=9 | 1.17±0.11 | 319.8±30.2 | 24.7±2.1 |
| 2 | Щури з опіком, n=7 | 5.44±0.48*** | 491.7±47.6* | 15.6±1.4* |
| 3 | Щури з опіком + NaCl, n=7 | 5.03±0.44*** | 476.1±45.6* | 17.1±1.4* |
| 7 доба | | | | |
| 1 | Контроль (інтактні шури), n=9 | 1.16±0.11 | 317.2±27.7 | 24.7±2.3 |
| 2 | Щури з опіком, n=7 | 4.76±0.46*** | 469.1±44.7* | 16.9±1.6* |
| 3 | Щури з опіком + NaCl, n=7 | 4.26±0.41*** | 454.2±43.8* | 16.7±1.6* |
| 14 доба | | | | |
| 1 | Контроль (інтактні шури), n=9 | 1.13±0.09 | 324.5±30.1 | 25.1±2.4 |
| 2 | Щури з опіком, n=7 | 3.21±0.31*** | 443.7±42.1* | 18.7±1.6* |
| 3 | Щури з опіком + NaCl, n=7 | 2.97±0.26*** | 451.1±43.6* | 19.2±1.7* |
| 21 доба | | | | |
| 1 | Контроль (інтактні шури), n=9 | 1.19±0.12 | 320.6±28.9 | 25.1±2.4 |
| 2 | Щури з опіком, n=7 | 2.57±0.27*** | 419.2±37.8* | 19.4±1.7* |
| 3 | Щури з опіком + NaCl, n=7 | 2.21±0.21** | 408.6±35.1* | 19.9±1.8 |
| 30 доба | | | | |
| 1 | Контроль (інтактні шури), n=9 | 1.16±0.11 | 316.4±27.9 | 24.1±2.1 |
| 2 | Щури з опіком, n=7 | 1.93±0.17** | 403.4±34.9* | 21.2±2.1 |
| 3 | Щури з опіком + NaCl, n=7 | 1.72±0.17** | 384.1±36.3* | 21.9±2.2 |

Примітки: * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$ і *** - $P < 0.001$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

MEDICINE AND PHARMACY

Подібна динаміка співвідношень вмісту альдостерону, кортикостерону та тестостерону залишалася 21 доби досліджу. На 21-й добі досліджу вміст альдостерону та кортикостерону в крові щурів групи №2 в 2.16 разів ($p < 0.001$) та на 31% ($p < 0.05$), відповідно, перевищували відповідні дані в контрольних вимірюваннях. Вміст тестостерону дорівнював 19.4 ± 1.7 нмоль/л, що виявилось на 23% ($p < 0.05$) менше порівняно з таким показником в крові щурів контрольної групи. Вміст досліджуваних гормонів в крові щурів групи №3 також був співставним з аналогічними показниками у щурів з опіком без лікування ($p > 0.05$).

Аналогічні співвідношення всіх досліджуваних гормонів нами були зареєстровані й на 30 добу досліджу.

Таким чином, нами протягом 30 днів післяопікового періоду було досліджено динаміку вмісту гормонів, які секретуються коркової речовиною наднирникових залоз. При цьому за модельних умов доведено функціональну дисфункцію гормональної регуляції в системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що свідчить про функціональний злам активності осей гіпофіз-наднирники і гіпофіз-гонади. Цікаво, що сумарно отриманий масив фактичних даних можна представити у вигляді гіперактивації секреторної активності клубочкового та пучкового шарів кори наднирників разом із пригніченням гормональної активності сітчастого шару кори наднирників.

За тимчасовими параметрами динаміки співвідношень вмісту досліджених стероїдних гормонів можна прослідкувати максимальну вираженість компенсаторно-приспосувальних реакцій, індукованих стероїдними гормонами в організмі, який підпав під термічний вплив, протягом 14-21 діб післяопікового періоду. Приблизно з такими терміновими параметрами співпадають наші морфологічні та мікроскопічні дослідження тканини щитовидної залози протягом 30 днів післяопікового періоду [8]. Дійсно, пригнічення та дезорганізація морфологічної внутрішньозалозистої організації в початкові інтервали часу після опіку шкіри, по-перше, і деяка мимовільна компенсація через 7-14 днів після опікового періоду знайшла своє підтвердження у зміні секреторної активності як самої щитовидної залози та гормональної активності кори наднирників.

Доведена виражена гіперальдостеронемія може бути пояснена з фундаментальних позицій критичною втратою рідини організмом при опіку. Підвищена секреторна активність пучкового шару кори надниркових залоз і простежена нами гіперкортикостеронемія пояснюється, на наш погляд, кількома

MEDICINE AND PHARMACY

моментами: по-перше, організм намагається впоратися з сильним впливом гіпертермічного чинника. І цей самий тепловий вплив, по-друге, має безпосередній стресовий альтеруючий характер, на усунення якого спрямована секреція гормонів кори надниркових залоз.

На компенсацію наслідків альтеруючого опікового впливу спрямовано гіперфункцію коркової речовини надниркових залоз. Отже, логічним виглядає підвищення концентрації глюкокортикоїдів при термічному опіку шкіри, що можна пояснити вторинною активацією одного з критично важливих компонентів антистрес-системи організму, що лімітує ефекти патологічної термічної стрес-реакції [4, 6]. Доведено також зміну секреторної активності гіпофізарно-тестикулярної системи за умов опікової травми. При цьому доведено, що вміст гонадотропних гормонів зростає [9], а концентрація тестостерону знижується, що, по-перше, демонструє збереження регуляторних взаємовідносин в осі гіпофіз-гонади при індукованому термічному впливі гіпотиреоїдному функційному стані, а, по-друге, демонструє відому закономірність зниження та ефективності андрогенів при гіпотиреозі.

Наші дані стосовно динаміки вмісту досліджуваних стероїдних гормонів також доводять наявність максимальних деструктивних та декомпенсаторних гормональних процесів протягом перших 14 діб експериментального опіку шкіри. Приблизно з 21 до 30 доби патологічного процесу реєструється тенденція до нормалізації гормональної регуляторної активності, яка втім залишається у вигляді тенденції лише стосовно тестостерону. У цьому випадку зауважимо, що наші фактичні дані дещо відрізняються з результатами морфологічних досліджень, у яких максимальний ступінь деструктивних змін паренхіми щитоподібної залози припадає на перші 14 діб патологічного опікового процесу, а оптимум компенсаторної активності залози припадає на 21 день експерименту. На нашу думку, подібні різночитання суті динаміки опікового процесу у тканині щитовидної залози природні, вони зрозумілі та пояснюються різними часовими аспектами морфологічних та функціональних змін в органі. На подібні залежні від часу морфо-функціональні відмінності як на цілком природні у посттравматичних та постстресових умовах вказують [10].

Зрозуміло, що неефективним за модельних умов опіку шкіри є застосування NaCl з лікувальною метою, отже перспективною задачею є розробка ефективної патогенетичної схеми корекції функціонального стану щитовидної залози при опіках шкіри з акцентом на корекцію гормональної дисфункції надниркових

MEDICINE AND PHARMACY

залоз, яка при цьому розвивається.

Висновки. Протягом 30 днів післяопікового періоду доведено функціональну дисфункцію гормональної регуляції в системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що свідчить про функціональний злам активності осей гіпофіз-наднирники і гіпофіз-гонади.

Отримані дані свідчать про гіперактивацію секреторної активності клубочкового та пучкового шарів та пригнічення гормональної активності сітчастого шару кори наднирників

Введення NaCl є недостатнім з лікувальною метою, і необхідно розробити ефективну патогенетичну схему корекції функціонального стану щитоподібної залози при опіках шкіри з акцентом на корекцію гормональної дисфункції наднирникових залоз.

References:

- [1] Военно-польова хірургія. Ред. Я.Л. Заруцький, В.Я. Білий. - Київ : ФЕНІКС, 2018. 544.
- [2] Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, Suman OE. [et al.] Long-Term Persistence of the Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. PLoS One. 2011; 6(7): e21245.
- [3] Kallinen O, Maisniemi K, Böhling T, Tukiainen E, Koljonen V. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. J. Burn Care Res. 2012; 33: 206-211.
- [4] Акмаев ИГ. Нейро-иммунно-эндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии. Патол. физиология. 2001; 4 :3-10.
- [5] Duncan Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. Endocr Rev. 2016; 37(2): 135-187.
- [6] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
- [7] Gunas I, Dovgan I, Masur O. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence. Abstr. in zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, Olsztyn. Jena - Munchen : Der Urban & Fischer Verlag, 1997: 105.
- [8] Tiron OI. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes 30 days after the experimental thermal injury on the background of NaCl injection. Reports of Morphology. 2022; 28(4): 70-76
- [9] Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. World of Medicine and Biology, 2022; 4(82): 246-251.
- [10] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. [и др.] Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9) :285-304.