

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Особливе місце в механізмах нейрогуморальної регуляції функцій організму посідає щитоподібна залоза (ЩЗ), що пояснюється широким спектром фізіологічної активності тиреоїдних гормонів (ТГ). Актуальність досліджень молекулярно-генетичних механізмів патогенезу дисфункції ЩЗ та спричинених захворювань набуває нині вагомого практичного та соціального значення, оскільки обумовлена суттєвим зростанням поширеності даних ендокринопатій серед працездатного населення [Паньків В. І., 2006; Вернигородський В. С., 2009].

Відомо, що ЩЗ має високу чутливість до впливу несприятливих чинників навколишнього середовища, зокрема іонізуючої радіації, внаслідок чого суттєво зменшується вміст йоду, необхідного для синтезу ТГ [Фадеїв В. В., 2005; Прилуцкий А. С. и соавт., 2009]. Чорнобильська катастрофа призвела до різкого зростання патології ЩЗ. Медико-соціальне значення гіпотиреозу та гіпертиреозу визначається не лише великою поширеністю і тенденцією до зростання захворюваності, але також і тим, що дисфункція ЩЗ може спричиняти розвиток поліорганної патології. Таким чином, існує нагальна потреба у фундаментальному дослідженні механізмів ремоделювання тканин організму за умов патології ЩЗ.

При системній стійкій зміні вмісту ТГ відбувається альтеруючий вплив на органи [Xing M., 2007; Bechtel W. et al., 2010; Krassas G. E. et al., 2010; Pantos C. et al., 2011]. Порушення процесів біосинтезу ТГ та їх метаболізму в тканинах може посилювати ризик виникнення захворювань, викликаючи пошкодження хроматину або активуючи епігенетичні механізми контролю активності ДНК [Pantos C. et al., 2011]. Зміни в метилуванні ДНК можуть призвести до сайленсингу активних генів або активації неактивних генів [Xing M., 2007; García-Carpizo V. et al., 2011]. Припускається, що в основі підтримання фіброгенезу знаходяться епігенетичні модифікації [Bechtel W. et al., 2010; Ding Y. B. et al., 2012], а саме гіперметилування гена, яке опосередковано підвищенням активності ДНК-метилтрансферази крові та пов'язано зі збереженням активності фібробластів і розвитком фіброзу у нирках [Bechtel W. et al., 2010]. Експресія та активність ДНК-метилтрансферази регулюється статевими гормонами та ТГ, що підтверджується даними низки досліджень [Hong W. et al., 2011; Arakawa Y. et al., 2012; Ding Y. B. et al., 2012].

У літературі відсутні дані щодо впливу метилування ДНК на активацію фіброгенезу при дисфункції ЩЗ. Суперечливою є інформація про вплив епігенетичних чинників зокрема гіпер- та гіпотиреозу на метаболізм сполучної тканини у життєво важливих органах [Xing M., 2007; Bechtel W. et al., 2010], гормональну регуляцію фіброзу [García-Carpizo V. et al., 2011; Chen Y. F. et al., 2012], а також стосовно того, що фіброгенез є патологічним процесом

заміщення пошкодження, який не припиниться навіть якщо первинна причина буде усунена. Вказані процеси ускладнюють дисфункцію тканин та роблять актуальною задачу виявлення зв'язку між активністю метилування ДНК та фіброзом при гіпер- та гіпотиреозі.

У зв'язку з цим, виникає необхідність дослідження механізмів ремоделювання тканин організму за умов патології ЩЗ та вивчення адаптаційних механізмів внутрішніх органів при цих патологічних станах.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану НДР МОЗ України і є фрагментом теми «Біологічні ефекти збагаченої тромбоцитами плазми за фізіологічних умов та при експериментальному індукуванні патологічного процесу» (№ держреєстрації 0111U010172), яка виконувалась на кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України. Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є з'ясування особливостей процесів ремоделювання тканин і зв'язаної з ним активності ДНК-метилтрансферази крові у експериментальних тварин за умов гіпер- та гіпотиреозу.

Задачі дослідження:

1. З'ясувати комплексні особливості морфофункціональних змін органів-мішеней в умовах гіперфункції та гіпофункції щитоподібної залози.
2. Дослідити морфофункціональні особливості органів статеві системи щурів обох статей за умов експериментального гіпотиреозу та гіпертиреозу.
3. Вивчити роль ензиматичної активності ДНК-метилтрансферази крові залежно від рівня тиреоїдних гормонів.
4. Провести порівняльний гендерний аналіз вмісту вільного тироксину, вільного трийодтироніну у плазмі крові еутиреоїдних, гіпотиреоїдних та гіпертиреоїдних тварин.
5. Визначити особливості впливу гіпертиреоїдного та гіпотиреоїдного статусу на ендокринну функцію статевих залоз щурів.

Об'єкт дослідження: експериментальний гіпертиреоз та гіпотиреоз.

Предмет дослідження: механізми ремоделювання тканин в умовах гіпертиреозу та гіпотиреозу в щурів.

Методи дослідження – патофізіологічні, біохімічні, морфологічні, морфометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що процес ремоделювання тканинних структур у органах репродукції є гендерзалежним та

супроводжується системними змінами з боку органів кровообігу, дезинтоксикації та екскреції, що підтверджується патоморфологічними дослідженнями.

Вперше показано, що гіпер- та гіпотиреоз є пусковим механізмом для ремоделювання судин, яке притаманно системній артеріальній гіпертензії, та формування поліорганної недостатності в умовах патофізіологічної моделі.

Вперше виявлені гендерні відмінності у синтезі тиреоїдних гормонів, які полягають у тому, що при гіпотиреозі вміст вільного трийодтироніну у плазмі самців знижується більше, ніж у самиць; при гіпертиреозі рівень вільного трийодтироніну плазми та вільного тироксину крові підвищується більше у самців, ніж у самиць.

Вперше визначені специфічні зв'язки між активністю ДНК-метилтрансферази крові та рівнем тиреоїдних гормонів у крові при гіпертиреозі та гіпотиреозі, які полягають у достовірному підвищенні ферментативної активності ДНК-метилтрансферази у 8,3 рази у самців та 8,5 раз у самиць при гіпертиреозі та достовірному підвищенні у 4,8 раза у тварин обох статей при гіпотиреозі; також, у самиць із гіпотиреозом визначилась кореляція між рівнем вільного трийодтироніну крові і активністю ДНК-метилтрансферази крові ($r=0,54$; $p<0,05$).

Вперше доведено залежність між активністю ДНК-метилтрансферази крові та розвитком фіброзу органів за умов відтворення експериментального гіпер- та гіпотиреозу, яка проявлялася периваскулярним фіброзом і фіброзом паренхіми, більш суттєвим у печінці й нирках при гіпертиреозі та дифузною розповсюдженістю колагенових волокон у міокарді при гіпотиреозі, на тлі підвищення активності ДНК-метилтрансферази крові.

Новизна дослідження підтверджена патентом «Спосіб ранньої діагностики фіброзу печінки, нирок, серця при експериментальному гіпертиреозі та гіпотиреозі» (патент України № 78781 від 25.03.2013 р.).

Практичне значення отриманих результатів. Створена патофізіологічна модель гіпер- та гіпотиреозу є адекватною для визначення інтенсивності гендерспецифічних змін на рівні ремоделювання тканинних структур.

Результати роботи обґрунтовують необхідність гендерного підходу до корекції змін рівню тиреоїдних гормонів при гіпер- та гіпотиреозі.

Запропоновано доцільність використання у клініці активності ДНК-метилтрансферази у крові як показника активності фіброзу органів при гіпертиреозі та гіпотиреозі, що дозволяє контролювати активність фіброгенезу при дисфункції щитоподібної залози.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова, загальної та клінічної патологічної фізіології ОНМедУ, анатомії людини ДЗ «Луганський державний медичний університет»,

патологічної анатомії та судової медицини з курсом основ права Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, вивчено мету і задачі дослідження, методичні підходи, проведені патофізіологічні, морфологічні, біохімічні дослідження. Автор висловлює глибоку вдячність у проведенні морфологічних та морфометричних досліджень колективу патологоанатомічного відділення Центру (Університетської клініки) ОНМедУ під керівництвом к.мед.н. Л. Г. Роша. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, проведено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи представлені на науково-практичній конференції молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього», присвячений 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова (Одеса, 2010), Всеукраїнській науково-практичній Internet-конференції «Статистичний та інтелектуальний аналіз даних у медико-гуманітарних дослідженнях» (Луганськ, 2010), XI міжнародній науково-практичній конференції «Современные информационные и электронные технологии» (Одеса, 2010), науково-практичній конференції молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього», присвячений 135-річчю з дня народження М. Д. Стражеска (Одеса, 2011), VII міжнародній конференції «Стратегия качества в промышленности и образовании» (Варна, Болгария, 2011), наукових конференціях «Актуальні питання професійної патології» (Одеса, 2011), VII міжнародній заочній науково-практичній конференції «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, 2012), міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвячений 155-річчю з дня народження проф. В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 6 статей, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 – у зарубіжному виданні, яке включено до міжнародних наукометричних баз, 1 – у збірнику наукових праць. Опубліковано 8 тез доповідей у збірниках наукових робіт. Отриманий 1 патент України.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 167 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків та переліку використаної літератури. Дисертацію ілюстровано 18 таблицями і 35 рисунками. Перелік використаних джерел літератури містить 203 джерел, із яких 36 кирилицею, 167 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Експериментальні дослідження проведені на білих безпородних статевозрілих щурах обох статей масою 200–250 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію ОНМедУ. Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій, та норм стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях [Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, № 3447-IV]. Евтаназію здійснювали з урахуванням положень, регламентованих додатком № 8 «Правила гуманного обігу з лабораторними тваринами», «Санітарних правил з обладнання, устаткування й утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)» [Kohn D. F. et al., 1997]. Дану роботу було ухвалено комісією ОНМедУ з етичного проведення експериментальних досліджень (протокол № 27 В від 26.10.2012 р.).

Відповідно до мети та завданням дослідження всі експериментальні тварини були розподілені на три групи. До першої групи ввійшов 61 щур (31 самиця, 30 самців), яких протягом 14 днів утримували в стандартних умовах віварію окремо від піддослідних груп. Друга група – 89 щурів (45 самиць, 44 самців), в яких досягли стану гіпотиреозу шляхом щоденного додавання до питної води мерказолілу (5 мкг на 100 г маси тіла, «Здоров'я», Україна) протягом 14 днів [Хрыщанович В. Я. и соавт., 2008]. У 82 щурів 3-ї групи (41 самиця, 41 самець) моделювали гіпертиреоз шляхом щоденного введення розчиненого у питній воді тироксину (50 мкг на 100 г маси тіла, «Берлін-Хемі», Німеччина), протягом 14 днів [Запорожан В. Н. и соавт., 2007].

Критеріями гіпертиреоїдного статусу було досягнення рівнів тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3) крові, що перевищували 25,0 пмоль/л та 3,7 пмоль/л відповідно, а гіпотиреоїдного статусу – рівнів Т4 та Т3, які не перевищували 10,0 пмоль/л та 1,0 пмоль/л, відповідно [Козлов В. Н. и соавт., 2005; Хрыщанович В. Я. и соавт., 2008].

У всіх щурів після закінчення експерименту досліджували біохімічні показники крові (вміст ТГ (вільний Т4, вільний Т3), статевих гормонів (тестостерону у самців, естрадіолу та прогестерону у самиць), ензиматичну активність ДНК-метилтрансферази крові) і визначали патоморфологічні зміни органів (серця, печінки, нирок, сім'яників у самців та матки у самиць). Взяття крові об'ємом 2–2,5 мл проводили після декапітації тварин. Для визначення активності ДНК-метилтрансферази частину крові одразу заморожували у рідкому азоті. Усі біохімічні дослідження крові проводили імуноферментним методом на спектрофотометрі UV-mini 1240 (Японія). Рівень гормонів у плазмі крові визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу для вільного Т4,

вільного Т3, естрадіолу, прогестерону, тестостерону («Хема-Медика», Росія – Італія). Дослідження активності ДНК-метилтрансферази крові проводили у два етапи за допомогою наборів для виділення ядер з клітин крові щурів (EpiQuik Nuclear extraction kit) та власне для визначення її активності (EpiQuik DNA methyltransferase activity assay kit; оптична щільність/год/мг – ОЩ/год/мг).

Зрізи внутрішніх органів (завтовшки 3–5 мкм) отримували на роторному мікротомі Leica (Німеччина) одноразовими ножами Leica. Потім їх фіксували у 10 % нейтральному формаліні протягом 24 год при температурі 37 °С. Далі проводили стандартну дегідратацію та заливку в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та за ван Гізона [Пальцев М. А. и соавт., 2002]. Гістологічні препарати вивчали на мікроскопі “Leica DM750” (Німеччина) з фото-відеовиходом.

Усі отримані цифрові результати обчислювали за допомогою загальноприйнятих в медико-біологічних дослідженнях методами дисперсійного та кореляційного аналізу. Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми PRIMER та електронних таблиць Microsoft Excel 2010 [Румянцев П. О. и соавт., 2009].

Результати досліджень та їх обговорення. *Модель гіпертиреозу в щурів обох статей.* Розвиток тиреотоксикозу в щурів характеризується підвищенням рівнів вільного Т3 та Т4 у крові самців і самиць, а також підвищенням вмісту статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону) у крові самиць та зниженням рівня тестостерону – у самців. У самиць з гіпертиреозом виявлено зворотний зв'язок ($r=-0,54$, $p<0,05$) між вмістом ТГ та рівнем статевих гормонів. Встановлено також зворотний зв'язок між вмістом вільного Т4 та рівнем тестостерону в крові гіпертиреїдних самців ($r=-0,61$, $p<0,05$). У гіпертиреїдних самців вміст вільного Т3 та вільного Т4 підвищився у 1,5 та 2,3 рази більше відповідно, порівняно з гіпертиреїдними самицями.

Маса серця гіпертиреїдних самиць ($0,72\pm0,07$ г, $p<0,001$) та самців ($0,66\pm0,01$ г) щурів була вищою, ніж у контролі ($0,62\pm0,06$ г та $0,64\pm0,06$ г відповідно). Під впливом гіпертиреозу відмічено збільшення маси печінки в самців ($5,73\pm0,68$ г) та у самиць ($6,02\pm0,04$ г, $p<0,001$) у порівнянні з контролем ($4,99\pm0,14$ та $5,78\pm0,01$ г відповідно); маси нирок у самців ($0,75\pm0,07$ г, $p<0,001$) та у самиць ($0,68\pm0,06$ г, $p<0,05$) порівняно з контролем ($0,45\pm0,04$ та $0,52\pm0,01$ г відповідно); а маса сім'яників ($0,95\pm0,09$ г) та маса матки ($1,83\pm0,01$ г), $p<0,001$), була зменшеною порівняно з контрольними значеннями ($1,09\pm0,01$ та $1,57\pm0,06$ г відповідно).

Модель гіпотиреозу в щурів обох статей. При моделюванні гіпотиреозу на фоні зниження рівня ТГ (вільного Т3, вільного Т4) в щурів обох статей відбувається підвищення рівня естрадіолу та прогестерону в крові самиць та майже не змінюється рівень тестостерону в самців (рис. 1).

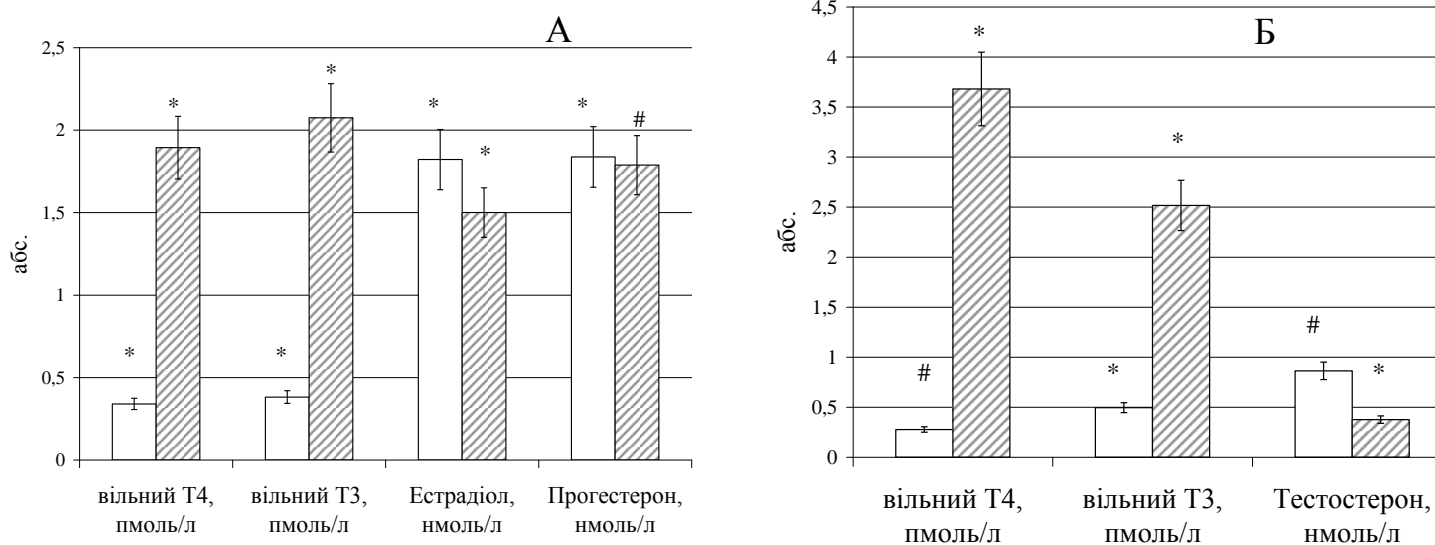


Рис. 1. Гормональний профіль дослідних щурів (А – самиць, Б – самців)

Контроль прийнятий за 1,0. □ – гіпотиреоїдна група; ▨ – гіпертиреоїдна група; * – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$ порівняно з контролем

У даному досліді рівень вільного Т3 в крові гіпотиреоїдних самців знизився в 1,5 рази більше, ніж у самиць. Дефіцит ТГ, ймовірно, призводить до зміни синтезу та вивільнення статевих гормонів, спричиняючи дисбаланс у розвитку їх периферичних ефектів [Krassas G. E. et al., 2010].

Виявлене підвищення вмісту статевих гормонів у крові самиць при гіпо- та гіпертиреозі, ймовірно, можна пояснити так: по-перше, за умов порушення функціонального стану ЩЗ при гіпо- та гіпертиреозі відбувається "злам" нейрогуморальної регуляції в організмі в цілому [Wagner M. S. et al., 2008], який підсилюється зникненням або залишковим функціонуванням регуляторного механізму негативного "зворотнього зв'язку" та появою нового механізму позитивного "зворотнього зв'язку", спрямованого на підсилення відзначених патологічних проявів досліджуваної патології, одним із патогенних ефектів чого може бути підвищення вмісту статевих гормонів у самиць. По-друге, не слід виключати енергетичні функції стероїдних статевих гормонів [Kumar A. et al., 2007; Hu J. et al., 2010], які, за нашою думкою, є вирішальними за умов гіпо- та гіпертиреозу через надмірну вираженість процесів біохімічного катаболізму. Однобічність виявлених гормональних ефектів при гіпо- та гіпертиреозі демонструє, як ми вважаємо, процес декомпенсації при тривалій зміні функціональної активності ЩЗ за умов досліджуваної патології.

У гіпотиреоїдній групі виявлено зменшення маси серця: в самців ($0,47 \pm 0,04$ г, $p < 0,05$), у самиць – ($0,45 \pm 0,04$ г, $p < 0,05$) порівняно з контролем ($0,64 \pm 0,06$ та $0,62 \pm 0,06$ г відповідно); маси печінки: в самців ($3,83 \pm 0,38$ г, $p < 0,05$), у самиць – ($3,58 \pm 0,07$ г, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($4,99 \pm 0,14$ та $5,78 \pm 0,01$ г відповідно); маси нирок: у самців ($0,33 \pm 0,03$ г), у самиць ($0,32 \pm 0,03$ г,

$p < 0,001$) у порівнянні з контролем ($0,45 \pm 0,04$ та $0,52 \pm 0,01$ г відповідно); маси матки ($0,84 \pm 0,05$ г, $p < 0,001$) та сім'яників ($0,75 \pm 0,03$ г, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($1,57 \pm 0,06$ та $1,08 \pm 0,01$ г відповідно).

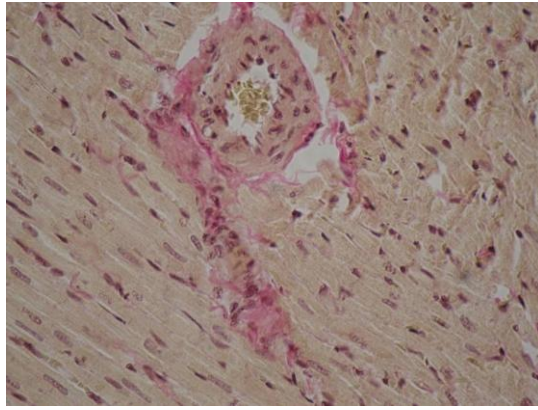
Патоморфологічні зміни в органах. Двотижневе застосування тироксину і мерказолілу призвело до специфічних та неспецифічних структурних змін тканин органів. Виявлені ознаки гострої судинної недостатності в усіх досліджуваних органах представлені нерівномірним кровонаповненням кровоносного русла, стазами в судинах венозного типу та сладжем у частині судин, вираженим інтерстиційним набряком. У серці гіпотиреоїдних самців спостерігався смугастий фіброз м'язово-еластичного шару, тільки в гіпертиреоїдних самиць – смугастий фіброз субендотеліального шару. У нирках гіпотиреоїдних щурів відмічалася гіперемія капілярних петель клубочків, набухання епітелію проксимальних і прямих каналців; відкладення еозинофільних білкових мас у просвіті окремих проксимальних каналців – більшою мірою в гіпертиреоїдних щурів. У печінці виявлено розширення синусоїдних капілярів, що відзначалося частіше в гіпотиреоїдних щурів. У сім'яниках тварин усіх дослідних груп зафіксовано збільшення міжканалцевих просторів.

В інтерстиції мозкової речовини нирок виявлено відкладення гомогенних еозинофільних білкових мас у вигляді смуг, в апікальному кінці епітелію звивистих каналців – відкладення дрібнозернистих гомогенних еозинофільних білкових мас, що є ознаками зернистої дистрофії, пов'язаної з підвищеною проникністю судинних петель клубочка, виділенням білка і його зворотною реабсорбцією епітелієм каналців. У печінці спостерігалися ознаки зернистої дистрофії частини периферичних гепатоцитів та окремих робочих кардіоміоцитів як прояв гіпоксії; ознаки краплинної жирової паренхіматозної дистрофії гепатоцитів центральної зони та балонної дистрофії гепатоцитів центральної зони, що є ознакою передстадії некрозу.

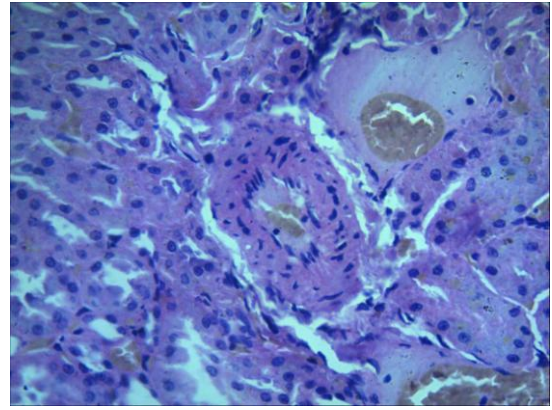
Патофізіологічні механізми запалення при гіпер- та гіпотиреозі. Ознаки хронічного неспецифічного запалення в усіх досліджених органах були представлені помірною вогнищевою лімфогістіоцитарною інфільтрацією інтерстицію; помірним периваскулярним набряком; дифузною еозинофільною інфільтрацією слизового шару матки, лоханки нирок; наявністю дифузного розповсюдження фібробластів у всіх шарах; помірною гніздовою лімфоїдною інфільтрацією підслизового шару сечовивідних шляхів із формуванням лімфоїдного фолікула в стромі кіркового шару нирок; лімфогістіоцитарною інфільтрацією порталних трактів і синусоїд; вираженою гіперплазією клітин Купфера як по периферії часточки, так і в центральній частині. Також відзначалося відкладення волокон колагену в підслизовому шарі лоханки у вигляді смуг, колагену і еластичних волокон – периваскулярно, що разом із запаленням може бути проявом хронізації цього процесу.

При аналізі якісного характеру адаптивних змін на рівні клітин-мішеней та клітинних елементів, в якості основних патофізіологічних механізмів, вочевидь виступають гіпоксія та хронічне запалення [Shi Y., 2003; Ozaydin M. et al., 2012]. Залежно від тривалості альтеруючого впливу, інтенсивності гемодинамічних порушень та змін гомеостазу відбувається структурна перебудова ендотелію. Зважаючи на ступінь цих адаптаційних змін, реалізуються саногенетичні або патогенетичні аспекти ремоделювання. Отже, важливим є визначення, коли саме патологічні зміни набувають необоротного характеру і стають причиною вираженої дисфункції з боку відповідного системокомплексу. Наші дослідження показали, що наявність загальних змін власноруч не є причиною дезадаптації. Навпаки, це є проявом адаптаційного процесу в умовах зміненої ендокринної регуляції. Проте, при переважанні фіброзу і некробіотичних змін, адаптаційні резерви організму вичерпуються, і ступінь цих змін тісно корелює з інтенсивністю системних зрушень у гомеостазі та на рівні регуляторної вісі гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ – статеві залози. Незважаючи на подібні патоморфологічні зміни в організмі самиць та самців щурів, наявність гендерспецифічних реакцій дозволяє розглядати патологічні процеси у вигляді гіпер- та гіпотиреозу як одні з найважливіших не лише у детермінації репродуктивної функції, але й при прогнозуванні перебігу синдронової патології [Резников А. Г., 2009]. Не можна виключити, що при наявності патологічних змін на рівні гонад та репродуктивної системи в цілому, швидкість розвитку декомпенсації при зміненому тиреоїдному статусі буде зростати. Одним з ймовірних механізмів такого швидкого вичерпання адаптаційних резервів може бути зменшення щільності тиреоїдних рецепторів.

Патофізіологічні механізми розвитку артеріальної гіпертензії під впливом гіпер- та гіпотиреозу. Ознаки артеріальної гіпертензії та обумовленого нею ремоделювання судинних елементів представлені потовщенням стінок артерій і артеріол з відкладенням еозинофільних гомогенних мас у серці, печінці, матці гіпертиреоїдних щурів; відкладенням еозинофільних мас під базальною мембраною артеріол у серці; гофрованістю базальної мембрани артерій у серці (рис. 2 А), нирках, матці; нерівномірним спазмом артеріол в інтерстиції з формуванням ендотелію за типом частоколу у нирках (рис. 2 Б), матці; гофрованістю еластичної мембрани; потовщенням стінок артерій і артеріол за рахунок гіперплазії м'язових клітин відзначалися у нирках і матці; склерозом і звивистими тонкими еластичними волокнами в стінках артерій, артеріол нирок та сім'яників. Також відзначалося потовщення стінки центральної вени за рахунок відкладення смугастих гомогенних еозинофільних мас тільки у печінці гіпотиреоїдних самців. Описані гемодинамічні зміни частіше за все супроводжуються явищами ремоделювання судинної стінки за концентричним типом, що було виявлено у даному експерименті.



А



Б

Рис. 2. Патоморфологічні зміни органів (А – міокард, Б – нирка) в щурів гіпотиреоїдної групи. А – забарвлення за ван Гізоном, збільшення $\times 200$; Б – забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$.

Атрофічні зміни статевих залоз самців. У сім'яниках були виявлені ознаки початкової атрофії, такі як зменшення кількості сперматогенного епітелію, нерівномірно зменшена кількість сперматозоїдів в канальцях, у частині канальців сім'яників гіпотиреоїдних самців сперматиди були нечисленні. Сперматозоїди, що формуються, виявлялися на поверхні суспендоцитів; серед сперматогоній переважали темні (резервні) клітини, тим часом як кількість світлих клітин (що діляться) була зменшена; в частині канальців (не більше 1/4 від загальної кількості) сім'яників відсутні сперматозоїди, сперматогенний епітелій був представлений лише до сперматоцитів першого порядку, сперматиди не представлені, також більшість звивистих канальців сім'яників не містили у своєму просвіті зрілих сперматозоїдів, що є проявом атрофії сперматогенезу і морфологічним еквівалентом азооспермії. У гіпотиреоїдній групі спостерігалось зниження кількості сперматозоїдів ($188,5 \pm 6,2$ клітин, $p < 0,001$) і сперматид ($166,98 \pm 7,56$ клітин, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($1169,6 \pm 83,39$ та $880,83 \pm 80,06$ клітин відповідно), у гіпертиреоїдній групі – удвічі ($292,72 \pm 23,56$ та $655,6 \pm 63,5$ клітин, $p < 0,001$, відповідно).

Проведені дослідження виявили морфологічні зміни сім'яників, характерні для впливу ТГ. Оскільки дослідження проводили на дорослих особах, у яких генетичний механізм може бути виключений [Carani C. et al., 2005], отримані зміни тканини свідчать про наявність епігенетичного впливу ТГ.

Патоморфологічні механізми формування гіпертрофії міокарда при гіпер- та гіпотиреозі. Нерівномірна гіпертрофія окремих кардіоміоцитів зустрічається у 8 разів частіше в гіпотиреоїдних самиць і в 3,5 раза частіше – у гіпотиреоїдних самців, ніж у гіпертиреоїдних тварин. Для кількісного підтвердження розвитку гіпертрофії міокарда визначали середній розмір міокардіоцитів. Діаметр кардіоміоцитів у тварин гіпотиреоїдної групи був

підвищеним у самиць ($25,39 \pm 0,37$ мкм, $p < 0,001$) та в самців ($25,55 \pm 0,31$ мкм, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($18,36 \pm 0,14$ та $18,96 \pm 0,15$ мкм відповідно). У гіпертиреοїдних тварин: у самиць ($22,56 \pm 0,3$ мкм, $p < 0,001$) та у самців ($21,85 \pm 0,28$ мкм, $p < 0,001$) цей показник також був підвищений.

Фіброзні зміни тканин при гіпер- та гіпотиреозі. Фіброзні зміни в досліджуваних органах були представлені периваскулярною колагенізацією при гіпертиреозі та вираженим відкладенням колагенових волокон периваскулярно і дифузно в міокарді тварин гіпотиреοїдної групи. Початкові фіброзні зміни в печінці гіпотиреοїдних щурів представлені помірною колагенізацією окремих центральних вен; формуванням неповних порто-портальних сполучнотканинних септ – як ознаки неповного септального цирозу печінки; наявністю одиничних колагенових фібрил в синусοїдах – як прояв фіброзу печінки з ранньою печінково-клітинною недостатністю і ранньою вираженою портальною гіпертензією. У гіпертиреοїдних щурів фіброзні зміни значно виражені: дифузний, периваскулярний, перивенулярний фіброз у портальних трактах, різкий фіброз із формуванням хибних часточок, як ознаки неповного септального цирозу печінки. Про фіброзні зміни в матці обох експериментальних груп свідчать такі ознаки: наявність ніжних тонких волокон колагену в підслизовому і субсерозному шарі та в інтерстиції брижі, відкладення волокон колагену під мезотелієм у вигляді смуг, помірний склероз і відкладення волокон колагену в слизовому шарі, вогнищеве відкладення волокон колагену в інтерстиції; проникнення колагенових волокон між гладком'язовими клітинами та між м'язовими пучками свідчить про розповсюдження фіброзу, а визрівання грануляційної тканини з ніжною сіткою колагенових волокон в підслизовому шарі є наслідком некрозу та заміщення фокусу сполучною тканиною.

У печінці гіпертиреοїдних щурів виявлено збільшення об'єму сполучної тканини (у самиць: $2,55 \pm 0,10$ %, $p < 0,001$; у самців: $2,71 \pm 0,16$ %, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($2,01 \pm 0,10$ та $1,98 \pm 0,01$ % відповідно). У нирках щурів гіпертиреοїдної групи були виявлені більш значущі фіброзні зміни порівняно з тваринами гіпотиреοїдної групи, які характеризувалися підвищенням об'ємної частки сполучної тканини у самиць ($3,13 \pm 1,09$ %, $p < 0,001$) та в самців ($3,32 \pm 0,19$ %, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($1,13 \pm 0,07$ та $1,12 \pm 0,01$ % відповідно). У слизовій оболонці матки об'ємна частка сполучної тканини була підвищеною в гіпотиреοїдної ($2,180 \pm 0,004$ %) та гіпертиреοїдної груп ($4,440 \pm 0,001$ %, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($1,48 \pm 0,001$ %). У міокарді гіпотиреοїдних щурів – у самиць ($3,3 \pm 0,19$ %, $p < 0,001$) та у самців ($3,6 \pm 0,06$ %, $p < 0,001$) та у групі гіпотиреозу – в самиць ($2,7 \pm 0,04$ %, $p < 0,001$) та в самців ($2,7 \pm 0,12$ %, $p < 0,001$) цей показник перевершував значення контролю ($1,3 \pm 0,01$ та $1,4 \pm 0,05$ % відповідно).

Виходячи з цих результатів можна зробити висновок, що змінений системний рівень ТГ у крові ініціює морфологічні зміни більш виражені при

гіпотиреозі в міокарді, нирках, при гіпертиреозі – в печінці, матці.

Роль активності ДНК-метилтрансферази крові щурів з гіпертиреозом та гіпотиреозом у розвитку фіброзу. У самців при моделюванні гіпертиреозу активність ДНК-метилтрансферази крові порівняно з контрольною групою підвищувалась у 8,5 раза ($p < 0,001$), а гіпотиреозу – в 4,8 раза ($p < 0,001$); у самок це зростання становило 8,3 та 4,8 раза ($p < 0,001$) при гіпер- і гіпотиреозі відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Активність ДНК-метилтрансферази крові у самців і самиць з експериментальним гіпертиреозом і гіпотиреозом (ОЩ/год/мг)

Експериментальні групи (n)	Активність ДНК-метилтрансферази
Гіпертиреоїдні самці (13)	128,22±23,60 *, **
Гіпертиреоїдні самиці (20)	128,54±17,10 *, **
Гіпотиреоїдні самці (14)	72,57±8,90 *
Гіпотиреоїдні самиці (20)	75,48±7,20 *
Контроль самці (10)	14,97±1,14
Контроль самиці (12)	15,47±1,10

* – вірогідна різниця між відповідною експериментальною групою та контролем ($p < 0,001$); ** – вірогідна різниця між експериментальними групами щурів з гіпо- та гіпертиреозом ($p < 0,001$).

Отримані результати, що свідчать про наявність фіброзної перебудови в органах-мішенях, співпадають з даними інших досліджень [Komatsu Y. et al., 2012], в яких показано, що при моделюванні фіброзу печінки ген, пов'язаний із фіброзом, що секретує фосфопротейн 1 (Sprp1), який викликає запалення, був гіпометильований і його експресія була підвищена. При прогресуванні фіброзу печінки виявлено гіперметилування ДНК. Отже, зниження рівня метилування генів, що відповідають за фіброз, може передувати або сприяти початку фіброзу печінки. Таким чином, активність метилування ДНК змінюється від гіпометилування до гіперметилування при прогресуванні фіброзу в печінці. У даному дослідженні при гіпертиреозі фіброз печінки був максимально вираженим, активність ДНК-метилтрансферази – значно підвищеною. Результатом гіпертиреозу та гіпотиреозу в серці, печінці, нирках стали фіброзні зміни різного ступеня вираженості. Це свідчить про регуляторний вплив гормонів ЩЗ на метаболізм колагену в досліджуваних органах через метилування ДНК. Підтвердження даного припущення було знайдено в роботах, які показують, що рівень ТГ є одним із факторів, який призводить до типового збільшеного нагромадження колагену при гіпотиреозі [Krassas G. E. et al., 2010; Pantos C. et al., 2011; Chen Y. F. et al., 2012], регулюючи експресію гена на рівні транскрипції.

Результати щодо розвитку фіброзу під впливом ТГ висвітлюють їх регуляторний вплив на метаболізм колагену в досліджуваних органах. Також показано, що збільшення вмісту колагену в серці не є ефектом прямої стимуляції ТГ міофіброblastів серця [Pantos C. et al., 2011]. Припускається, що гіпотиреоз запобігає фіброзу печінки в щурів [Komatsu Y. et al., 2012], що можна пояснити збільшенням деградації колагену під впливом зменшеного рівня ТГ. У даній роботі саме гіпотиреоз більшою мірою вплинув на розвиток вираженого фіброзу у серці. Численними дослідженнями доведено, що синтез білка залежить від кількості ТГ [Braverman L. E., 2005, 2012; Pantos C. et al., 2011; Komatsu Y. et al., 2012]. Наведені дані свідчать про те, що малі дози гормонів ЩЗ чинять анаболічну, а великі – катаболічну дію на колаген.

На підставі літературних даних і власних досліджень на рис. 3 представлена ймовірна схема патофізіологічних змін під впливом ТГ.

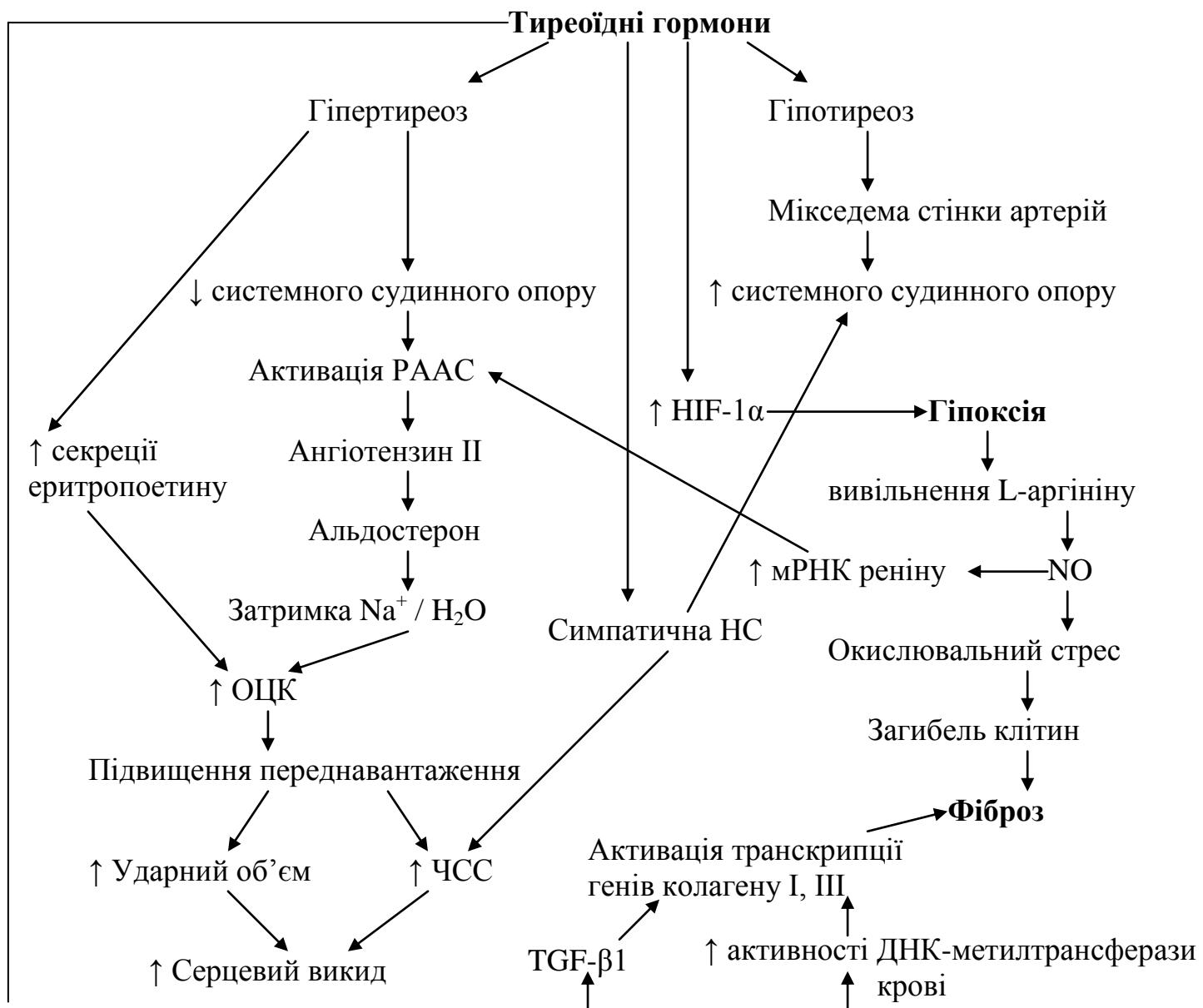


Рис. 3. Схема патогенетичних механізмів розвитку виявлених дисфункцій за умов гіпо- та гіпертиреозу.

Загалом припускаємо, що у показаних судинних дисфункціях, розвитку фіброзу, інших виявлених ефектах ТГ за умов гіпо- та гіпертиреозу, провідна роль належить гіпоксії та спряженому з нею ланцюгу патофізіологічних процесів, включаючи активацію процесів ліпопероксидації [Förstermann U., 2010], нитратергічних механізмів [Galkin A. et al., 2007], вивільнення реніну та активації ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму [Manrique C. et al., 2009], генетичній активації фіброзу тощо.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове експериментальне вирішення актуального наукового завдання, що полягає в з'ясуванні гендерних аспектів патогенезу порушення активності ДНК-метилтрансферази, морфо-функціонального стану органів і тканин, дизрегуляції рівня статевих гормонів за умов гіпертиреозу та гіпотиреозу.

1. Експериментальний гіпер- та гіпотиреоз у щурів обох статей спричиняє патоморфологічні зміни, характерні для артеріальної гіпертензії, а саме: спазм артеріол в інтерстиції нирок; гофрованість базальної мембрани артерій у серці та нирках; гіпертрофію кардіоміоцитів; потовщення стінок артерій і артеріол із гіперплазією м'язових клітин у нирках; потовщення стінок артерій і артеріол серця, печінки, нирок із відкладенням у них еозинофільних гомогенних мас; крововиливи та артеріолосклероз у нирках тварин із гіпотиреозом. У матці за умов гіпер- та гіпотиреозу виявлено спазм артеріол і потовщення їх стінок, а в щурів із гіпотиреозом – відкладення в них еозинофільних гомогенних мас. У сім'яниках тварин обох експериментальних груп визначався артеріолосклероз.

2. При морфометричному дослідженні печінки щурів із експериментальним гіпертиреозом виявлено значне достовірне підвищення об'ємної частки сполучної тканини у печінці самиць ($2,55 \pm 0,10$ %, $p < 0,001$) та у самців ($2,71 \pm 0,16$ %, $p < 0,001$) порівняно з контролем ($2,01 \pm 0,10$ та $1,98 \pm 0,01$ % відповідно), у нирках – (у самиць – $3,13 \pm 1,09$ %, $p < 0,001$; у самців – $3,32 \pm 0,19$ %, $p < 0,001$ порівняно з контролем ($1,13 \pm 0,07$ та $1,12 \pm 0,01$ % відповідно) та в матці ($4,44 \pm 0,01$ % ($1,48 \pm 0,001$ %), $p < 0,001$), а також периваскулярний фіброз у досліджених органах. За умов експериментального гіпотиреозу достовірно збільшується об'ємна частка сполучної тканини в міокарді ($3,3 \pm 0,19$ %, $p < 0,001$ у самиць та $3,6 \pm 0,06$ %, $p < 0,001$ у самців) порівняно з контролем ($1,3 \pm 0,01$ та $1,4 \pm 0,05$ % відповідно). Наявні фіброзні зміни суттєвіші в міокарді при гіпотиреозі та в печінці, нирках, матці – при гіпертиреозі, що свідчить про органоспецифічний вплив нестачі та надлишку ТГ на ініціацію патоморфологічних змін.

3. За умов експериментальної дисфункції щитоподібної залози в щурів відбуваються суттєві зміни сперматогенезу, які проявляються достовірним

зниженням кількості сперматид ($166,98 \pm 7,56$ клітин, $p < 0,001$) і сперматозоїдів ($188,5 \pm 6,2$ клітин, $p < 0,001$) при гіпотиреозі порівняно з контролем ($880,83 \pm 80,06$ та $1169,6 \pm 83,39$ клітин відповідно); а також сперматид ($655,6 \pm 63,5$ клітин, $p < 0,001$) та сперматозоїдів ($292,72 \pm 23,56$ клітин, $p < 0,001$) при гіпертиреозі.

4. За умов експериментального гіпотиреозу рівень вільного Т3 у крові самців ($1,380 \pm 0,008$ пмоль/л, $p < 0,001$ порівняно з контролем – $2,790 \pm 0,013$ пмоль/л) знижується достовірно більш суттєво, ніж у самиць ($0,870 \pm 0,006$ пмоль/л, $p < 0,001$ порівняно з контролем $2,280 \pm 0,008$ пмоль/л). При гіпертиреозі у самців зафіксовано вагомніше достовірне підвищення рівнів вільного Т3 ($7,02 \pm 0,17$ пмоль/л, $p < 0,001$) та вільного Т4 у крові ($78,38 \pm 7,60$ пмоль/л, $p < 0,001$ порівняно з контролем $21,30 \pm 0,84$ пмоль/л) порівняно з самицями (рівень вільного Т3 – $4,730 \pm 0,002$ пмоль/л, $p < 0,001$; вільного Т4 – $33,82 \pm 8,43$ пмоль/л, $p < 0,001$ порівняно з контролем $17,86 \pm 0,84$ пмоль/л). Ймовірно, що більш виражені гендерспецифічні зміни в самців пояснюються власне дисфункцією регуляторних механізмів при гіпо- та гіпертиреозі, а також більш вираженими біохімічними та патобіохімічними взаємодіями андрогенів і йод-вмісних гормонів щитоподібної залози.

5. Експериментальний гіпертиреоз та гіпотиреоз достовірно підвищують активність ДНК-метилтрансферази крові самців і самиць ($128,22 \pm 23,60$ та $128,54 \pm 17,10$ ОЩ/год/мг, $p < 0,001$, відповідно, при гіпертиреозі), ($72,57 \pm 8,90$ та $75,48 \pm 7,20$ ОЩ/год/мг, $p < 0,001$, відповідно, при гіпотиреозі) порівняно з контролем ($14,97 \pm 1,14$ та $15,47 \pm 1,10$ ОЩ/год/мг). Більш суттєві ефекти гіпертиреозу щодо активності ДНК-метилтрансферази крові підтверджуються вагомішими фіброзними змінами печінки, нирок та матки.

6. Результатом впливу гіпотиреозу є достовірне підвищення рівню естрадіолу ($0,510 \pm 0,035$ нмоль/л, $p < 0,001$) та прогестерону ($100,92 \pm 29,44$ нмоль/л, $p < 0,001$) у крові самиць порівняно з контролем ($0,280 \pm 0,014$ та $54,92 \pm 4,15$ нмоль/л відповідно) і достовірне зниження рівня тестостерону ($16,40 \pm 1,57$ нмоль/л, $p < 0,05$) у крові самців у порівнянні з контролем ($19,00 \pm 0,77$ нмоль/л). Наслідком гіпертиреозу в самиць є достовірне підвищення рівня естрадіолу ($0,420 \pm 0,002$ нмоль/л, $p < 0,001$) та прогестерону ($98,18 \pm 20,69$ нмоль/л, $p < 0,05$) крові, у самців – достовірне зниження рівню тестостерону ($7,14 \pm 0,14$ нмоль/л, $p < 0,001$) у крові порівняно з контролем.

7. Метилювання ДНК та зв'язаний з ним перебіг процесів ремоделювання тканин, зокрема, фіброз, викликаний гіпер- та гіпотиреоїдним станом, свідчить, що активність ДНК-метилтрансферази крові є маркером розвитку фіброзних змін при зміненому тиреоїдному статусі організму.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мещерякова Н. В. Влияние тиреоидных гормонов на морфофункциональное состояние семенников белых крыс / В. Г. Маричереда, Н. В. Мещерякова, Е. Л. Холодкова // Загальна патологія і патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 43–47. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).
2. Мещерякова Н. В. Особенности патологического ремоделирования миокарда в условиях нарушенного тиреоидного статуса / Н. В. Мещерякова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 2. – С. 15–16.
3. Мещерякова Н. В. Роль гипертиреоза в ремоделировании печени крыс / Е. Л. Холодкова, Н. В. Мещерякова // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 181–183. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, аналіз результатів дослідження, підготовка до друку*).
4. Мещерякова Н. В. Патогенетична роль активності ДНК-метилтрансферази у розвитку фіброзу органів при гіпертиреозі та гіпотиреозі / В. М. Запорожан, Н. В. Мещерякова // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 59–67. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, аналіз результатів дослідження, підготовка до друку*).
5. Mescheryakova N. V. Histopathological changes in rat liver in hyper- and hypothyroidism are associated with DNA methyltransferase activity / V. M. Zaporozhan, N. V. Mescheryakova // China Journal of Modern Medicine. – 2013. – Vol. 23, N 2. – P. 6–10. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, участь в написанні статті англійською мовою*).
6. Мещерякова Н. В. Влияние гипотиреоидного статуса на продукцию половых гормонов у самок крыс / О. В. Сторчило, Н. В. Мещерякова, В. Г. Маричереда // Асоціація акушерів-гінекологів України : зб. наук. праць. – К., 2011. – С. 814–817. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, аналіз результатів дослідження, підготовка до друку*).
7. Пат. 78781 Україна, МПК (2012) A61 G01N 33/49. Спосіб ранньої діагностики фіброзу печінки, нирок, серця при експериментальному гіпертиреозі та гіпотиреозі / Запорожан В. М., Маричереда В. Г., Мещерякова Н. В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – № u201213059 ; заявл. 16.11.2012 ; опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6. – 2 с. (*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів для подачі заявки на винахід*).
8. Мещерякова Н. В. Морфологічні зміни міокарда в умовах гіпертиреозу і гіпотиреозу / Н. В. Мещерякова // Молодь – медицині майбутнього : міжнар.

наук. конф. студентів та молодих вчених, присв. 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова, 22–23 квітня 2010 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2010. – С. 30.

9. Мещерякова Н. В. Патологическое ремоделирование миокарда в условиях нарушенного тиреоидного статуса / Н. В. Мещерякова // Статистичний та інтелектуальний аналіз даних у медико-гуманітарних дослідженнях (SIAD-2010) : всеукраїнська науково-практична Internet-конференція, 8–19 лютого 2010 р., Луганськ : тези доп. – Луганськ, 2010. – С. 54–55.

10. Мещерякова Н. В. Обработка изображений морфологических срезов при исследовании нарушенного тиреоидного статуса / В. И. Мещеряков, Н. В. Мещерякова // Современные информационные и электронные технологии : XI междунар. науч.-практ. конф., 24–28 мая 2010 г., Одесса : тезисы докл. – Одесса, 2010. – Т. II. – С. 187. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).*

11. Мещерякова Н. В. Визначення впливу гіпер- та гіпотиреозу на зміну рівня статевих гормонів у експерименті / Н. В. Мещерякова // Молодь – медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присв. 135-річчю з дня народження М. Д. Стражеска, 28–29 квітня 2011 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2011. – С. 33.

12. Мещерякова Н. В. Зміни морфологічної структури печінки щурів при гіпертиреозі та гіпотиреозі / Н. В. Мещерякова // Вісник морської медицини. – 2011. – № 4. – С. 121–122 (Актуальні питання професійної патології : науково-практична конференція, 2 грудня 2011 р. : матеріали конф. – Одеса, 2011).

13. Мещерякова Н. В. Аналитическая обработка данных, полученных при определении концентрации гормонов / Н. В. Мещерякова, Н. П. Худенко // Acta universitatis pontica euxinus. – 2011. – Т. 2. – С. 654–656 (Стратегия качества в промышленности и образовании : VII международная конф., 3–10 июня 2011 г., Варна : тезисы докл.). *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, систематизація матеріалу, узагальнення результатів, формулювання висновків, написання тез).*

14. Мещерякова Н. В. Вплив гіпер- і гіпотиреозу на морфологічну будову нирок самців у експерименті / Н. В. Мещерякова // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присв. 155-річчю з дня народження проф. В. В. Підвисоцького, 19–20 квітня 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2012. – С. 34.

15. Мещерякова Н. В. Ремоделирование печени крыс под воздействием гипертиреоза / Н. В. Мещерякова // Научная дискуссия: вопросы медицины : VII Междунар. заочная науч.-практ. конф., 26 ноября 2012 г., Москва : тезисы докл. – Москва, 2012. – С. 121–127.

АНОТАЦІЯ

Мещерякова Н. В. Експериментальне дослідження механізмів впливу гіпер- та гіпотиреозу на ремоделювання тканин. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2013.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей процесів ремоделювання тканин за умов експериментального гіпер- та гіпотиреозу. Вперше встановлено, що процес ремоделювання тканинних структур у органах репродукції є гендерзалежним та супроводжується системними змінами з боку органів кровообігу, дезінтоксикації та екскреції. Вперше виявлені гендерні відмінності у синтезі тиреоїдних гормонів, які полягають у тому, що при гіпотиреозі вміст вільного трийодтироніну крові у самців знижується більше, ніж у самиць; при гіпертиреозі рівень вільного трийодтироніну та вільного тироксину у крові підвищується більше у самців, ніж у самиць.

Показано, що гіпер- та гіпотиреоз є пусковим механізмом для ремоделювання судин, який є ознакою системної артеріальної гіпертензії, та формування поліорганної недостатності в умовах патофізіологічної моделі. Встановлені специфічні зв'язки між активністю ДНК-метилтрансферази у крові та рівнем тиреоїдних гормонів крові при гіпертиреозі та гіпотиреозі, а також доведено залежність між активністю ДНК-метилтрансферази у крові та розвитком фіброзу органів при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі.

Ключові слова: ремоделювання, тиреоїдні гормони, ДНК-метилтрансфераза, фіброз, артеріальна гіпертензія.

АННОТАЦИЯ

Мещерякова Н. В. Экспериментальное исследование механизмов воздействия гипер- и гипотиреоза на ремоделирование тканей. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2013.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей процессов ремоделирования тканей экспериментальных животных в условиях гипер- и гипотиреоза.

В органах животных гипотиреоидной группы наблюдались признаки устойчивого длительного повышения артериального давления с преобладанием диастолической дисфункции в виде спазма артериол, склероза стенок артериол

во всех исследованных органах, гофрирования эластичной мембраны в матке, сердце, почках, происходящие из-за роста периферического сопротивления, уменьшения ударного объема и преднагрузки, снижения клубочковой.

Состояние гипертиреоза вызвало изменения перфузии тканей, что привело к ремоделированию с признаками утолщения стенок вен в печени, отложения эозинофильных масс в стенках артерий всех органов, гофрирования базальной мембраны артерий и формирования эндотелия по типу частотола в сердце, почках, матке. Описанные изменения характерны для систолической артериальной гипертензии, обусловленной повышением сердечного выброса, объема циркулирующей крови, преднагрузки и уменьшением периферического сосудистого давления.

Дисбаланс тиреоидных гормонов влияет на экспрессию генов, в частности коллагена, через активацию рецепторов гормонов щитовидной железы в органах-мишенях. Результатом гипертиреоза стало значительное повышение активности ДНК-метилтрансферазы крови (в 8,5 раз по сравнению с контролем), которое сопровождалось более выраженным фиброзом периваскулярной локализации и фиброзом действующей паренхимы в печени, почках и матке. Под влиянием гипотиреоза было выявлено повышение активности ДНК-метилтрансферазы крови в 4,8 раза по сравнению с контрольной группой, повлекшее менее выраженный периваскулярный фиброз в печени, почках, матке. Полученные данные активности ДНК-метилтрансферазы крови демонстрируют, что этот показатель является предиктором развития периваскулярного фиброза при измененном тиреоидном статусе организма.

При экспериментальном гипотиреозе обнаружено, что концентрация свободного трийодтиронина в крови у самцов снижается в 1,5 раза больше, чем у самок. Результатом воздействия гипотиреоза на уровень половых гормонов стало повышение вдвое эстрадиола и прогестерона у самок и почти неизменный уровень тестостерона у самцов. Гипотиреоз оказывает влияние на центральное звено регуляции сперматогенеза, что проявляется в снижении количества сперматид и сперматозоидов в 5,7 раза по сравнению с контролем.

При моделировании гипертиреоза зафиксировано повышение уровней свободного трийодтиронина и свободного тироксина в крови у самцов в 1,5 и в 2,3 раза соответственно по сравнению с гипотиреоидными самками. Следствием влияния гипертиреоза на уровень половых гормонов в крови у самок стало повышение уровня эстрадиола в 1,5 раза и прогестерона – в 1,7 раза. Повышение токсического влияния гормонов на гормонпродуцирующую и сперматогенную активность семенников проявлялось снижением уровня тестостерона в 2,6 раза и снижением вдвое количества половых клеток.

Выявленные патоморфологические изменения можно рассматривать как неадаптивный ответ по отношению к функциям органов или как адаптивный процесс регенерации тканей.

Ключевые слова: ремоделирование, тиреоидные гормоны, ДНК-метилтрансфераза, фиброз, артериальная гипертензия.

SUMMARY

Mescheryakova N. V. Experimental study of tissue remodeling mechanisms in hyper- and hypothyroidism. – As a manuscript.

Thesis for a degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.04 - pathological physiology. - Odessa National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Odessa, 2013.

The thesis is devoted to the tissue remodeling processes peculiarities investigation in conditions of experimental hyper- and hypothyroidism. Tissue remodeling was shown firstly has gender-dependent and followed by the bloodflow, detoxicative and excretive organs systemic changes. Thyroid hormones synthesis was firstly shown to has gender differences which are the following – hypothyroidism characterizes by the free thiiodothyronine content decrease in male rats vs the female rats and hyperthyroidism characterizes by the free both thiiodothyronine and thyroxine content increase in male rats vs the female rats.

It was shown that hyper- and hypothyroidism are the trigger mechanisms for vessels remodeling that is the arterial hypertension sign and polyorganic insufficiency development. The specific relations were evaluated between blood DNA-methyltransferase activity and thyroid hormones together with dependence between blood DNA-methyltransferase activity and organs' fibrosis development was established in conditions of hyper- and hypothyroidism.

Keywords: remodeling, thyroid hormones, DNA-methyltransferase, fibrosis, hypertension.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕЩЕРЯКОВА НАТАЛЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.441-008.6:575.224.232:616-002.17

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
МЕХАНІЗМІВ ВПЛИВУ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ
НА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТКАНИН**

14.03.04 - патологічна фізіологія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: академік НАМН України, доктор медичних наук, професор **ЗАПОРОЖАН Валерій Миколайович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1

Офіційні опоненти: академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **РЕЗНІКОВ Олександр Григорович**, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації

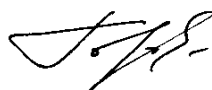
доктор медичних наук, професор **ТКАЧУК Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, завідувач кафедри фізіології

Захист відбудеться «_____» _____ 2013 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2013 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, д.мед.н., професор



В. В. Годован