

... ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ТВАРИН ...

УДК: 616.441-089.843

КОМБИНИРОВАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ И НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ С.Б.Биливская¹, Г.А.Божок², Е.И.Легач², Т.П.Бондаренко²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

²Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (Харьков, Украина)

После трансплантации ткани щитовидной железы (ЩЖ), отдельно либо в комбинации с тканью надпочечниковых желез (НЖ), уровень тироксина в плазме крови крыс с послеоперационным гипотиреозом был выше, чем у крыс без трансплантации. Наиболее успешными в коррекции гормонального уровня являлись аллотрансплантаты нативных фрагментов ЩЖ и комбинированные ксенотрансплантаты нативных фрагментов ЩЖ и НЖ. Во всех случаях наблюдалась обратная зависимость изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови от уровня тироксина.

Ключевые слова: *комбинированная трансплантация, щитовидная железа, надпочечниковые железы, тироксин, тиреотропный гормон.*

Введение

Трансплантация клеток и ткани щитовидной железы применяется для лечения гипотиреоза (Lee, Bae, 2000), поскольку позволяет избежать осложнений длительной заместительной гормональной терапии (тахикардии, уменьшения массы тела, нервно-психической возбудимости, бессонницы), а в случаях индивидуальной непереносимости гормональных препаратов, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни является наиболее предпочтительной для сохранения качества жизни пациента. Однако при трансплантации неизбежно возникает иммунологическое отторжение пересаженной ткани, что в свою очередь требует поиска путей преодоления главного барьера гистосовместимости, иммунопротекции трансплантата, индукции толерантности к нему. Одним из описанных подходов иммунопротекции при гетеротопической трансплантации клеток является комбинированная трансплантация (Emerich et al., 2003). С другой стороны, известно, что гормоны НЖ глюкокортикоиды имеют выраженное иммуносупрессирующее действие, и тем самым, могут снижать посттрансплантационный иммунный ответ. Наряду с этим они являются модуляторами тиреоидной функции. Обнаружено как стимулирующее действие гидрокортизона на гормональную активность тиреоцитов посредством стимуляции ТТГ-опосредованного йод-захвата *in vitro* (Takiyama et al., 1994), так и угнетающее воздействие гидрокортизона путем подавления продукции ТТГ и снижения выработки тиреоидных гормонов *in vivo* (Banos et al., 1979). Ранее нами был обнаружен стимулирующий эффект кортикостерона на тиреогормонопозз органотипической культуры ЩЖ в условиях 24-часовой инкубации (Биливская и др., 2004).

Целью настоящей работы являлось изучение уровней тироксина и ТТГ в плазме крови крыс с послеоперационным гипотиреозом после комбинированной трансплантации ткани ЩЖ с НЖ.

Методика исследования

Исследование было проведено на 130 трехмесячных крысах-самках, содержащихся в условиях вивария ИПКиК НАН Украины и получавших стандартный пищевой рацион и воду *ad libitum*.

Органотипические культуры ЩЖ и НЖ взрослых крыс и новорожденных поросят получали по методу (Тронько та ін., 2000). Вкратце, культивирование фрагментов желез размером 0,5–1 мм проводили на питательной среде RPMI, обогащенной 10% теплоинактивированной сывороткой крупного рогатого скота, йодидом калия (75 мкг/л) и антибиотиками. При совместном культивировании ЩЖ и НЖ были отделены друг от друга полупроницаемой перегородкой.

Тиреоидэктомию выполняли по методу (Легач, 2005). Трансплантацию нативных фрагментов либо органотипической культуры ЩЖ в дозе 30–35 мг проводили под почечную капсулу непосредственно после тиреоидэктомии. В случае комбинированной трансплантации животным также выполняли левостороннюю адреналэктомию. Для наркоза использовали 2,5 мг кетамина и 1 мг силасина на 100 г массы тела. На 30 сутки после трансплантации в плазме крови животных

определяли уровень тироксина (Т4) и ТТГ радиоиммунологическим методом с помощью стандартных тест-наборов РИА-Т4-СТ и ТТГ «Ирма» REF. Результаты экспериментов были обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Использовались группы животных с одиночной и комбинированной алло- и ксенотрансплантацией нативных фрагментов и органотипических культур ЩЖ и НЖ.

Результаты и обсуждение

Установлено, что на 30 день после тиреоидэктомии у крыс в плазме крови наблюдается 30,3% тироксина от контрольного уровня (рис. 1).

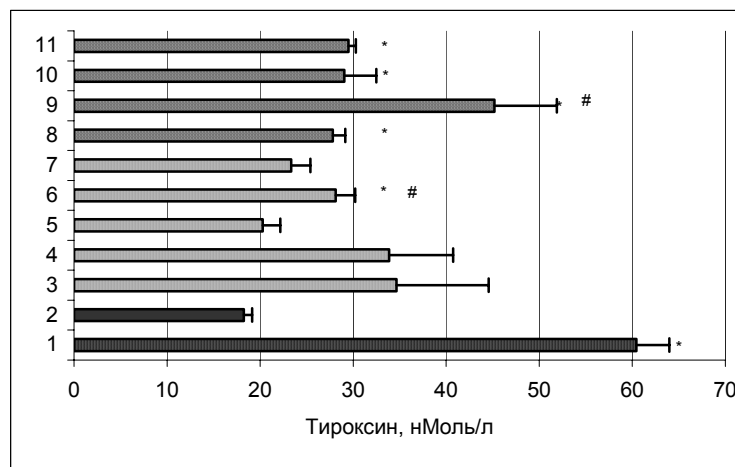


Рис. 1. Уровень тироксина в плазме крови контрольных (1), тиреоидэктомированных (2) крыс и крыс с трансплантацией: 3 – фрагментов аллогенной ЩЖ; 4 – фрагментов аллогенных ЩЖ и НЖ; 5 – органотипической культуры аллогенной ЩЖ; 6 – органотипических культур аллогенных ЩЖ и НЖ, совместно культивированных; 7 – органотипических культур аллогенных ЩЖ и НЖ, отдельно культивированных; 8 – фрагментов ксеногенной ЩЖ; 9 – фрагментов ксеногенных ЩЖ и НЖ; 10 – органотипической культуры ксеногенной ЩЖ; 11 – органотипических культур ксеногенных ЩЖ и НЖ

* – различия достоверны по сравнению с тиреоидэктомией ($P < 0,05$);

– различия достоверны по сравнению с одиночной трансплантацией соответствующего материала

После аллотрансплантации нативных фрагментов ЩЖ отдельно, либо в комбинации с НЖ, наблюдается приблизительно 50%-я компенсация уровня гормона.

Органотипическое культивирование перед трансплантацией, как было показано в работах (Hullett et al., 1989; Nicolls et al., 2001), приводит к уменьшению иммуногенности пересаживаемой ткани и, как следствие, пролонгированию срока ее функционирования. В наших экспериментах не установлено позитивного влияния органотипического культивирования ЩЖ на активность ее гормонопродукции после трансплантации. Напротив, наблюдаемый в этом случае уровень Т4 был ниже по сравнению с аллотрансплантацией нативных фрагментов ЩЖ. Это могло явиться следствием того, что при культивировании наблюдаются частичная деградация фолликулярного строения ЩЖ, десквамация тиреоидного эпителия и преобладание синтеза Т3 над Т4 (Грищенко и др., 1993).

Нами было также проведено совместное культивирование тканей ЩЖ и НЖ перед трансплантацией. Установлено, что уровень тироксина после комбинированной трансплантации совместно культивированных ЩЖ и НЖ выше, чем в случае отдельно культивированных желез (28,1 против 23,3 нМоль/л, $P < 0,05$).

Наиболее высокие показатели уровня Т4 в плазме крови наблюдались у крыс при комбинированной трансплантации нативных фрагментов ЩЖ и НЖ новорожденных поросят. Они составляли 74,7% от контрольных значений. В остальных изученных вариантах ксенотрансплантации уровень Т4 был достоверно выше по сравнению с тиреоидэктомией ($P < 0,05$).

Изменение уровня ТТГ во всех случаях наблюдалось по принципу обратной зависимости от уровня тироксина (рис. 2). Это свидетельствовало о функционировании трансплантатов в пределах гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

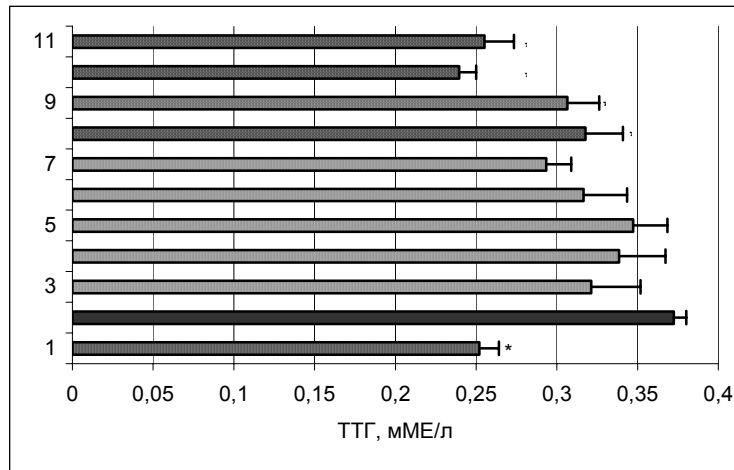


Рис. 2. Уровень ТТГ в плазме крови контрольных (1), тиреоидэктомированных (2) крыс и крыс с трансплантацией: 3 – фрагментов аллогенной ЩЖ; 4 – фрагментов аллогенных ЩЖ и НЖ; 5 – органотипической культуры аллогенной ЩЖ; 6 – органотипических культур аллогенных ЩЖ и НЖ, совместно культивированных; 7 – органотипических культур аллогенных ЩЖ и НЖ, отдельно культивированных; 8 – фрагментов ксеногенной ЩЖ; 9 – фрагментов ксеногенных ЩЖ и НЖ; 10 – органотипической культуры ксеногенной ЩЖ; 11 – органотипических культур ксеногенных ЩЖ и НЖ

* – различия достоверны по сравнению с тиреоидэктомией ($P < 0,05$)

В целом, анализируя полученные результаты, можно отметить, что трансплантация ткани ЩЖ аллогенного и ксеногенного происхождения приводила к повышению уровня Т4 в плазме крови крыс с послеоперационным гипотиреозом. При комбинации пересаживаемой ткани ЩЖ с НЖ в двух экспериментальных постановках из четырех наблюдалось достоверное увеличение тироксина по сравнению с одиночными графтами ЩЖ.

Биологический материал, полученный от донора иного вида, как правило, вызывает активную реакцию иммунологического отторжения и скорейшую деструкцию трансплантата по сравнению с аллогенным материалом. В наших исследованиях, напротив, обнаружено, что наиболее значительная компенсация гормонального уровня у гипотиреоидных крыс происходит после комбинированной трансплантации нативных фрагментов ЩЖ и НЖ новорожденных поросят. Это, вероятно, связано, с одной стороны, с тем, что ткани неонатальных доноров менее иммуногенны и более гормонально-активны (White, Gilks, 1993). С другой стороны, это может свидетельствовать и об иммунологической протекции ткани ЩЖ глюкокортикоидными гормонами НЖ, секретлируемыми локально в месте трансплантации.

Вывод

Полученные данные указывают на то, что комбинированная трансплантация тканей щитовидной и надпочечниковых желез может стать более эффективным способом коррекции гормональной недостаточности при гипотиреозе по сравнению с одиночной трансплантацией.

Список литературы

- Биливская С. Б., Бондаренко Т.П., Алабедалькарим Н.М., Божок Г.А. Регуляция тиреоидной секреции глюкокортикоидами и стимуляторами гормонопоза in vitro // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т.76, №4. – С.125.
- Грищенко В.И., Чуйко В.А., Пушкарь Н.С. Криоконсервация тканей и клеток эндокринных органов. – К.: Наук. думка, 1993. – 241с.
- Легач Е.И. Ретроградный способ тиреоидэктомии крыс как адекватная модель гипотиреоза // Трансплантологія. – 2005. – Т.8, №2. – С. 92–94.
- Тронько М.Д., Горбань Є.М., Пастер І.П. Вплив ксенотрансплантації органної культури щитоподібної залози на стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при експериментальному гіпотиреозі // Трансплантологія. – 2000. – Т.1, №1. – С. 236–239.

- Banos C., Tako J., Salamon F. et al. Effect of ACTH-stimulated glucocorticoid hypersecretion on the serum concentrations of thyroxine-binding globulin, thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine and on the TSH-response to TRH // *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* – 1979. – Vol.36. – P. 381–394.
- Emerich D.F., Hemendinger R., Halberstadt C.R. The testicular-derived Sertoli cell: cellular immunoscience to enable transplantation // *Cell Transplantation.* – 2003. – Vol.12. – P. 335–349.
- Hullett D.A., Landry A.S., Leonard D.K., Sollinger H.W. Enhancement of thyroid allograft survival following organ culture. Alteration of tissue immunogenicity // *Transplantation.* – 1989. – Vol.47. – P. 24–27.
- Lee M.K., Bae Y.H. Cell transplantation for endocrine disorders // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2000. – Vol.42. – P. 103–120.
- Nicolls M.R., Coulombe M., Gill R.G. The basis of immunogenicity of endocrine allografts // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol.21. – P. 87–101.
- Takiyama Y., Tarana H., Takiyama Y., Makino I. The effects of hydrocortisone and RU 486 (mifepristone) on iodide uptake in porcine thyroid cells in primary culture // *Endocrinology.* – 1994. – Vol.135. – P. 1972–1979.
- White D.J., Gilks W. The ontogeny of immune responses // *J. Heart Lung Transplant.* – 1993. – Vol.12. – P. 301–308.

КОМБІНОВАНА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТКАНИН ЩИТОПОДІБНОЇ ТА НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

С.Б.Білявська, Г.А.Божок, Є.І.Легач, Т.П.Бондаренко

Після трансплантації тканини щитоподібної залози (ЩЗ), окремо чи в комбінації з тканиною надниркових залоз (НЗ), рівень тироксину в плазмі крові щурів з післяопераційним гіпотиреозом був вищий за такий рівень у щурів без трансплантації. Найбільш ефективними в корекції гормональної недостатності є аллогraftи нативних фрагментів ЩЗ і комбіновані ксенотрансплантати нативних фрагментів ЩЗ і НЗ. В усіх випадках спостерігався зворотній зв'язок змін рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові щурів від рівня тироксину.

Ключові слова: *комбінована трансплантація, щитоподібна залоза, надниркові залози, тироксин, тиреотропний гормон.*

COMBINED TRANSPLANTATION OF THYROID AND ADRENAL TISSUES IN POSTSURGEAL HYPOTHYROIDISM

S.B.Bilyavskaya, G.A.Bozhok, E.I.Legach, T.P.Bondarenko

The tiroxine level in the blood plasma of rats with postsurgical hypothyroidism was after transplantation of thyroid gland (TG) tissue, single or in combination with adrenal glands (AG) tissue, higher than in the rats without transplantation. More successful in the correction of the hormonal level were the allografts of TG native fragments and the combined xenografts of TG and AG native fragments. The feedback regulation between the thyroid stimulating hormone (TSH) and tiroxine in the blood plasma was observed in all cases.

Key words: *combined transplantation, thyroid gland, adrenal glands, tiroxine, thyroid stimulating hormone.*

Представлено А.М.Компанієць
Рекомендовано до друку Н.О.Бабенко