

## Влияние ксенотрансплантации фетальной щитовидной железы человека при гипотиреозе в эксперименте

Т.Н. ЮРЧЕНКО, В.И. СТРОНА, Д.В. СТРОНА, В.И. ЧУЙКОВА

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Гормоны щитовидной железы влияют на целый ряд физиологических функций. Они необходимы для нормального роста и развития организма, оказывают воздействие на дифференцировку и регулируют целый ряд метаболических процессов [8, 11, 13]. В настоящее время остро стоит проблема распространенности патологий щитовидной железы. Согласно литературным данным, заболевания щитовидной железы принадлежат к наиболее часто встречающимся поражениям эндокринной системы [1, 14, 18, 19]. Особое место занимает гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. В настоящее время существует достаточно большое количество фармакологических препаратов, корректирующих функцию щитовидной железы. Однако, при длительном приеме гормональных препаратов может возникнуть целый ряд осложнений, вследствие чего проблема лечения гипотиреоза в настоящее время полностью не решена.

Одним из вариантов лечения данной патологии может быть использование ауто-, алло- или ксенотрансплантации щитовидной железы.

В последнее десятилетие интенсивно развивается новое направление в медицине – клеточная и тканевая трансплантация, основанная на применении биопрепаратов из аллотканей и клеток эмбриофетоплацентарного комплекса при лечении различных патологий.

Фетальные ткани содержат большее количество биологически-активных веществ по сравнению с тканями взрослого организма, обладают большей пластичностью, темп пролиферации в них значительно выше.

Применение трансплантации фетальной поджелудочной железы человека при лечении сахарного диабета [4], фетального тимуса в акушерстве и гинекологии [3, 5] свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте биопрепаратов аллогенных фетальных тканей. Также имеется успешный опыт трансплантации аутогенной ткани щитовидной железы при лечении постоперационного гипотиреоза [22].

Кроме того, известны работы по применению ксенотрансплантации органных культур эмбриональной печени при печеночной недостаточности в эксперименте [6] и щитовидной железы новорожденных поросят для коррекции экспериментального гипотиреоза [2].

Цель данной работы – изучить влияние ксенотрансплантации фетальной щитовидной железы человека при гипотиреозе в эксперименте на животных.

### Материалы и методы

Работа выполнена на 10 беспородных самцах крыс 4-5 месячного возраста, массой 230-260 г. Гипотиреоз моделировали субтотальным удалением щитовидной железы по методу [11]. В эксперименте использовали фетальную щитовидную железу человека 18-22 недель гестации. Щитовидную железу замораживали с криопротектором ДМСО по программе, разработанной в ИПКиК НАНУ [10]. Контрольных животных выводили из эксперимента путем декапитации под легким эфирным наркозом через 35 суток после тиреоидэктомии. Для оценки влияния ксенотрансплантации щитовидной железы животным на 7 сутки после тиреоидэктомии подкожно подсаживали фрагмент щитовидной железы массой 40 мг. Животных выводили из эксперимента путем декапитации через 28 суток после трансплантации. Все виды манипуляций над животными проводили в соответствии с этическими нормами Женевской конвенции о защите прав животных.

В сыворотке крови и гомогенате печени определяли содержание тиреоидных гормонов (общий  $T_3$ , общий  $T_4$ ) иммуноферментным методом, используя наборы ЗАО “Алкор Био” (Россия).

Общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицериды определяли в сыворотке крови с помощью наборов PLIVA-Lachema (Чехия).

Цифровые данные обрабатывали непараметрическим методом Mann-Whitney, используя программу “StatGraphics 2.1”.

*Адрес для корреспонденции:* Юрченко Т.Н., Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38 (057) 373-34-85, факс: +38 (057) 373-30-84, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные о содержании тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных в течение эксперимента.

Как видно из таблицы 1 после тиреоидэктомии уровень тироксина в сыворотке крови был достоверно ниже нормы в обеих экспериментальных группах, что может быть связано со сниженной функциональной активностью щитовидной железы. Содержание трийодтиронина после тиреоидэктомии снижается и остается достоверно низким в обеих экспериментальных группах, но с тенденцией к увеличению в группе с трансплантацией. Это, вероятно, связано с нарушением функционирования системы периферического дейодирования тироксина, что наблюдается при ряде патологических состояний. В тоже время в ткани печени уровень трийодтиронина на исследуемых сроках достоверно не отличается от нормы (табл. 2), а уровень тироксина в группе с трансплантацией имел тенденцию к повышению по сравнению с интактными и контрольными животными.

Таким образом, несмотря на низкий уровень  $T_3$  в сыворотке крови, уровень этого гормона в ткани печени в течение эксперимента поддерживается на уровне нормы.

Известно, что гипотиреоз в большинстве случаев сопровождается увеличением содержания общих липидов и холестерина в сыворотке крови, что в дальнейшем приводит к развитию атеросклеротических процессов [9, 15, 16]. В таблице 3 представлены данные о содержании общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности и триглицеридов в сыворотке крови экспериментальных животных.

Согласно данным таблицы, в течение эксперимента общий холестерин в сыворотке крови крыс достоверно не изменялся. Холестерин антиатерогенной фракции липопротеидов (ХСЛПВП) возрастал, причем более выражено этот процесс происходил в группе с трансплантацией щитовидной железы. У контрольных животных холестерин атерогенной фракции липопротеидов (ХСЛПНП) оставался достоверно высоким. Полученные нами данные свидетельствуют о перераспределении содержания холестерина во фракциях липопротеидов в течение эксперимента и выраженной нормализации атерогенных показателей после ксенотрансплантации щитовидной железы. Наблюдаемые изменения в липидном спектре могут быть связаны с тем, что тиреоидные гормоны участвуют в рецептор-опосредованном катаболизме липопротеидов низкой плотности. Ключевая роль в этом процессе принадлежит  $T_3$ , который активирует промоторный регион гена

Табл. 1. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс

Группы животных	Содержание гормонов, мМоль/л	
	$T_3$ общий	$T_4$ общий
Интактные	3,0±0,6	92,1±3,6
35 суток после тиреоидэктомии	1,4±0,3*	86,2±16,1
28 суток после трансплантации	1,7±0,9*	76,3±6,5

Примечание: \* – различия статистически достоверны по отношению к интактным животным,  $p < 0,05$ .

Табл. 2. Содержание тиреоидных гормонов в в печени крыс

Группы животных	Содержание гормонов, пМоль/л	
	$T_3$ общий	$T_4$ общий
Интактные	19±0,1	31±8
35 суток после тиреоидэктомии	17±0,1	25±17
28 суток после трансплантации	16±0,1	43±10

Табл. 3. Содержание ОХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП и ТГ в сыворотке крови крыс

Группы животных	Содержание веществ, ммоль/л			
	ОХС	ХСЛПВП	ХСЛПНП	ТГ
Интактные	2,5±0,14	1,9±0,12	0,73±0,03	2,8±0,21
35 суток после тиреоидэктомии	2,7±0,1	2,3±0,04*	0,94±0,02*	2,1±0,11*
28 суток после трансплантации	2,7±0,27	2,7±0,12*	0,77±0,02	2,7±0,19

рецептора к ЛПНП, что в свою очередь приводит к увеличению количества рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах [20, 21].  $T_3$  также активирует гены некоторых ферментов, участвующих в катаболизме липидов, в том числе и липопротеид-липазы, активность которой при гипотиреозе снижена [17, 23].

Уровень триглицеридов в контрольной группе был достоверно ниже, что может быть связано с нарушением синтеза и катаболизма липопротеидов очень низкой плотности после тиреоидэктомии.

Восстановление пула триглицеридов в группе с трансплантацией щитовидной железы может свидетельствовать о нормализации метаболической функции печени.

### Выводы

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о позитивном эффекте ксенотрансплантации человеческой фетальной щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе, что проявляется в сохранности сывороточного уровня тироксина и трийодтиронина на фоне компенсаторного повышения тканевого пула тироксина. После трансплантации также существенно улучшаются показатели липидного спектра.

### Литература

1. *Болезни щитовидной железы*. Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Бравермана.– М.: Медицина, 2000.– 432 с.
2. *Бондаренко Т.П., Волкова Н.А., Луговой С.В.* Уровень тиреоидных гормонов в плазме крови кроликов после ксенотрансплантации криоконсервированной органной культуры щитовидной железы новорожденных поросят // Проблемы криобиологии.– 2001.– №3.– С. 41-42.
3. *Грищенко В.И., Аветисян Н.Н.* Опыт применения ткани криоконсервированного тимуса в лечении послеродовых инфекционных заболеваний // Проблемы криобиологии.– 2003.– №2.– С. 121-126.
4. *Грищенко В.И., Бобырева Л.Е, Бугаев В.Н. и др.* Биологические аспекты эмбрионально-тканевой терапии инсулинзависимого сахарного диабета // Вестник проблем биологии и медицины.– 2002.– №2.– С. 31-38.
5. *Грищенко В.И., Тянько О.П.* Досвід гетеротопічної трансплантації фетального тимуса людини в експерименті // Трансплантологія.– 2000.– Т. 1, №1.– С. 257-258.
6. *Лелехова С.А.* Ксенотрансплантация криоконсервированной культуры эмбриональных клеток печени в коррекции острой печеночной недостаточности (экспериментальное исследование): Автореф. ... дис. канд. биол. наук.– Иркутск, 1999.– 25 с.
7. *Современные методы в биохимии* // под ред. В.Н. Ореховича.– М: Медицина, 1977.– 393 с.
8. *Теллермен Дж., Теллермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы.– М.: Мир, 1989.– 656 с.
9. *Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др.* Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система // Российские медицинские вести.– 2000.– №1.– С. 18-25.
10. *Чуйко В.А., Грищенко В.И., Утевский А.М. и др.* Трансплантация криоконсервированной щитовидной железы как метод лечения гипотиреоза. Метод. рекомендации.– Харьков, 1986.– 6 с.
11. *Шкуматов Л.М., Прядко К.А., Крылова И.И. и др.* Динамика концентрации тиреоидных гормонов в крови после полной или частичной тиреоидэктомии у крыс // Экспериментальная эндокринология.– 2001.– Т. 47, №6.– С. 39-41.
12. *Щитовидная железа*. Фундаментальные аспекты // Под ред. А.И. Кубарко и С. Ямашита.– Минск, 1998.– 368 с.
13. *Эндокринология и метаболизм* // Под ред. Ф. Фелинга и др.– М.: Медицина, 1985.– 520 с.
14. *Burrow G.N.* Thyroid status in normal pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 1990.– Vol.71.– P. 274-275.
15. *Cappola A.R., Ladenson P.W.* Hypothyroidism and atherosclerosis // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 1998.– Vol. 88, N6.– P. 2438-2444.
16. *Feld S., Dickey R.A.* An association between varying degrees of hypothyroidism and hypercholesterolemia in women: the thyroid-cholesterol connection // Prev. Cardiol.– 2001.– Vol. 4.– P. 179-182.
17. *Friis T., Pedersen L.R.* Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment // Clin. Chim. Acta.– 1987.– Vol. 162.– P. 155-163.
18. *Glinoe D.* The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology // Endocrine Rev.– 1997.– Vol. 18, N3.– P. 404-433.
19. *Jung C.H., Sung K.C., Shin H.S. et al.* Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea // Korean J. Intern. Med.– 2003.– Vol.18, N3.– P. 146-153.
20. *Ness G.C., Lopez D., Chambers C.M. et al.* Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression // Biochem. Pharmacol.– 1998.– Vol. 56.– P. 121-129.
21. *Ness G.C., Lopez D.* Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone // Arch. Biochem. Biophys.– 1995.– Vol. 323.– P. 404-408.
22. *Shimizu K., Kumita S., Kitamura Y. et al.* Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves' disease // J. Am. Coll. Surg.– 2002.– Vol. 194.– P. 14-22.
23. *Taylor A.H., Stephan Z.F., Steele R.E., Wong N.C.* Beneficial effects of a novel thyromimetic on lipoprotein metabolism // Mol. Pharmacol.– 1997.– Vol. 52.– P. 542-547.

Поступила 4.10.2005