

ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ СДВИГЕ БАЛАНСА ДЕЙТЕРИЯ И ПРОТИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Тимохина Е.П., Яглова Н.В., Обернихин С.С., Яглов В.В.

НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
Абрикосовский пер., 2, г. Москва, 119991, ГСП-1, РФ; e-mail: rodich_k@mail.ru

Поступила в редакцию 20.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0520

Аннотация. Способность снижения изотопного состава водорода во внутренней среде организме влиять на физиологию органов эндокринной системы – новое и практически неизученное направление в науке. Целью работы было изучение морфологических и функциональных изменений щитовидной железы самцов крыс после двухнедельного понижения содержания дейтерия во внутренней среде организма. Эксперимент был проведен на самцах крыс Вистар, потреблявших воду с пониженным содержанием дейтерия вместо питьевой воды в течение 2 недель. Основное действие, оказываемое водой со сниженным содержанием дейтерия на организм – постепенное снижение содержания дейтерия в жидких средах и тканях за счёт реакций изотопного обмена. Через 2 недели после начала эксперимента определяли концентрации тиреоидных гормонов: общего и свободного тироксина (Т4 и сТ4), общего и свободного трийодтиронина (Т3 и сТ3), и тиреотропного гормона (ТТГ). Проводили гистологическое и морфометрическое исследование препаратов щитовидной железы. Полученные данные показали, что длительное снижение дейтерия во внутренней среде организма приводит к структурным перестройкам в щитовидной железе и ее секреторной активности, и связано с гипоталамо-гипофизарным гипотиреозом вследствие снижения синтеза тиреотропного гормона.

Ключевые слова: дейтерий, протий, изотопы водорода, щитовидная железа, тиреоидные гормоны.

Дейтерий – стабильный изотоп водорода, широко распространенный в живой природе. Если рассматривать дейтерий как химический элемент, входящий в состав не только воды, но и важнейших органических соединений, то по значимости его можно поставить на одно из первых мест. Среди других элементов в организме человека дейтерий оказывается сразу за натрием. Его содержание в плазме крови в 4 раза больше, чем калия, в 6 раз больше, чем кальция, в 10 раз больше, чем магния и намного больше содержания таких важнейших микроэлементов, как фтор, железо, йод, медь, марганец и кобальт. При этом содержание дейтерия в плазме крови здоровых животных на 3-6 ppm превышает уровень содержания дейтерия в питьевой воде [1]. В настоящее время значительное развитие получили исследования биологических эффектов воды с пониженным содержанием дейтерия. Основное действие, оказываемое водой с модифицированным изотопным составом со сниженным содержанием дейтерия на организм – постепенное снижение содержания дейтерия в жидких средах и тканях за счёт реакций изотопного обмена [2]. В научной литературе имеются единичные публикации по влиянию изменения содержания в организме дейтерия на функции эндокринной системы и контролируемые ими метаболические процессы [3,4]. При этом исследование функции щитовидной железы в условиях изменения концентрации дейтерия во внутренней среде организма ранее не проводилось.

Целью работы было изучение морфологических и функциональных изменений щитовидной железы самцов крыс после двухнедельного понижения содержания дейтерия во внутренней среде организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах крыс Вистар. Животные контрольной группы (n=6) потребляли дистиллированную воду с содержанием дейтерия [D]=146 ppm ad libitum, что соответствует содержанию дейтерия в водопроводной воде. Животные опытной группы (n=6) потребляли воду с пониженным содержанием дейтерия [D]=10ppm (ИП Селиваненко, Россия) в течение 2 недель. Учитывали количество потребленной крысами жидкости, рассчитывали объемы потребленной жидкости на 100г массы тела.

Животных выводили из эксперимента через 2 недели передозировкой золетила.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрации тиреоидных гормонов: общего и свободного тироксина (Т4 и сТ4), общего и свободного трийодтиронина (Т3 и сТ3), и тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью коммерческих наборов («BioVendor», «Monobind», США).

Доли щитовидной железы фиксировали в растворе Буэна и после гистологической проводки заливали в парафин. Изготавливали срезы, которые после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили гистологическое и морфометрическое исследование препаратов с помощью световой микроскопии и компьютерной морфометрии с использованием программы “Image Scope” и светового микроскопа “Leica DM2500” (“Leica Microsystems”, Германия). Определяли размеры фолликулов, количество фолликулов в 1мм² площади среза железы и высоту фолликулярных тироцитов. Исследование проводили с учетом особенностей регионарного строения долей щитовидной железы крыс, по отдельности в центральных и периферических зонах долей, составляющих одну треть и две трети доли соответственно [5]. Статистическую обработку осуществляли

с помощью пакета программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У крыс контрольной группы щитовидная железа представляла собой парный орган паренхиматозного строения, состоящий из двух долей, снаружи покрытых соединительно-тканной капсулой, от которой отходили тонкие перегородки, делящие паренхиму на дольки. Паренхима была представлена группами различных по размеру фолликулов овальной и круглой формы. Более крупные фолликулы локализовались в периферических зонах. Фолликулы были заполнены плотным коллоидом. Фолликулярный эпителий был, в основном, кубической формы. Ядра имели округлую форму. Цитоплазма характеризовалась умеренной базофилией. Стромальный компонент был слабо развит.

Через 2 недели после начала эксперимента у крыс, потреблявших воду с пониженным содержанием дейтерия, были выявлены морфологические изменения щитовидной железы. Отмечалось уменьшение размеров фолликулов, особенно заметно в центральной зоне (табл. 1), при этом отмечалось незначительное увеличение их числа в единице площади среза железы. Фолликулы имели овальную и круглую форму. Более крупные фолликулы, как и в контроле, локализовались в периферических зонах. Содержание коллоида в полости фолликулов в периферических зонах заметно снизилось (табл. 1). Также отмечалось уплощение фолликулярного эпителия как в центральных, так и в периферических зонах (табл. 1). В цитоплазме эпителиальных клеток встречались включения коллоидных капель крупного размера. Доля стромального компонента не изменилась по сравнению с контрольной группой.

Через 2 недели после начала эксперимента у крыс, потреблявших воду с пониженным содержанием дейтерия, было отмечено снижение уровня всех тиреоидных гормонов (рис. 1). При этом концентрация ТТГ также была понижена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что потребление воды с пониженным содержанием дейтерия приводило как к функциональным, так и к морфологическим изменениям щитовидной железы крыс. Отмечались признаки снижения синтеза тироглобулина, то есть значительного снижения функциональной активности щитовидной железы, подтвержденные уровнем тиреоидных гормонов в крови. Также отмечалось усиление процессов резорбции тироглобулина. Значительно сниженный уровень ТТГ и тиреоидных гормонов указывает на развитие центрального гипотиреоза.

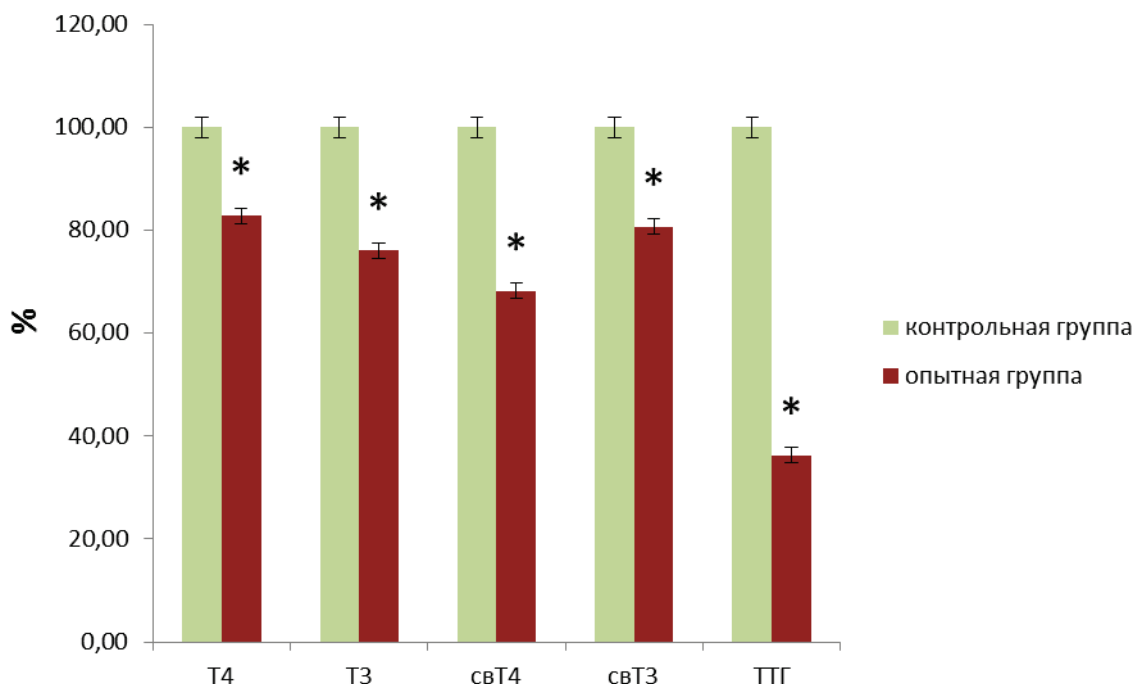


Рисунок 1. Изменения продукции тиреоидных гормонов и ТТГ гипофиза через 2 недели потребления воды с пониженным содержанием дейтерия ($M \pm m$)

Примечание: значения контрольной группы приняты за 100%. * – статистически значимые отличия от значений контрольной группы

Таблица 1. Морфологические изменения в щитовидной железе крыс через 2 недели понижения поступления дейтерия в организм ($M \pm m$)

Параметр \ Группа	контрольная	С пониженным содержанием дейтерия
Площадь срезов фолликулов, мкм^2		
Периферическая зона долей	11813,5 \pm 473,98	10109,47 \pm 421,22*
Центральная зона долей	2146,00 \pm 88,81	1650,11 \pm 52,33*
Содержание коллоида в полости фолликулов, %		
Периферическая зона долей	61,74 \pm 3,29	47,92 \pm 2,37*
Центральная зона долей	97,46 \pm 1,77	98,43 \pm 1,02
Высота фолликулярных тироцитов, мкм		
Периферическая зона долей	14,09 \pm 0,30	11,40 \pm 0,25*
Центральная зона долей	12,22 \pm 0,26	11,10 \pm 0,19*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Известно, что у крыс в строении долей щитовидной железы выделяется периферическая, более синхронно и упорядоченно функционирующая зона и центральная зона, в которой асинхрония более выражена, поскольку именно в этих участках происходят реактивные изменения, обеспечивающие поддержания необходимого для гомеостаза уровня гормонов [5]. Наше исследование показало, что структурные изменения при длительном снижении дейтерия во внутренней среде организма, связанные с развитием центрального гипотиреоза, затрагивают как центральную, так и периферическую зоны, но более выражены в периферической зоне долей щитовидной железы. Так, в периферической зоне было отмечено снижение содержания коллоида в полости фолликулов, а также более значительное уплощение фолликулярного эпителия, указывающие на более выраженное снижение не только резорбции, но и синтеза тироглобулина, а значит более значительное снижения функциональной активности щитовидной железы в этой зоне.

В научной литературе имеются данные об ускорении пролиферации и усилении метаболической активности здоровых клеток при кратковременном снижении уровня дейтерия во внутренней среде организма [6]. Ранее проведенное нами исследование показало, что кратковременное потребление воды с пониженным содержанием дейтерия (1 сутки) приводит к стимуляции функциональной активности щитовидной железы [7]. При этом настоящее исследование показывает, что более длительный период потребления воды с пониженным содержанием дейтерия, приводящий к более значительному снижению дейтерия во внутренней среде организма, подавляет секреторные процессы и приводит к морфологическим изменениям в паренхиме щитовидной железы, а также к функциональным нарушениям гипоталамо-гипофизарной системы. Отмеченное нарушение синтеза тиреоидных гормонов происходило вследствие недостаточности стимулирующего действия тиреотропного гормона. Таким образом, на структурные перестройки в щитовидной железе и ее секреторную активность влияет не только концентрация дейтерия в потребляемой воде, но и длительность потребления.

ВЫВОДЫ

Длительное снижение дейтерия во внутренней среде организма приводит к структурным перестройкам в щитовидной железе и ее секреторной активности и связано с развитием центрального гипотиреоза вследствие снижения синтеза тиреотропного гормона.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00236 А.

Список литературы / References:

1. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимаков С.С., Сепиашвили Р.И. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных. *Аллергология и иммунология*, 2012, т. 13, № 4, с. 314-320. [Basov A.A., Baryshev M.G., Bykov I.M., Pavlyuchenko I.I., Dzhimak S.S., Sepiashvili R.I. The effect of water with a modified isotopic composition on the intensity of free radical processes in an experiment on laboratory animals. *Allergology and immunology*, 2012, vol. 13, no. 4, pp. 314-320. (In Russ.)]

2. Джимаков С.С., Басов А.А., Федулова Л.В., Дыдыкин А.С., Быков И.М., Лясота О.М., Наумов Г.Н., Барышев М.Г. Коррекция метаболических процессов у крыс при хроническом эндотоксикозе с помощью реакций изотопного (D/H) обмена. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*, 2015, № 5, с. 518-527. [Dzhimak S.S., Basov A.A., Fedulova L.V., Dydykin A.S., Bykov I.M., Lyasota O.M., Naumov G.N., Baryshev M.G. Correction of metabolic processes in rats with chronic endotoxycosis using isotope (D/H) exchange reactions. *News of the Russian Academy of Sciences. Biological series*, 2015, no. 5, pp. 518-527, doi: 10.7868/S0002332915050069. (In Russ.)]
3. Somlyai G., Javaheri B., Davari H., Gyöngyi Z., Somlyai I., Tamaddon K.A., Boros L.G. Pre-clinical and clinical data confirm the anticancer effect of deuterium depletion. *Biomacromol. J.*, 2016, vol. 2, no. 1, pp. 1-7, doi: 10.1016/j.eujim.2016.08.068.
4. Halenova T., Zlatskiy I., Syroeshkin A., Maximova T., Pleteneva T. Deuterium-depleted water as adjuvant therapeutic agent for treatment of diet-induced obesity in rats. *Molecules*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 23, doi: 10.3390/molecules25010023.
5. Яглова Н.В. Нарушения секреторного цикла фолликулярных тироцитов и их коррекция тиреотропным гормоном при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2011, т. 152, № 8, с. 215-219. [Yaglova N.V. Disorders of the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction with thyroid-stimulating hormone in the experimental syndrome of non-thyroid diseases. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, vol. 152, no. 8, pp. 215-219. (In Russ.)]
6. Zlatska A., Gordiienko I., Vasyliov R., Zubov D., Gubar O., Rodnichenko A., Syroeshkin A., Zlatskiy I. In Vitro Study of Deuterium Effect on Biological Properties of Human Cultured Adipose-Derived Stem Cells. *ScientificWorldJournal*, 2018, vol. 2018, p. 5454367, doi: 10.1155/2018/5454367.
7. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Тимохина Е.П., Яглов В.В. Реакция гипофизарно-тиреоидной оси на кратковременное изменение содержания дейтерия в организме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2021, т. 171, № 2, с. 232-234. [Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Timokhina E.P., Yaglov V.V. The response of the pituitary-thyroid axis to a short-term change in the content of deuterium in the body. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, vol. 171, no. 2, pp. 232-234, doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-232-234. (In Russ.)]

CHANGES IN THYROID MORPHOLOGY AND FUNCTION PRODUCED BY THE SHIFT IN DEUTERIUM/PROTIUM BALANCE IN THE ORGANISM

Timokhina E.P., Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Yaglov V.V.

Avtsyn research institute of human morphology of federal state budgetary scientific institution "Petrovsky national research centre of surgery"

117418, Moscow, ul. Tsyurupy, d. 3; e-mail: rodich_k@mail.ru

Received 20.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbp.2022.0520

Abstract. The ability to reduce the isotopic composition of hydrogen in the internal environment of the body to influence the physiology of the organs of the endocrine system is a new and practically unexplored direction in science. The aim of the work was to study the morphological and functional changes in the thyroid gland of male rats after a two-week decrease in the content of deuterium in the internal environment of the body. The experiment was carried out on male Wistar rats fed deuterium-reduced water instead of drinking water for 2 weeks. The main effect exerted by water with a reduced content of deuterium on the body is a gradual decrease in the content of deuterium in liquid media and tissues due to isotope exchange reactions. Two weeks after the start of the experiment, the concentrations of thyroid hormones were determined: total and free thyroxine, total and free triiodothyronine, and thyroid-stimulating hormone. Histological and morphometric examination of thyroid preparations was carried out. Morphological and functional changes in the thyroid gland of male rats after a two-week reduction of the deuterium content in the internal environment of the body was studied. A prolonged decrease in deuterium influx led to structural changes in the thyroid gland and its secretory activity and were associated with hypothalamic-pituitary hypothyroidism due to a decrease in the synthesis of thyroid-stimulating hormone.

Key words: deuterium, protium, isotope mechanism, thyroid gland, thyroid hormones.