

IMPACTUL MECANISMULUI DE REGLARE PARAHİPOFIZARĂ ASUPRA STĂRII MORFOFUNCȚIONALE A GLANDEI TIROIDE LA INFLUENȚA DIFERITELOR CONDIȚII TERMICE

Alexandr CORLĂȚEANU

Catedra Biologie Umană și Animală

This research deals with the study of the thyroid function's regulation under different temperatures on white rats. A new method of complete thyroid gland denervation was utilized for the investigation of the nervous mechanism. The influence of the autonomous nerve supply on thyroxine and triiodothyronine levels and the histological structure of the thyroid gland were studied in chronic experiments under hypothermia.

Introducere

Hormonii tiroidieni iodați realizează controlul asupra proceselor vitale de bază ale organismului la toate etapele de ontogeneză [1-3]. Unul dintre efectele principale ale hormonilor constă în reglarea vitezei și direcției proceselor metabolice [4], care în ansamblu cu alți hormoni determină eficacitatea modificărilor specifice necesare pentru acomodarea organismului la acțiunea factorilor de diferită natură [3,5]. Menținerea homeostaziei în condiții ecologice normale, ca și la stres, se efectuează datorită funcției mecanismelor complexe de reglare a glandei tiroide [6,7]. Controlul activității funcționale a glandei tiroide exercită mecanismul de reglare neuroendocrină, realizat de sistemul hipotalamo-hipofizar prin intermediul tiroliberinei și tiotropinei [8,9]. Reglarea nervoasă influențează structurile respective ale sistemului nervos autonom efectuând inervația vaselor sangvine și a foliculelor tiroidiene [10-12].

Datele privind influența reglării parahipofizare asupra funcției glandei tiroide în condiții confortogene, ca și la stres, sunt disparate și contradictorii [13,14]. În experiențe, pentru studierea importanței structurilor sistemului nervos autonom foarte des se utilizează metoda extirpării ganglionilor simpatici cervicali superiori [15,16] sau desimpatizarea farmacologică [17]. Însă, nervii ganglionilor cervicali inervează, în afară de glanda tiroidă, așa organe vitale ca inima, pulmonul, vasele sangvine cerebrale [18], regiunea hipofizotrofă a hipotalamusului, hipofiza, epifiza [15,19]. Evident, orice intervenție în activitatea ganglionilor cervicali provoacă modificări esențiale nu numai în funcția glandei, ci și în funcțiile organelor menționate și complică aprecierea impactului definitiv al mecanismului parahipofizar în reglarea funcției tiroidiene.

Scopul cercetării a fost studierea conținutului hormonilor tiroidieni, precum și a stării morfologice a glandei tiroide la șobolani cu ganglionii simpatici cervicali intacti după secționarea nervilor vegetativi tiroidieni la diferite condiții termice.

Material și metode

Experiențele au fost efectuate pe 48 șobolani albi masculi din vivariul Catedrei Biologie Umană și Animală (USM). Greutatea corporală a animalelor a constituit 200 ± 20 g. Întreținerea și îngrijirea animalelor până și după operație a fost efectuată conform standardelor internaționale adoptate [20]. Operațiile chirurgicale au fost efectuate sub anestezie generală (etaminal-sodiu i.p. 40 mg/kg). În legătură cu dimensiunile foarte mici ale structurilor sistemului nervos autonom la șobolani, pentru denervarea glandei tiroide a fost utilizată o metodă elaborată în [21]. Animalele au fost repartizate în două loturi: lotul martor – animale supuse operației false și lotul experimental – animale cu glanda tiroidă denervată. Au fost realizate două serii de experiențe: 1) în condiții confortogene la temperatura $22 \pm 4^\circ\text{C}$; 2) în condiții de hipotermie. Răcirea acută a animalelor a fost realizată în termocameră la temperatura $+4^\circ\text{C}$, durata experienței 6 ore.

Probele de sânge pentru analiza conținutului de hormoni au fost obținute utilizând metoda cronică de colectare [22]. Pentru nivelarea influenței ritmurilor circadian și circadian asupra nivelului hormonal, colectarea sângelui s-a efectuat la oră fixată în perioada de primăvară-vară [23]. Conținutului hormonilor tiroidieni în plasma sangvină a fost determinat prin metoda radioimunologică [24] folosind seturile standarde de reactive [25]. Conținutul corticosteronului a fost evaluat prin metoda fluorometrică [26]. Starea morfologică a glandei tiroide a fost apreciată folosind analiza morfometrică [27,28].

Autenticitatea diferenței rezultatelor obținute dintre grupa martor și cea experimentală a fost evaluată după criteriul Student [29].

Rezultate și discuții

Analiza datelor referitor la anatomia sistemului nervos vegetativ și a glandei tiroide la șobolanii albi [30] și metodele experimentale destinate studierii influenței sistemului nervos autonom asupra activității glandei tiroide [15-17] au demonstrat că extirparea ganglionilor cervicali superiori provoacă, inevitabil, modificări și în mecanismul de reglare transhipofizar. Utilizarea acestui procedeu afectează inervarea nu numai a glandei tiroide, ci și a structurilor superioare ale mecanismului de reglare neuroendocrină așa ca hipotalamusul anterior, mediobazal, precum și hipofiza [13,15,19]. În afară de aceasta, extirparea ganglionilor cervicali superiori elimină într-o anumită măsură efectul simpatic, dar nu și cel parasimpatic. Inervarea parasimpatică se realizează prin intermediul: 1) ramificațiilor ramurii externe a nervului laringian superior (*r. externus n. laryngeus superior*); 2) nervului laringian inferior (*n. laryngeus inferior*) – ramura terminală a nervului laringian recurent (*n. laryngeus recurrens*) care formează o ramură comună cu nervii simpatici și nervul cervical cardiac (*n. cardiacus cervicalis superior*), aparținând ganglionului cervical superior și cu nervii ganglionului stelat. Structurile menționate formează plexul tiroidian superior, ale cărui ramuri inervează direct parenchimul tiroidian. Inervarea simpatică este realizată de nervii care merg din structurile trunchiului simpatic (Tab.1).

Tablul 1

Inervarea glandei tiroide

Componentul sistemului nervos autonom	Plexul tiroidian superior		Plexul tiroidian inferior	
Sistemul nervos simpatic	Ganglionul cervical superior	Nervii carotidieni externi	Ganglionul simpatic mediu	Nervii tiroidieni
		Nervul cervical cardiac	Ganglionul stelat	Nervii tiroidieni
Sistemul nervos parasimpatic	Nervul laringian superior		Nervul laringian inferior	
	Nervul laringian inferior			

Ganglionul cervical superior inervează glanda tiroidă prin: 1) nervii carotidieni externi (*nn. carotici externi*) care formează cu artera tiroidă superioară plexul tiroidian superior [19,31]; 2) ganglionul simpatic mediu care participă la inervarea glandei tiroide într-o măsură mai mare prin intermediul nervilor ce participă în formarea plexului tiroidian inferior. Ramurile ganglionului stelat formează un fascicol vasculonervos cu artera tiroidă inferioară. Evident, studierea mecanismelor de reglare este imposibilă fără elaborarea unui model experimental adecvat [32]. De aceea, secționarea locală a nervilor tiroidieni întrerupe complet inervația autonomă, traumatizează minimal structurile superioare ale sistemului nervos autonom și astfel nu afectează funcțiile altor organe de importanță vitală majoră.

În prima serie de experiențe, pentru obținerea caracteristicii cantitative a activității secretorii a glandei tiroide după denervare a fost determinat conținutul tiroxinei (T_4) și triiodtironinei (T_3) în sânge la animalele întreținute la temperatura $22 \pm 4^\circ\text{C}$. Prima probă de sânge în grupa martor și cea experimentală a fost colectată cu 4 ore înainte de operație. S-a constatat că în lotul martor pe parcurs de 100 zile conținutul de T_4 și T_3 nu a suferit modificări esențiale. După denervarea glandei tiroide peste 20 de zile intervenția chirurgicală nu a influențat asupra conținutului de hormoni tiroidieni. Variațiile conținutului T_4 (Fig.1) și T_3 (Fig.2) nu a depășit nivelul fluctuațiilor specifice pentru animalele cu inervația intactă. Deci, mecanismul transhipofizar la această etapă asigură reglarea adecvată, ceea ce mărturisește despre rolul tireoliberinei în menținerea funcției sistemului hipofizo-tiroidian [33,34]. Nivelurile de T_4 și T_3 s-au micșorat treptat peste 40 de zile după denervarea glandei, însă diferența dintre indicii lotului martor și ai celui experimental nu a fost veridică, s-a evidențiat numai tendința de scădere a conținutului de hormoni tiroidieni. Scăderea veridică a concentrației hormonilor se manifestă pentru T_4 peste 60 de zile, iar pentru T_3 peste 80 de zile. Posibil, scăderea concentrației hormonilor tiroidieni mărturisește despre importanța influenței nervoase trofice asupra sensibilității celulelor foliculare de tip A la acțiunea stimuloare a tireotropinei [8,34].

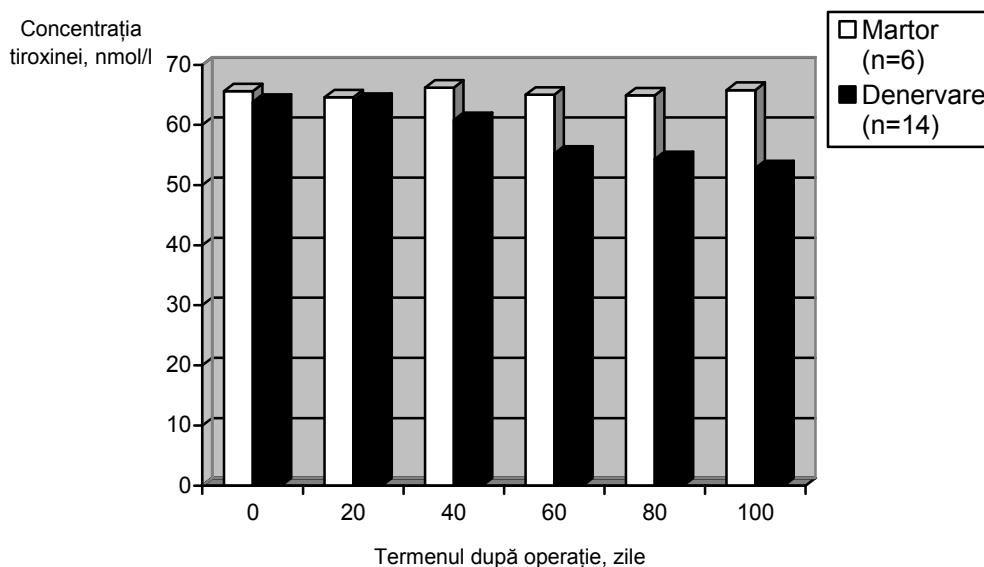


Fig.1. Influența denervării glandei tiroide asupra conținutului tiroxinei (nmol/l) la șobolani masculi.

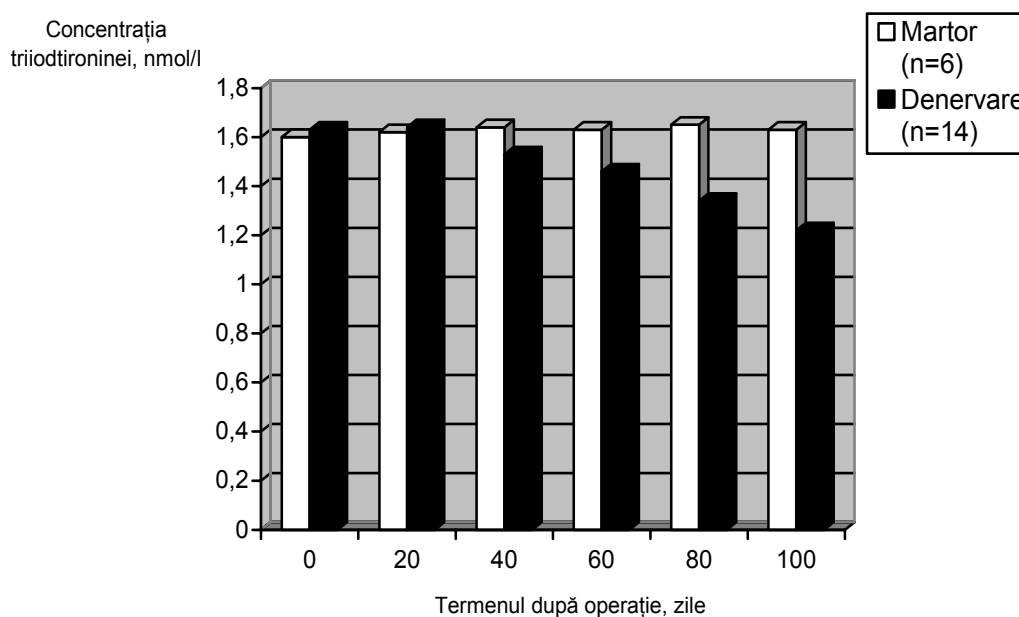


Fig.2. Influența denervării glandei tiroide asupra conținutului triiodtironinei (nmol/l).

Compararea efectului denervării cu lezarea structurilor hipotalamice care sintetizează și secretă tireoliberrina [6,33,35] demonstrează că alterarea mecanismului transhipofizar se manifestă cu latență minimală și durată destul de îndelungată [8,9]. Însă, trebuie de menționat că distrugerea nucleelor hipotalamice nu asigură blocarea completă a activității sistemului hipofizo-tiroidian [33,36]. Acest fapt demonstrează participarea altor structuri hipotalamice în menținerea statutului tiroidian, precum și a funcției mecanismului parahipofizar care completează acțiunea celui transhipofizar [7,13].

Cercetarea structurii histologice a glandei tiroide a demonstrat că denervarea glandei tiroide provoacă apariția schimbărilor în aparatul folicular (Tab.2). Peste 100 zile după denervare, diametrul foliculilor se mărește cu 26%, iar înălțimea celulelor epiteliale se micșorează corespunzător de 1,3 ori. Creșterea de 1,7 ori a indexului Brown mărturisește despre afectarea funcției glandei tiroide, deoarece există o corelație pozitivă între înălțimea celulelor tiroidiene și viteza de secreție, precum și o corelație negativă între dimensiunea foliculilor

și intensitatea metabolismului de iod. Modificarea dimensiunilor tireocitelor este însoțită de rezorbția coloidului intrafolicular, ceea ce se confirmă prin apariția hipotireozei [18,34,37]. Putem concluziona că în condiții confortogene în reglarea secreției hormonilor tiroidieni predomină mecanismul transhipofizar. Efectul denervării glandei tiroide posedă latență mare și se manifestă treptat prin apariția hipotiroidismului peste 2 luni după operație.

Tabelul 2

Influența denervării glandei tiroide asupra structurii foliculare

Grupul de animale	Diametrul folicului (μm)	Înălțimea epiteliului (μm)	Indexul Brown
Martor (n=6)	64,8 ± 5,4	8,9 ± 0,5	7,3 ± 0,7
Denervarea glandei tiroide (n=14)	81,9 ± 5,9*	6,7 ± 0,6*	12,2 ± 1,24*

*P < 0,05

În seria a două de experiențe am cercetat influența reglării parahipofizare asupra stării morfofiziologice a glandei tiroide denervată la acțiunea hipotermică. Răcirea acută a organismului prezintă un stres fizic [38], care provoacă dezvoltarea reacțiilor adaptative manifestate în acest caz prin amplificarea specifică nu numai a funcțiilor sistemelor simpato-adrenal [39], hipofizo-corticosuprarenal [39], ci și ale sistemului hipofizo-tiroidian [40,41]. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că la șobolanii cu glanda tiroidă denervată pe tot parcursul experienței se observă o creștere a conținutului de corticosteron (Tab.3). La martori nivelul corticosteronului se stabilizează peste 2 ore de acțiune hipotermică și rămâne la acest nivel peste 3 ore de acțiune hipotermică. După părerea noastră, acest fapt mărturisește că nivelul stresului la șobolanii cu glanda tiroidă denervată este mai mare datorită insuficienței inițiale a hormonilor tiroidieni (Tab.4). Conținutul T_3 după denervare a fost micșorat cu 18%, conținutul T_4 – cu 21%. Este stabilit că mărirea concentrației hormonului adrenocorticotrop și/sau a hormonilor corticosteroizi la acțiunea acută a factorilor de diferită natură prezintă informația definitivă în privința dezvoltării reacției de stres. Astfel, la șobolanii cu glanda tiroidă denervată și care suferă de hipotiroidism stresul este mai puternic.

Tabelul 3

Influența denervării glandei tiroide asupra conținutului de corticosteron la acțiunea hipotermică (4°C)

Indice	Grupa	Fon	Durata hipotermiei (min.)		
			30	120	360
B (nmol/l)	martor	225±18	271±23*	450±21*	467±26*
	denervare	215±12	273±17*	386±20*	498±19*

*P < 0,05

Acțiunea hipotermică provoacă sporirea reacțiilor metabolice necesare pentru mărirea termogenezei [41]. Hormonii tiroidieni la nivelul genomelor nuclear și mitochondrial [1,4] asigură efectul esențial asupra mecanismelor fiziologice de termogeneză [1,2], ceea ce realizează procesele adaptative la temperatura joasă [6,8]. Răcirea acută timp de 4-6 ore provoacă reacția tipică de stres, în care modificările specifice se dezvoltă paralel cu cele nespecifice [5]. În grupa martor concentrația T_3 în valoarea relativă crește paralel cu modificarea acestui hormon la animalele cu glanda denervată, însă la animalele din prima grupă acest parametru a fost de 1,4-1,6 ori mai mare decât în grupa a doua.

Tabelul 4

Influența denervării glandei tiroide asupra conținutului de hormoni tiroidieni la acțiunea hipotermică (4°C)

Indice	Grupa	Fon	Durata hipotermiei (min.)		
			30	120	360
T_3 (nmol/l)	martor	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1*	2,4 ± 0,1*	2,5 ± 0,1*
	denervare	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,08	1,8 ± 0,06*	1,7 ± 0,1*
T_4 (nmol/l)	martor	69,2±4,4	71,2±2,2	92,3 ± 3,2*	94,0 ± 1,2*
	denervare	54,8±2,3	59,6± 1,8*	68,4±3,2*	66,3±2,6*

*P < 0,05

Evoluție asemănătoare se observă și la modificările conținutului de T₄. Denervarea micșorează conținutul tiroxinei la acțiunea frigului cu 14-30%. Datele obținute demonstrează că inervarea autonomă asigură într-o anumită măsură reactivitatea glandei tiroide la acțiunea hipotermică. Dovezi complementare au fost obținute prin intermediul analizei histologice a glandei tiroide la șobolani după 6 ore de acțiune a temperaturii joase (Tab.5). Creșterea foarte slabă a înălțimii foliculilor, precum și valoarea stabilă a indexului Brown mărturisesc despre dereglări esențiale în structura și activitatea tireocitelor denervate.

Tabelul 5

Influența denervării glandei tiroide asupra structurii foliculare la acțiunea hipotermică

Indice	Grupa	Fon	Hipotermia (4°C, 6 ore)
Diametrul foliculului (μm)	martor (n=6)	67,4 ± 3,4	78,4 ± 4,2
	denervare (n=14)	84,6 ± 4,4*	89,7 ± 7,1
Înălțimea epiteliului (μm)	martor	9,6 ± 0,5	12,4 ± 0,9
	denervare	6,7 ± 0,6*	7,2 ± 0,4
Indexul Brown	martor	7,0 ± 0,6	6,32 ± 0,3
	denervare	12,2 ± 1,24*	12,4 ± 0,5*

*P < 0,05

Referințe:

1. Yen P.M., Ando S., Feng X. et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels // Molecular and cell endocrinology. - 2006. - Vol. 246. - No1-2. - P.121-127.
2. Семенова И.Н. Функциональное значение щитовидной железы // Успехи физиологических наук. - 2004. - Т.35. - №2. - С.41-56.
3. Фурдуй Ф.И. Проблема стресса и преждевременной биологической деградации человека и санокреатология, их настоящее и будущее. Academicianul Teodor Furdui: savant, mentor, militant /Alcăt.: Valentina Ciochina. - Chișinău: Tipografia AȘM, 2006, p.13-32.
4. Bassett J.H., Harvey C.B., Williams G.R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions // Molecular and cell endocrinology. - 2003. - Vol. 213. -No1. - P.1-11.
5. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. - Кишинёв: Штиинца, 1986. - 238 с.
6. Principles and practice of endocrinology and metabolism. - Philadelphia: Ed. Becker K.L., J.B. Lippincott Company, 1995. - 687 p.
7. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. - Москва: Наука, 1990. - 672 с.
8. Балоболкин М.И. Эндокринология. - Москва: Универсум паблишинг, 1998. - 250 с.
9. Lechan R.M., Fekete C. Central mechanisms for thyroid hormone regulation // Am J Psychiatry. - 2006. - Vol.163. - No9. - P.1492.
10. Boado R.J., Romeo H.E., Chuluyan H.E., Cageao L., Cardinali D.P., Zaninovich A.A. Evidence suggesting that the sympathetic nervous system mediates thyroidal depression in turpentine-induced nonthyroidal illness syndrome // Neuroendocrinology. - 1991. - Vol. 53. - No4. - P.360-364.
11. Grunditz T., Hakanson R., Sundler F., Uddman R. Neuronal pathways to the rat thyroid by retrograde tracing and immunocytochemistry // Neuroscience. - 1988. - Vol. 24.- No1. - P.321-335.
12. Uchiyama Y, Murakami G, Ohno Y. The fine structure of nerve endings on rat thyroid follicular cells // Cell Tissue Research. - 1985.- Vol.242. - No2. - P.457-460.
13. Young J.B., Burgi-Saville M.E., Burgi U., Landsberg L. Sympathetic nervous system activity in rat thyroid: potential role in goitrogenesis // Am. J. of Physiology, Endocrinology and Metabolism. - 2005. - Vol.288. - No56. - E861-E867.
14. Туракулов Я., Ташкходжаева Т.П., Буриханов Р.В., Исмаилов С. И., Шакхизаров Д.Ш. Внутритиреоидное дейодирование тироксина: влияние ТТГ и денервации щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. - 1986. - Т.32. - №5. - С.72-76.
15. Esquifino Al., Alvarez M., Cano P., Jimenez V., Duvilanski B. Superior cervical ganglionectomy differentially modifies median eminence and anterior and mediobasal hypothalamic GABA content in male rats!: effects of hyperprolactemia // Experimental Brain Research. - 2004. - Vol.157. - No3. - P.296-302.
16. Cardinali D.P. Neuroendocrine significance of peripheral sympathetic projections to thyroid and parathyroid glands // Neuroendocrin. Lett. - 1985. - Vol.7. - No5. - P.235-240.
17. Марков В.А., Рящиков С.Н., Ёлкин А.С., Глумова В.А. Компенсаторно-адаптивные реакции щитовидной железы и адренергические структуры в постнатальном онтогенезе у симпатозэктомизированных крыс // Морфология. - 1994. - Т.107. - №7-12. - С.89-96.

18. Cardinali D.P., Vacas M.I., Gejman P.V. The sympathetic superior cervical ganglia as peripheral neuroendocrine centers // *J. Neural Transmition.* - 1981. - Vol.52. - No1-2. - P.1-21.
19. Cardinali D.P., Stern J.E. Peripheral neuroendocrinology of cervical autonomic nervous system // *Braz. J. Biol. Res.* - 1994. - Vol.27. - No3. - P.573-599.
20. Code of practice for housing and care of the animals used in scientific procedures. - London: Published by the Stationery Office Limited, 1996. - 32 p.
21. Corlăteanu A. Metoda experimentală de studiere a influenței sistemului nervos vegetativ asupra activității glandei tiroide // *Analele Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* Vol.1. Probleme medico-biologice. Ediția VI. - Chișinău: CEP, USM, 2005, p.170-174.
22. Corlăteanu A., Paladi E. Efectuarea experimentului fiziologic. - Chișinău: USM 2001, p.17-18.
23. Melnic B., Crivoi A. Bioritmologia contemporană. Aspecte fundamentale. - Chișinău: USM, 2004. - 63 p.
24. Ялоу Р. Радиоиммунологический анализ. - В кн.: Эндокринология / Под ред. Лавина Н. - Москва: Практика, 1999, с.27-32.
25. Прядко К.А., Шкуматов Л.М., Горох Г.А., Багель И.М. Определение концентрации тироксина в крови крыс с помощью радиоиммунологических наборов, предназначенных для определения уровня гормонов в крови человека // *Проблемы эндокринологии.* - 2000. - Т.46. - №3. - С.31-36.
26. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. - Москва: Медицина, 1987. - 368 с.
27. Kalisnik M., Jakopin P., Sustarsic J. On the methodology of the thyroid epithelial cell thickness determination // *J. Micros.* - 1977. - Vol.110. - No2. - P.157-162.
28. Хмельницкий О.К., Картинас Г.С., Быков В.Л. Морфометрическое исследование щитовидной железы // *Архив патологии.* - 1975. - Т.37. - №7. - С.71-76.
29. Лакин Г.Ф. Биометрия. - Москва: Высшая школа, 1990. - 352 с.
30. Ноздрачев А. Д., Поляков В. П. Анатомия крысы. - Санкт-Петербург: Лань, 2001. - 742 с.
31. Ноздрачев А.Д., Буколова Р.П. Симпатический ганглий-периферический нейроэндокринный центр // *Успехи физиологических наук.* - 1993. - Т.24. - №1. - С.80-89.
32. Lutan V. Fiziopatologie medicală. Vol.1. Nozologia generală. Procese patologice tipice. - Chișinău: CEP Medicina, 2002. - 508 p.
33. Lechan R., Fecete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus // *Thyroid.* - 2005. - Vol.18. - No8. - P.883-897.
34. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. - Москва - Санкт-Петербург: Бином - Невский Диалект, 2002, с.126-144, 162-176.
35. Greer M., Sato N., Wang X., Greer S., McAdams S. Evidence that the physiological role of TRH in the paraventricular nuclei may be regulate the set-point for thyroid hormone negative feedback on pituitary thyrotrop // *Neuroendocrinology.* - 1993. - Vol.57. - No4. - P.569-575.
36. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. - Кишинёв: ШТИИЦ, 1989. - 220 с.
37. Сингер П. Оценка функции щитовидной железы. - В кн.: Эндокринология / Под ред. Лавина Н. - Москва: Практика, 1999, с.519-535.
38. Giesbrecht G.G. Cold stress near drowing and accidental hypothermia // *Aviation spase inviromental medecine.* - 2000. - Vol.71. - No7. - P.733-752.
39. Fukuhara K., Kvetnansky R., Cizza G., Pacak K., Ohara H., Goldstein D., Kopin IJ. Interrelations between sympatho-adrenal system and hypothalamo-pituitary-adrenocortical/thyroid systems in rats exposed to cold stress // *J. Neuroendocrinology.* -1996. - Vol.8. - No7. - P.533-541.
40. Margarity M., Valcana T. Effect of cold exposure on thyroid hormone metabolism and nuclear. binding in rat brain // *Neurochem Res.* - 1999. - Vol.24. - No3. - P.423-426.
41. Gordon C.J., Becker P., Paduos B. Comparison of heat and cold stress to asses termoregulatory disfunction in hypothyroid rats // *American journal of physiology.* - 2000. - Vol.279. - No6. - R2066-R2071.

Prezentat la 31.01.2007