

MINISTRY OF HIGHER EDUCATION
AND SCIENTIFIC RESEARCH
UNIVERSITY OF MOUSL
COLLAGE OF MEDICINE



**Functional And Histological Changes in the
Reproductive Organs of Hypothyroid- Induced Adult
Rats : Role of Selenium**

EMAN GHANIM SHEET

Doctor of philosophy

In

Anatomy

Supervised by

Assistant professor. Dr. Maysoon AL-kazzaz.

Prof. Dr. Wahda Mohammed Taib AL-Nuaimy

2021 A.D.

1443A.H.

Summary

Hypothyroidism is a common thyroid dysfunction which influence the function of numerous organs including the reproductive organs. This work focuses on the structural changes in reproductive organs of adult male and female rats induced by hypothyroidism and the role of selenium in improving these changes, as well as assesses the reversibility of the changes after recovery from hypothyroidism.

Fifty males and fifty females adult Wister rats were used in this study. Each male and female rats were classified into 5 groups (10 animals in each group): Group I (control group) was given distilled water orally for 3 months . Treated groups include: Group II (hypothyroid) they was given antithyroid drug, carbimazole in a dose of 6 mg/ kg b.w orally by gastric tube once daily for 3 months to induce hypothyroid state and Group III (hypothyroid + selenium) the animals in this group were treated by carbimazole as same as group II then added selenium in the last 2 month in a dose of 10 µg/ kg b.w orally. While follow upgroups include: Group IV which was treated as group II and Group V which was treated as group III, then both groups were left without any treatment for one month as recovery 1 and recovery 2 respectively.

At the end of experiment , blood samples were taken for assessment of serum Thyroid stimulating hormone (TSH), Thyroxin(T4), Testosterone, Estradiol (E2) , Follicular stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH), and Prolactin. Then animals were sacrificed and the ovaries, testis , seminal vesicles and prostate were fixed in a suitable fixator and

paraffin sections were prepared for histological, histochemical and immunohistochemical staining to be examined under the light microscope.

The result of this study showed disturbance in the pituitary- thyroid and pituitary –gonadal axis. Hypothyroidism caused structural changes in the reproductive organs. The testicular tissues showed irregularity of some seminiferous tubules with thickening of their basement membrane, the diameter of seminiferous tubules and the height of germinal epithelium significantly decreased with decreased in the number of spermatocyte , sertoli and Leydig cells as proved by micro-morphometrical study . There were disorganization of germinal epithelium with arrested spermatogenesis at spermatids level associated with exfoliation of germinal epithelium into the lumens of seminiferous tubules. In addition there was widening associated with edema and congested blood vessels in the interstitium between the seminiferous tubules associated with deposition of collagen fibers in the tunica albugenia and in the interstitium which is confirmed by masson’s trichome stain. Moreover, the immunohistochemical stain showed down regulation of androgen receptor in testicular tissues. While the malondialdehyde level is significantly increased.

On the prostate and seminal vesicle, hypothyroidism caused reduction of secretory product associated with reduction of mucosal folds of seminal vesicle and increase the height of lining epithelium especially in prostate proved by micro-morphometrical study. Moreover, focal hyperplasia in the epithelial cells lining the acini with degeneration of the cells were detected in these glands. While, the immunohistochemical study showed down regulation of androgen receptor in the cells of both glands. As well as there were increased collagen fibers in the fibro muscular stroma of the glands as

revealed by masson's trichome stain. Furthermore, the histochemical staining revealed intense periodic acid–schiff reaction in the basement membrane and in the interstitium of both glands.

The ovaries showed degenerative changes. The cortex contained many atretic follicles and few growing and mature follicles with few corpora lutea that is proved by micro-morphometrical assessment. These changes are associated with lowdown expression of ER α in the ovarian tissues as confirmed by immunohistochemical study. Moreover, there were increased collagen fibers and edema in the stroma associated with dilatation and congestion of blood vessels. In addition to intense PAS +ve reaction in granulosa and thecal cells.

Adding of selenium to the rats in groups III, produced an improvement in hormonal level and histological, histochemical, micro-morphometrical measurement and immunohistochemical of the reproductive organs compared to hypothyroid groups (GII). In addition, selenium caused significant reduction in MDA level in testicular tissues which indicate the preservative role of selenium in reproductive organs.

Follow up groups that left for one month after termination of treatment, amelioration is showed in all previous mentioned changes with better recovery noticed in group V which receive selenium during their treatment and this may reveal the ability of selenium to enhance tissue regeneration.

It was concluded that hypothyroidism has a significant role in the decrease in the level of male and female hormones with degenerative changes in the histological structure of the gonads, and that selenium had an enhanced role for these effects.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الطب

التغيرات الوظيفية و النسيجية في الاعضاء التناسلية للجرذان البالغة
المستحثة قصور الغدة الدرقية : دور السيلينيوم

ايمان غانم شبييت

اطروحة دكتوراه
في
التشريح

باشراف

الاستاذ المساعد الدكتورة ميسون محي الدين القزاز

الاستاذ الدكتورة وحدة محمد طيب النعيمي

الخلاصة

يعد قصور الغدة الدرقية خلل وظيفي شائع يؤثر على وظيفة عدد من الاعضاء في الجسم بما في ذلك الاعضاء التناسلية. ركز هذا العمل على التغيرات الهيكلية في الأعضاء التناسلية للذكور والإناث من الجرذان البالغة الناجمة عن قصور الغدة الدرقية ودور السيلينيوم في تحسين هذه التغيرات ، وكذلك لتقييم انعكاسية التغيرات بعد الشفاء من قصور الغدة الدرقية.

فقد تم استخدام خمسين من ذكور الجرذان وخمسين من الإناث في هذه الدراسة. تم تصنيف كل من ذكور وإناث الجرذان إلى 5 مجموعات (10 حيوانات في كل مجموعة): المجموعة الأولى (المجموعة الضابطة) أخذت الماء المقطر عن طريق الفم لمدة 3 أشهر. وتشمل المجموعات المعالجة: المجموعة الثانية (قصور الغدة لدرقية) تم إعطاؤهم عقار مضاد للغدة الدرقية ، كاربيمازول بجرعة 6 ملجم / كجم من وزن الجسم عن طريق الفم بواسطة أنبوب معدي مرة واحدة يوميًا لمدة 3 أشهر للحث على حالة قصور الغدة الدرقية والمجموعة الثالثة (قصور الغدة الدرقية + السيلينيوم) الحيوانات في هذه المجموعة عولجت بكاربيمازول بطريقة مشابهة للمجموعة الثانية ثم تم اضافة السيلينيوم في الشهرين الأخيرين بجرعة 10 ميكروغرام / كجم من وزن الجسم عن طريق الفم. بينما تشمل مجموعات الاسترداد: المجموعة الرابعة التي تم التعامل معها كالمجموعة الثانية والمجموعة الخامسة والتي تم التعامل معها كالمجموعة الثالثة ، ثم تركت المجموعتان دون أي علاج لمدة شهر واحد كمجموعة تعافي 1 ومجموعة تعافي 2 .

في نهاية التجربة ، تم أخذ عينات الدم لتقييم مستويات الهرمون المحفز للغدة الدرقية وهرمون الغدة الدرقية والهرمون الخصوي وهرمون الاستروجين الانثوي والهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب وهرمون البرولاكتين . ثم تم قتل الحيوانات وتثبيت المبايض والخصية والحوصلات المنوية والبروستات في مثبت مناسب ومعالجته للحصول على قوالب البارافين واعداده للفحص المجهرى .

أظهرت نتائج هذه الدراسة اضطراب في محور الغدة الدرقية - النخامية والغدد التناسلية - النخامية. كما سبب قصور الغدة الدرقية تغيرات هيكلية في الأعضاء التناسلية. أظهرت أنسجة الخصية عدم انتظام في بعض الأنابيب المنوية مع سماكة غشائها القاعدي ، انخفاض في قطر النبيبات المنوية وفي ارتفاع الظهارة الجرثومية بشكل ملحوظ مع انخفاض عدد الخلايا المنوية والسيرتولي وخلايا

ليدك والتي تم اثباتها بقياسات المرفومتري الدقيقة. كان هناك اختلال في تنظيم الظهارة الجرثومية مع تنكس الخلايا المنوية والسبيرميدات وظهور الظهارة الجرثومية في تجويف معظم الأنابيب المنوية. بالإضافة إلى ذلك ، كان هناك اتساع مرتبط بالوذمة والأوعية الدموية المحتقنة في الخلالي بين الانابيب المنوية مرتباً بزيادة ترسب ألياف الكولاجين في الغلالة البيضاء وفي النسيج الخلالي والذي أكدته صبغة الماسون ترايكوم . علاوة على ذلك ، أظهرت الصبغة الكيميائية المناعية انخفاض في مستوى مستقبلات الاندروجين في أنسجة الخصية. بينما ظهرت زيادة مستوى المالونديهايد بشكل ملحوظ .

في البروستات والحوصلة المنوية ، تسبب قصور الغدة الدرقية في تقليل النشاط الإفرازي المرتبط بتقليل الطيات المخاطية للحوصلة المنوية وانخفاض ارتفاع الظهارة المبطنه خاصة في البروستات التي أثبتتها الدراسة الشكلية الدقيقة. ، و تم الكشف عن تضخم بؤري في الخلايا الظهارية المبطنه للحوصلات مع تنكس فجوي للخلايا في هذه الغدد. بينما أظهرت الدراسة الكيميائية المناعية انخفاض مستوى مستقبلات الاندروجين في خلايا كلتا الغدتين. وكذلك كان هناك زيادة في ألياف الكولاجين في السدى العضلي الليفي للغدد كما كشفت عنه صبغة الماسون ترايكوم. علاوة على ذلك ، أظهر التلوين الكيميائي للنسيج تفاعلاً شديداً لصبغة ال بيريدك اسد شيف في الغشاء القاعدي وفي الخلالي في كلا الغدتين .

أظهرت المبايض في المجموعات المعالجة تغيرات تنكسية. احتوت القشرة على العديد من الجريبات المندثرة وعدد قليل من الجريبات النامية والناضجة مع عدد قليل من الجسم الأصفر والتي اثبتت بقياس المرفومتري الدقيق . ترتبط هذه التغييرات بالتعبير المنخفض لمستقبلات الاستروجين الفا في أنسجة المبيض كما أكدتها الدراسة الكيميائية المناعية. علاوة على ذلك ، كانت هناك زيادة في ألياف الكولاجين والوذمة في السدى المصاحب لتوسع واحتقان الأوعية الدموية. بالإضافة إلى الفعالية الموجبة لصبغة PAS المكثف في الخلايا الحبيبية.

أدت إضافة السيلينيوم إلى الفئران في المجموعات الثالثة إلى تحسن في المستوى الهرموني والقياس النسيجي والكيميائي النسيجي والمورفومتري الدقيق والكيميائي المناعي للأعضاء التناسلية مقارنة بمجموعات قصور الغدة الدرقية بالإضافة الى ذلك ، ادى اضافة السيلينيوم الى انخفاض ملحوظ في مستوى المالونديهايد في انسجة الخصية مقارنة بمجموعات قصور الغدة الدرقية.

اما فيما يتعلق بمجموعي الشفاء اللتين تركتا بدون علاج لمدة شهر واحد فقد اظهرت تحسن في جميع التغيرات المذكورة سابقا مع ملاحظة شفاء كامل للمجموعة التي تلقت السيلونيوم اثناء اصابتها بقصور الغدة مما يكشف عن قدرة السيلونيوم على تعزيز تجديد الانسجة.

تم التوصل الى ان قصور الغدة الدرقية له دور كبير في انخفاض مستوى الهرمونات الذكرية والانثوية مع تغيرات تنكسية في التركيب النسيجي للغدد التناسلية وان للسليونيوم دور محسن لهذه التأثيرات.