

УДК 616.4

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ибрагимов В.Р., д.м.н.,

Козлов В.Н., д.б.н.,

Касьянова Ю.В., инженер,

Тимербулатова Г.Р., м.н.с.*

Филиал ФГБОУ ВПО Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского в г. Мелеузе (Республика Башкортостан)

Тел./факс: (34764) 3-17-52

Аннотация – в статье представлены результаты микроморфологических исследований печени лабораторных крыс при экспериментальном гипотиреозе. Установлено, что в условиях снижения уровней oT_3 и cT_4 на фоне повышения ТТГ развивается гистологическая трансформация в тканях печени.

Ключевые слова – гистология, печень, экспериментальный гипотиреоз, тиреоидные гормоны (oT_3 и cT_4).

Постановка проблемы. Патология щитовидной железы продолжает привлекать внимание исследователей сложностью и недостаточной изученностью патогенеза, высокой частотой, многообразием и тяжестью нарушений функций многих органов и систем организма. Современные проблемы тиреологии включают в себя кроме этиологии, патогенеза, гиперплазии щитовидной железы еще и вопросы медикаментозной коррекции функциональных нарушений тех органов, где протекают так называемые тиреоидзависимые звенья метаболизма.

Анализ исследований. Анализ многочисленных данных, полученных в ходе изучения гипо- и гиперфункции щитовидной железы, позволяет определить ту часть функций гепатоцитов, которая направлена на регуляцию обмена тиреоидных гормонов. Процессы дейодирования тиреоидных гормонов – тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) – с образованием их активных форм, в частности тетраiodтироуксусной и трийодтироуксусной кислот, происходят главным образом в печени, почках и мышцах. Примерно 60-90% T_3 образуется путем периферического монодейодирования T_4 [4]. Ежедневно с желчью выво-

* Научный руководитель – д.б.н. Козлов В.Н.

© д.м.н. Ибрагимов В.Р., д.б.н. Козлов В.Н., инженер Касьянова Ю.В., м.н.с. Тимербулатова Г.Р.

дится до 15% тироксина, где T_4 представлен как в свободном виде, так и в виде конъюгатов. При этом поражение печени можно наблюдать как при токсическом, так и эндемическом зобе. При токсическом зобе печень поражается сравнительно часто, что объясняется в основном интенсивной инактивацией тиреоидных гормонов, связыванием их с глюкуроновой и серной кислотами. В результате интоксикации тиреоидными гормонами нарушается проницаемость капилляров с последующим развитием гепатита. Таким образом развивается тиреотоксический гепатит с функциональной недостаточностью печени. Гипотиреоз, как правило, сопровождается также морфофункциональными изменениями в печеночной ткани – может иметь место жировая инфильтрация печени, сопровождающаяся гиперхолестеринемией, повышенным содержанием α -, β -липопротеидов в крови. Кроме того, в печени осуществляются процессы глубокой деградации тиреоидных гормонов с разрушением тиронинового ядра и превращением промежуточных продуктов распада по пути, общему для аминокислот [1].

В экспериментальной тиреологии используется так называемая «классическая» модель гипотиреоза, предусматривающая введение мерказолила в суточной дозе 20 мг на 100 г массы тела крыс в течение 21-го дня [3]. Следует полагать, что высокие дозы анти тиреоидных препаратов искажают модели йододефицитных состояний индуцируя дистрофические процессы в органах и тканях.

Формулирование целей. Цель настоящего исследования – исследование гепатотоксического действия анти тиреоидного препарата мерказолила. Для реализации сформированной цели поставлены следующие задачи:

- оценить функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у крыс при введении мерказолила в суточной дозе 20 мг на 100 г массы тела.

- методами гистологического анализа изучить микроморфологический статус печени у крыс в состоянии экспериментального гипотиреоза.

Основная часть. Работа выполнялась в соответствии со всеми требованиями гуманного отношения к лабораторным животным. Моделирование гипотиреоза осуществляли на 24 половозрелых крысах-самцах массой 180-220 г путем внутрижелудочного введения через специальный зонд фармакопейного тиреостатика мерказолила. Животные были разделены на 2 группы по 12 в каждой: 1-я – контрольная, у крыс 2 группы вызывали мерказолиловый гипотиреоз введением 20 мг препарата на 100 г массы тела. Забой осуществляли декапитацией под эфирным наркозом. Кусочки печени размером 0,5×0,5 см фиксировали в 10% растворе формалина. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [2]. В сыворотке крови подопытных крыс определяли уровень содержания гормонов щитовидной

железы – свободного тироксина (cT_4) общего 3,5,3-трийодтиронина (oT_3), а также тиреотропного гормона (ТТГ) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов тест-систем ОАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург). Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов по программе «Statistica-6.0». Оценку значимости различий среднеарифметических проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Введение антитиреоидного препарата было прекращено на 14-е сутки от начала эксперимента. Концентрация oT_3 в сыворотке крови животных 2-й группы составляла $1,44 \pm 0,10$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л у контрольных крыс ($p < 0,05$), а содержание cT_4 – $6,0 \pm 0,23$ пмоль/л и $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л ($p < 0,05$) соответственно. При этом уровень содержания ТТГ у крыс экспериментальной группы составил $0,196 \pm 0,02$ мкМЕ/мл, а у контрольных – $0,124 \pm 0,01$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$).

У контрольной группы животных печень покрыта соединительнотканной капсулой (рис. 1). Дольки печени разделены слабо развитой междольковой соединительной тканью. В центре дольки находится центральная вена, от которой начинаются печеночные пластинки, образованные двумя рядами гепатоцитов, имеющих кубическую или полигональную форму. В центре гепатоцитов располагается округлой формы ядро. Хроматин ядра располагается равномерно. Как видно из рис. 1, цитоплазма создает четкую границу клеток печени и имеет базофильный оттенок. Внутريدольковые синусоидные гемокapилляры умеренного кровенаполнения. Лимфоидная ткань представлена в виде мелких очагов, диффузно расположенных по ходу синусоидных гемокapилляров.

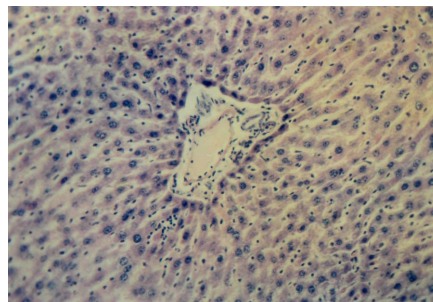


Рис. 1. Центральная вена дольки печени контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

У второй группы животных, получавших тиреостатик в течение 14 дней, отмечали выраженные деструктивные процессы в печеночной ткани (рис. 2). Характерной особенностью гистоструктуры печени является наличие очагов деструкции – исчезают границы между гепатоцитами. Нарушение целостности печеночных пластин сопровождается

ется разрушением синусоидных гемокапилляров без выраженных признаков кровоизлияния.

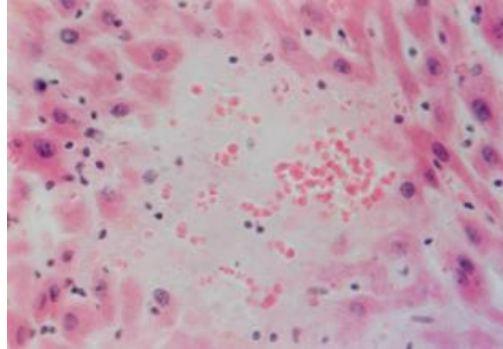


Рис. 2. Зона деструкции дольки печени при применении мерказолила в дозе 20 мг/100 г. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

В кровеносных сосудах долек печени наблюдаются явления застоя, что связано, видимо, с расширением венозной системы печени (рис. 3). Введение белым крысам такого ксенобиотика, как мерказолил, вызывает реакцию со стороны иммунокомпетентных клеток. Так, гистоструктура печеночной ткани в данной группе животных характеризуется скоплением лимфоидной ткани вокруг триады печени (рис. 4, 5). Иммунокомпетентные клетки чаще всего плотно прилегают к кровеносным сосудам (рис. 6).

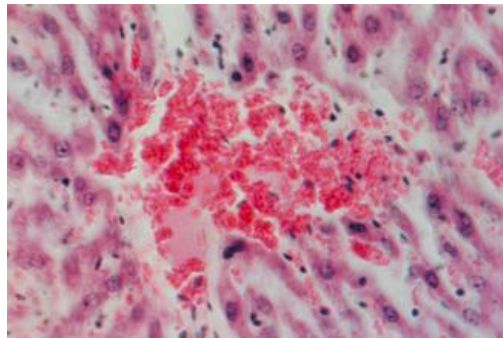


Рис. 3. Полнокровие центральной вены печени при дозе мерказолила 20 мг/100 г. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

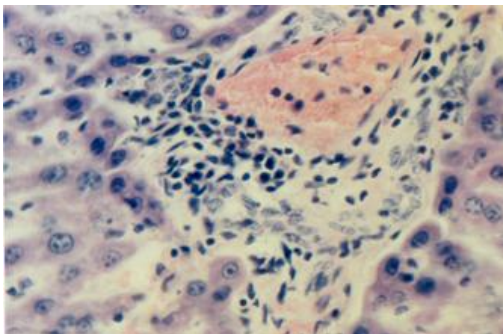


Рис. 4. Повышение базофилии в гериферических гепатоцитах печени у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

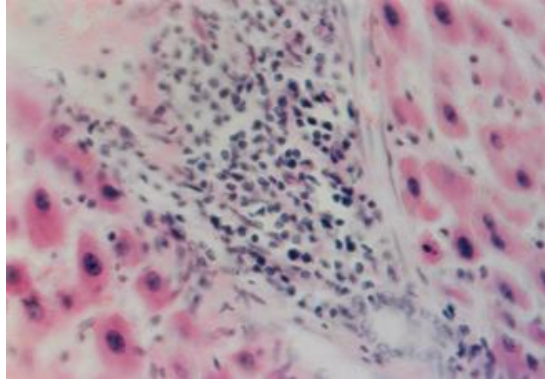


Рис. 5. Лимфоидная ткань в междольковой соединительной ткани печени животных как реакция на введение тиреостатика. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

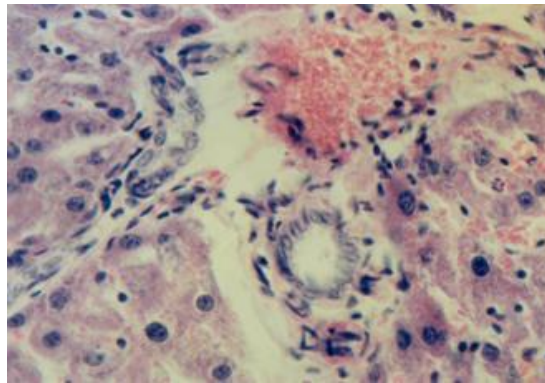


Рис. 6. Макрофаги гепатоцитов при экспериментальном гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

Выводы. Антитиреоидный препарат мерказолил в суточной дозе 20 мг/100 г массы тела при применении в течение 14 дней вызывает выраженные деструктивно-дегенеративные изменения в органах, где протекают тиреоидзависимые звенья метаболизма. При этом в определенной степени затрагивается как система кровоснабжения печени, так и реакция иммунной системы организма животного.

- При оценке эффективности применения йодосодержащих биологически активных добавок (БАД) на экспериментальных моделях гипотиреоза необходимо учитывать и динамику гистоструктуры печеночной ткани. О положительном влиянии исследуемых препаратов будут свидетельствовать уменьшение явлений лимфоплазмоцитарной инфильтрации, восстановление структуры долек и гемодинамики в печени экспериментальных животных.

- Необходимы исследования, направленные на определение оптимальной дозы тиреостатика, которая с одной стороны, минимизирует побочные эффекты препарата, с другой – обеспечивает воспроизведе-

дение морфофункциональных нарушений, свойственных тиреоидной дисфункции по типу эндемического эффекта.

Литература

1. *Капустина Ю.А.* Оценка функционального состояния щитовидной железы в эксперименте / *Ю.А. Капустина, С.Д. Жамсаранова.* – М.: Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2(66). – С.106-108.
2. *Козлов В.Н.* Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте / *В.Н. Козлов.* – М.: Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С.27-30.
3. *Кузьмак Н.И.* Влияние тиреостатических препаратов и тиреоидэктомии на содержание сиаловых кислот в сыворотке крови и печени у крыс / *Н.И. Кузьмак.* – М.: Вопросы медицинской химии. – 1978. – Т.24., в.1. – С.52-56.
4. *Макарова Н.Г.* Структура печени при экспериментальном гипотиреозе / *Н.Г. Макарова, Л.С. Васильева, Д.В. Гармаева.* – М.: Сибирский медицинский журнал, 2010. – № 3. – С.70-73.

ВПЛИВ ТИРЕОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ГІСТОСТРУКТУРУ ПЕЧІНКИ У ПАЦІОКІВ У ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ібрагімов В.Р., Козлов В.Н., Кас'янова Ю.В., Тимербулатова Г.Р.

Анотація

В статті представлені результати мікоморфологічних досліджень печінки лабораторних пацюків при експериментальному гіпотиреозі. Встановлено, що в умовах зниження рівнів oT_3 і sT_4 на фоні підвищення ТТГ розвивається гістологічна трансформація в тканинах печінки.

THE INFLUENCE OF THE THYREOSTATIC MEDICATIONS ON THE HISTOSTRUCTURE OF LIVER

V. Ibragimov, V. Kozlov, Y. Kasyanova, G. Timerbulatova

Summary

This article presents the results of micromorphological studies of the liver of laboratory rats with experimental hypothyroidism. It is found that in conditions of declining levels of oT_3 and sT_4 accompanied by increased TSH the histological transformation in the liver develops.