

# Результаты протекторного действия антиоксидантов на печень при экспериментальном гипотиреозе

Л.Д. Эркенова, к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии<sup>1</sup>

Г.Д. Джикаев, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии<sup>1</sup>

А.Б. Кубанова, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии<sup>1</sup>

Э.Д. Байрамкулов, врач травматолого-ортопедического гнойного отделения № 2<sup>2</sup>

М.А. Коготыжева, аспирант кафедры патологической анатомии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь

## Results of protective action of antioxidants on liver in experimental hypothyroidism

L.D. Erkenova, G.D. Dzhikaev, A.B. Kubanova, E.D. Bayramkulov, M.A. Kogotyzheva

Stavropol State Medical University, Stavropol Regional Clinical Hospital; Stavropol, Russia

### Резюме

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена модель гипотиреоза на 66 белых крысах – самцах линии «Вистар» путем операции тиреоидэктомии. Для эксперимента отбирали здоровых крыс в возрасте 8–9 месяцев и массой 250–300 г. Операцию проводили под общим обезболиванием. Удаляли обе доли щитовидной железы. Для гистологического исследования брали кусочки ткани железы из обеих долей. Кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 10 дней, затем готовили гистопрепараты стандартным способом. При гистологическом исследовании выявили диффузный миксидематозный отек, выраженные сосудистые нарушения (полнокровие, стазы, диapedетические кровоизлияния), дистрофические и деструктивные изменения гепатоцитов, колликативный некроз, плазмоллиз, образование полостей, заполненных отеочной жидкостью, атрофия и истончение печеночных балок. При введении в послеоперационном периоде антиоксидантов α-токоферола и мексидола возникают стереотипные изменения – миксидематозный отек, сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения, лимфоцитарные инфильтраты, однако эти изменения возникают значительно позже (на 28-е сутки), носят очаговый характер, интенсивность отека менее выражена, лимфоцитарных инфильтратов мало. При применении антиоксидантов наблюдается усиление репаративных процессов: размножение двуядерных гепатоцитов, пролиферация фибробластов с образованием очагов склероза.

Ключевые слова: гипотиреоз, печень, гепатоциты, миксидематозный отек, дистрофия, плазмоллиз.

### Summary

The work was performed on experimental material. A model of hypothyroidism was obtained in 66 white rats, males of the Wistar strain, by thyroidectomy. Healthy rats aged 8–9 months weighing 250–300 g were selected for the experiment. The operation was performed under general anesthesia. Both thyroid lobes were removed. For histological examination, pieces of gland tissue were taken from both lobes. Pieces were fixed in a 10% buffered formalin solution for 10 days, then histopreparations were prepared in the standard way. Histological examination revealed diffuse myxedema edema, severe vascular disorders (plethora, stasis, diapedetic hemorrhage), degenerative and destructive changes in hepatocytes, collicative necrosis, plasmolysis, the formation of cavities filled with edematous fluid, atrophy and thinning of the liver beams. When antioxidants α-tocopherol and mexidol are introduced in the postoperative period, stereotypic changes occur: myxedema, vascular disorders, dystrophic and destructive changes, lymphocytic infiltrates, however, these changes occur much later (on the 28th day), are focal in nature, the intensity of edema less pronounced, few lymphocytic infiltrates. When using antioxidants, an increase in reparative processes is observed: the multiplication of binuclear hepatocytes, the proliferation of fibroblasts with the formation of foci of sclerosis.

Key words: hypothyroidism, liver, hepatocytes, myxedema edema, dystrophy, plasmolysis.

### Актуальные темы

Заболевания щитовидной железы занимают второе место среди эндокринной патологии после сахарного диабета. Отмечается тенденция к дальнейшему учащению процесса, что обусловлено наличием йододефицита, ухудшением экологической обстановки, загрязнением окружающей среды радиоактивными отходами, воздействием стромогенных факторов, увеличением числа аутоиммунных заболеваний, улучшением диагностики [1, 2, 3].

Одним из частых нарушений эндокринной системы является гипотиреоз. Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный стойким поражением уровня тиреоидных гормонов в крови. Распространенность гипотиреоза в популяции составляет 2 %. При ги-

потиреозе снижаются все виды обмена и поражаются все органы и системы: центральная нервная система, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочеполовая и др. [4, 5].

Нарушается функция печени, развивается застой желчи, уменьшается активность окислительных ферментов печени (цитрохромов). Дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, наблюдается гепатомегалия [6, 7, 8].

Имеющиеся сведения о поражении печени при гипотиреозе – малочисленные, разрозненные, порой противоречивые. В доступной нам литературе мы не обнаружили описания патоморфологических изменений в печени при гипотиреозе, что явилось основанием для выполнения данной работы.

**Цель исследования:** изучить структурные изменения в печени при экспериментальном гипотиреозе и защитное действие антиоксидантов.

### Материал и методы исследования

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена экспериментальная модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии. Тиреоидэктомия проведена на 66 крысах-самцах в возрасте 8–9 месяцев и массой тела 250–300 г. Для эксперимента отбирали здоровых крыс. Операция тиреоидэктомии проведена под общим обезболиванием с применением препарата зо-летил-100 в дозе 1,5 мг на 100 г массы тела крысы. В качестве миорелаксанта использовали кситазина гидрохлорид в дозе 3 мг на 1 кг массы тела. Прово-

**Таблица 1**  
**Распределение экспериментального материала по группам**

Название группы	Количество крыс	Сроки эксперимента, день
Контрольная группа	22	7, 14, 21, 28, 35, 45
I экспериментальная группа лабораторных животных, которым проведена операция тиреоидэктомии	22	7, 14, 21, 28, 35, 45
II экспериментальная группа лабораторных животных, которым проведена операция тиреоидэктомии и в послеоперационном периоде вводили антиоксидант $\alpha$ -токоферол	22	7, 14, 21, 28, 35, 45
III экспериментальная группа лабораторных животных, которым проведена операция тиреоидэктомии и в послеоперационном периоде вводили антиоксидант мексидол	22	7, 14, 21, 28, 35, 45

**Таблица 2**  
**Параметры уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс при экспериментальном гипотиреозе**

Название гормонов	Сроки исследования (в сутках)						
	Контроль	7-е	14-е	21-е	28-е	35-е	45-е
T4 (тироксин)	20,0 $\pm$ 0,02	19,2 $\pm$ 0,03	18,0 $\pm$ 0,04*	15,6 $\pm$ 0,03*	11,7 $\pm$ 0,02*	7,2 $\pm$ 0,03*	3,8 $\pm$ 0,03*
T3 (трийодтиронин)	10,2 $\pm$ 0,03	10,0 $\pm$ 0,04	9,5 $\pm$ 0,03*	8,7 $\pm$ 0,02*	5,0 $\pm$ 0,03*	3,2 $\pm$ 0,02*	2,5 $\pm$ 0,02*
ТТГ (тиреотропный гормон)	0,10 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,03*	0,15 $\pm$ 0,02*	0,20 $\pm$ 0,03*	0,25 $\pm$ 0,03*	0,32 $\pm$ 0,02*

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена как  $p < 0,05$ .

дили предварительную премедикацию атропином, димедролом и проперидолом. Лабораторных животных фиксировали к операционному столу спинкой книзу. После удаления шерсти и обработки форисептом проводили разрез кожи по передней линии шеи длиной 2,5 см, раздвигали фасции и мышцы шеи, обнажали трахею. Удаляли обе доли щитовидной железы. Проводили гемостаз, мышцы укладывали на место, рану зашивали и обрабатывали слабым раствором метиленового синего. При проведении опытов соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Лабораторных животных выводили из эксперимента через 7, 14, 21, 28, 35 и 45 суток.

Для гистологического исследования брали кусочки печени из обеих долек. Кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 10 дней, затем проводили через спирты возрастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим, по Малори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию для гистохимической идентификации углеводов.

В качестве контроля использовали 22 крысы, которым операция тиреоидэктомии не проводилась. Лабораторные животные опытной и контрольной группы содержались в одинаковых условиях. В послеоперационном периоде крысам вводили

антиоксиданты  $\alpha$ -токоферол и мексидол. Экспериментальный материал распределен на три группы (табл. 1).

Для подтверждения первичного гипотиреоза определяли уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов: общий тироксин (oT4), общий трийодтиронин (oT3) и ТТГ-тиреотропный гормон.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Excel 2017 (Microsoft, США) и Statistica 6 (StatSoft, США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

### Результаты исследования

Анализ результатов иммуноферментного исследования уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови представлен в табл. 2.

По данным параметров в табл. 2, отмечается снижение уровня тирокина до  $3,80 \pm 0,03$  ммоль/л по сравнению с контролем –  $20,00 \pm 0,02$  ммоль/л, снижение уровня трийодтиронина до  $2,50 \pm 0,02$  ммоль/л по сравнению с контролем –  $10,20 \pm 0,03$  ммоль/л.

При гистологическом исследовании у крыс первой экспериментальной группы в первые 7 суток структурные изменения в печени не обнаружены. Отмечаются полнокровие сосудов, стазы, сладжирование эритроцитов и диapedезные кровоизлияния. Наблюдается отек вокруг центральной вены.

Начальные структурные изменения выявлены на 14-е сутки, обнаружены вакуоли в цитоплазме отдельных гепатоцитов, то есть развивается гидропическая дистрофия. В эти сроки усиливались сосудистые нарушения, отек распространяется на перисинусоидальные пространства, на портальные и перипортальные зоны.

На 21-е сутки отек распространился на все дольки печени, отечная жидкость накапливается в перисинусоидальных и перивенулярных пространствах. В печени нарастают сосудистые нарушения, усиливается застой крови.

В эти сроки в строме печени обнаружены очаговые лимфоцитарные инфильтраты. Гидропическая дистрофия встречается во всех отделах долек, она принимает диффузный характер.

На 28-е сутки сосудистые нарушения и отек усилились. В цитоплазме гепатоцитов выявлены признаки баллонной дистрофии, определяются очаги колликационного некроза и плазмоллиза. Увеличилось количество лимфоцитарных инфильтратов. В эти сроки в строме печени выявлены признаки дезорганизации основного вещества соединительной ткани с накоплением гликозамингликанов.

К концу эксперимента на 35-е и 45-е сутки в ткани печени усиливаются отек, сосудистые нарушения и деструктивные изменения, появляются полости, заполненные отечной жидкостью. Печеночные балки истончены, отмечается атрофия гепатоцитов. В ткани печени обнаружены поля светлых гепатоцитов.

Таким образом, в первой экспериментальной группе крыс развиваются диффузный миксидематозный отек, выраженные сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения, колликационный некроз, плазмолиз, отмечается образование полостей, заполненных отечной жидкостью, выявлены многочисленные очаговые лимфоцитарные инфильтраты, отмечается дезорганизация соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов. Первые структурные изменения обнаружены на 14-е сутки.

У крыс второй экспериментальной группы, которым в послеоперационном периоде вводили  $\alpha$ -токоферол, на 7-е и 14-е сутки структурные изменения в печени не обнаружены.

Наблюдается умеренный перисинуоидальный и перивенулярный отек, умеренные сосудистые нарушения в виде полнокровия, стазов. Гистологическая структура печени не нарушена.

На 21-е сутки выявлены начальные структурные изменения в виде очаговой гидропической дистрофии. Гидропическая дистрофия наблюдается в гепатоцитах III зоны. Гепатоциты набухшие, цитоплазма их вакуолизирована. Гепатоциты I и II зоны не поражены. Сосудистые нарушения и отек усилились и распространены на всю дольку. При окрашивании толудиновым синим признаки дезорганизации не выявлены.

На 28-е сутки в печени обнаружены диффузный отек и распространенные сосудистые нарушения. В эти сроки впервые выявлены очаговые лимфоцитарные инфильтраты. Гидропическая дистрофия распространяется на все зоны долики и принимает диффузный характер. Обнаружены единичные гепатоциты с признаками баллонной дистрофии. В эти сроки отмечается очаговая пролиферация фибробластов по периферии сосудов, что указывает на начало репаративных процессов.

На 35-е сутки в печени наблюдаются диффузные дистрофические изменения, отек и сосудистые нарушения. В паренхиме печени отмечаются диффузная гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, а также очаги плазмолиза. В I зоне долек отмечается пролиферация гепатоцитов

и перемещение их во II зону. В строме печени обнаружены признаки дезорганизации соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов. ШИК-реакция положительная.

Через 45 суток отмечается дальнейшее распространение отека и сосудистых нарушений. Усиливается интенсивность отека. Отечная жидкость накапливается в перисинуоидальных пространствах, что вызывает атрофию печеночных балок. В ткани печени появляются очаги колликационного некроза с образованием полостей, заполненных слизеподобной отечной жидкостью. Наблюдается увеличение количества пролиферирующих гепатоцитов (крупных одноядерных и двуядерных).

Отмечается выраженная пролиферация фибробластов вокруг сосудов, усиливается фибриллогенез и образуются очаги фиброза преимущественно по ходу портальных трактов и в перипортальных зонах.

Таким образом, у крыс второй экспериментальной группы при ежедневном применении  $\alpha$ -токоферола структурные изменения в гепатоцитах наступают позже, сосудистые нарушения и отек менее интенсивные. Развернутая картина патоморфологических изменений в печени развивается позже, чем в первой экспериментальной группе. При применении  $\alpha$ -токоферола процессы репарации в паренхиме и строме печени начинаются раньше и проходят более интенсивно. Отсутствуют тяжелые деструктивные процессы.

У крыс третьей экспериментальной группы с применением мексидола в первые 20 суток структурные изменения не выявлены. Наблюдаются сосудистые изменения и отек, которые носят очаговый характер. Первые патоморфологические изменения обнаружены на 21-е сутки в виде очаговой гидропической дистрофии. Признаки дезорганизации соединительной ткани не выявлены.

На 28-е сутки отек усиливается и распространяется на все долики. Сосудистые изменения становятся более интенсивными, наряду с гидропической дистрофией появляются признаки баллонной дистрофии. Отдельные гепатоциты подвергаются колликационному некрозу. Появляются полости,

заполненные муцинозной жидкостью. Однако размеры этих полостей меньше, чем в первой и второй экспериментальных группах. Репаративные процессы более выражены. Анализ результатов исследования показал, что при применении антиоксидантов структурные изменения в печени проявляются позже, деструктивные изменения менее выражены, отек и сосудистые нарушения умеренные. Репаративные процессы в паренхиме и строме печени проходят более интенсивнее.

## Выводы

При тиреоидэктомии у лабораторных животных развивается первичный послеоперационный гипотиреоз. Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс уменьшается и составляет: T4 –  $3,80 \pm 0,03$  ммоль/л (в контроле –  $20,00 \pm 6,02$  ммоль/л), T3 –  $2,50 \pm 0,02$  ммоль/л (в контроле –  $10,20 \pm 0,03$  ммоль/л).

При гистологическом исследовании в печени развиваются: диффузный миксидематозный отек; сосудистые нарушения; дистрофические и деструктивные изменения; колликационный некроз гепатоцитов; плазмолиз, образование полостей, заполненных отечной жидкостью; лимфоцитарные инфильтраты в строме; атрофия и истончение печеночных балок.

При применении антиоксидантов отек и сосудистые изменения умеренные, структурные изменения возникают позже, деструктивные изменения не выявлены, лимфоцитарная инфильтрация менее выражена, усиливаются репаративные процессы в паренхиме и строме печени.

## Список литературы

1. Абросимов А. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ю. Абросимов, И. А. Казанцева, Е. Ф. Лушников. – Москва: СИМК, 2012. – 192 с.
2. Вербовой А. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение / А. Вербовой // Врач. – 2015. – № 10. – С. 21–24.
3. Литвицкий П. Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидной желез / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 1. – С. 61–75.
4. Маянская Н. Н. Особенности течения воспалительного процесса у крыс с экспериментальным гипо- и гипертиреозом / Н. Н. Маянская, С. С. Рымарь, С. Д. Маянская // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 726–730.
5. Опыт применения мексидола в комплексном лечении больных с полинейропатиями при первичном гипотиреозе / Е. Б. Кузнецова, И. И. Шоломов, С. В. Герасимов, Е. А. Салина // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2014. – № 4. – С. 97–99.

**Для цитирования:** Эркенова Л. Д., Джикаев Г. Д., Кубанова А. Б., Байрамкулов Э. Д., Коготышева М. А. Результаты протекторного действия антиоксидантов на печень при экспериментальном гипотиреозе. Медицинский алфавит. 2020; (10): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-46-48>

**For citation:** Erkenova L. D., Dzhikeyev G. D., Kubanova A. B., Bayramkulov E. D., Kogotyzheva M. A. Results of protective action of antioxidants on liver in experimental hypothyroidism. Medical alphabet. 2020; (10): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-46-48>

