

---

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

**И. М. Кузнецов, С. А. Мозеров, С. А. Калашникова\***

Медицинский институт Пензенского государственного университета, Волгоградский научный центр\*

## **ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА**

УДК 616.441-092.4

Выявлены структурные и функциональные нарушения в щитовидной железе, возникающие при хронической эндогенной интоксикации, выраженность которых во многом определяется исходным уровнем общей неспецифической реактивности организма (УОНРО) животных. Высокий УОНРО обеспечивает быструю, но кратковременную адаптацию к интоксикации, что приводит к более выраженным морфофункциональным изменениям в щитовидной железе. Животные с низкой реактивностью более резистентны к повреждающему действию ЛПС.

*Ключевые слова:* эндогенная интоксикация, уровень общей неспецифической реактивности организма, тиреоидные гормоны, щитовидная железа.

---

**I. M. Kuznetsov, S. A. Mozerov, S. A. Kalashnikova**

## **SPECIFIC FEATURES OF CHANGES IN RAT THYROID STRUCTURE IN CHRONIC ENDOGENOUS INTOXICATION DEPENDING ON EXTENT OF GENERAL NONSPECIFIC REACTIVITY**

Structural and functional impairments in the thyroid have been revealed which develop in chronic endogenous intoxication. The extent of impairment is mostly related to the initial level of general nonspecific reactivity in animals. A high general nonspecific reactivity provides a rapid though short-term adaptation to intoxication, which leads to more pronounced morphofunctional changes in the thyroid. Animals with poor reactivity are more resistant to the deleterious effects.

*Key words:* endogenous intoxication, level of general nonspecific reactivity, thyroid hormones, thyroid gland.

---

Дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и структурная перестройка щитовидной железы (ЩЖ) является обязательным компонентом в развитии полигандулярной эндокринопатии при хронической эндогенной интоксикации [7]. Течение и исход патологических процессов во многом определяется уровнем общей неспецифической реактивности организма (УОНРО), отражающим степень общей чувствительности организма к различным экзогенным воздействиям [4]. До настоящего времени остаются не изученными структурно-функциональные изменения ЩЖ у животных с различным УОНРО при хронической эндогенной интоксикации (ЭИ), что обусловило актуальность выбранной темы.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить структурные изменения щитовидной железы у крыс при хронической эндогенной интоксикации в зависимости от уровня реактивности организма.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее исследование выполнено в соответствии с принципами GLP [6], протокол экспериментальной части исследования согласован с Региональным этическим комитетом (решение № 37-2006). В опыте использовали 110 нелинейных крыс-самцов, массой (230 ± 13) г.

---

Для распределения животных по УОНРО наиболее приемлемым является подход, основанный на определении болевой (ноцицептивной) чувствительности посредством дозированного электроболевого воздействия. За основу был взят принцип обеспечения электрораздражения подошвенной поверхности конечностей через стандартный электролит (0,005 М раствор хлорида натрия) при свободном размещении индивида на контактирующей поверхности электропола. Основой электропола являлась стеклотекстолитовая пластина 30 x 50 см с поперечно закрепленными на ней медными шинами шириной 3 мм и интервалом 1,5 мм. Перед помещением животных в установку (по 8 крыс одновременно) их конечности смачивали электролитом. Напряжение подавали между соседними токопроводящими шинами через лабораторный автотрансформатор и плавно повышали реостатом от 17 вольт и выше до момента возникновения реакции вокализации. При этом минимальному порогу болевой чувствительности (17,5—20,4 вольта) соответствует высокий УОНРО, среднему порогу (20,5—23,4 вольт) — средний УОНРО, максимальному порогу (выше 23,5 вольт) — низкий УОНРО [2]. В результате тестирования для исследования из 110 крыс были отобраны 18 животных с крайне выраженными типологическими различиями — 9 стрессоустойчивых и 9 не устойчивых к стрессу особей.

Хроническую ЭИ моделировали путем многократного введения бактериального липополисахарида *S. typhimurium* (Sigma, USA) в дозе 0,2 мг/кг в сочетании с тетрахлорметаном (ТХМ) по 0,5 мл/кг массы [3]. Изменения оценивались в трех временных интервалах (30, 60 и 90-е сут). Контролем служили интактные крысы. Выведение из эксперимента проводили передозировкой нембутала (100 мг/кг массы).

Хроническую ЭИ верифицировали по увеличению содержания в плазме веществ средней молекулярной массы, их олигопептидных фракций, концентрации маланового диальдегида, снижению активности ацилазы печени и почек [1].

Определение концентрации плазменного тиреотропного гормона (ТТГ), общей и свободной фракций трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), тироксина (Т<sub>4</sub>), тироглобулина (ТГ) проводилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием системы Stat Fax 2100/2600 (AWARENESS Technology, USA) наборами тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Для проведения морфологического исследования ЩЖ фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального формалина, материал заливали в парафин по стандартной методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрии ЩЖ измеряли средний диаметр фолликулов, высоту фолликулярного эпителия (мкм), относительный

объем фолликулярного и интерфолликулярного эпителия, коллоида, объемную долю стромально-сосудистого компонента (%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что введение бактериального ЛПС крысам с различным УОНРО сопровождается значительными изменениями уровня морфофункциональной активности ЩЖ. При изучении гормонов гипофизарно-тиреоидной оси у животных со средним УОНРО отмечалось увеличение общего тироксина и трийодтиронина, плавно нарастающего по мере увеличения длительности эндогенной интоксикации, на фоне снижения динамичного снижения уровня ТТГ (табл.).

Исходный уровень периферических тиреоидных гормонов у крыс с высокой реактивностью организма был несколько выше, чем у животных со средним УОНРО. На 30-е сут хронической ЭИ уровни тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови крыс с высоким УОНРО резко увеличивались и превышали таковые показатели у животных со средней реактивностью на 11,2 и 16,9 % соответственно ( $P < 0,05$ ). На 60-е сут эксперимента концентрации периферических гормонов щитовидной железы у крыс с высокой реактивностью не имели достоверных отличий от гормонального профиля животных со средним уровнем реактивности, однако уровень тироксина и трийодтиронина по-прежнему превышал исходные значения на 10,12 и 45,4 % соответственно ( $P < 0,05$ ). К окончанию эксперимента у крыс с высоким УОНРО происходило резкое снижение уровней центрального (ТТГ) и периферических гормонов, что свидетельствовало об истощении адаптационных резервов у данной группы животных.

### Изменения профиля тиреоидных гормонов в сыворотке периферической крови у крыс с различным УОНРО при эндогенной интоксикации ( $M \pm m$ )

Экспериментальные группы по УОНРО	Сроки эксперимента			
	Исходное	30 сут	60 сут	90 сут
ТТГ, нмоль/л				
Высокий	1,72 ± 0,11	1,21 ± 0,13*	1,18 ± 0,10	0,75 ± 0,09*
Средний	1,53 ± 0,08	1,05 ± 0,12	1,02 ± 0,10	0,93 ± 0,10*
Низкий	1,34 ± 0,09	1,00 ± 0,12	1,03 ± 0,11	1,08 ± 0,11*
Т <sub>3</sub> общий, нмоль/л				
Высокий	11,1 ± 0,60	12,09 ± 1,39	12,35 ± 1,40	8,84 ± 1,06*
Средний	10,20 ± 0,51	10,88 ± 1,30	11,31 ± 1,36	12,02 ± 1,44*
Низкий	9,96 ± 0,49	10,04 ± 1,17	11,27 ± 1,31	12,25 ± 1,06*
Т <sub>4</sub> общий, нмоль/л				
Высокий	74,39 ± 4,25	168,21 ± 19,20*	114,35 ± 16,10*	94,22 ± 14,10*
Средний	65,24 ± 2,61	139,83 ± 16,81*	115,95 ± 17,43*	115,37 ± 13,72*
Низкий	60,13 ± 2,37	125,79 ± 15,10*	114,07 ± 16,10*	114,71 ± 16,10*

\*  $P < 0,05$  по сравнению с предыдущим сроком.

Иные изменения были присущи гормональному профилю тиреоидных гормонов при хронической ЭИ у крыс с низким УОНРО. Исходный

уровень как ТТГ, так и периферических гормонов был несколько ниже, чем у животных со средним УОНРО. По мере нарастания длительности интоксикации происходило плавное увеличение уровня периферических гормонов на фоне умеренного снижения уровня ТТГ. На 90-е сут ЭИ показатели тироксина и трийодтиронина были сопоставимы с таковыми у животных со средним уровнем реактивности. В то же время уровень ТТГ был выше, чем у крыс с высоким и средним УОНРО, что, на наш взгляд, свидетельствует о более адекватных приспособительных реакциях у животных с низким уровнем УОНРО.

При изучении структурной реорганизации щитовидной железы у животных с различным уровнем реактивности в условиях длительной ЭИ был выявлен ряд особенностей. Установлено, что у крыс со средним УОНРО в динамике эксперимента происходит трансформация щитовидной железы по макрофолликулярному типу, при этом обнаруживаются мозаично расположенные микрофолликулярные участки ЩЖ. Данные результаты согласуются с полученными нами ранее, согласно которым длительное воздействие эндогенных токсических соединений приводит к макрофолликулярной трансформации ЩЖ с образованием малочисленных гнездовых очагов с микрофолликулярной трансформацией и стромальным замещением объема утраченной паренхимы. Повышенный уровень периферических тиреоидных гормонов объясняется наличием мозаично расположенных скоплений тироцитов, находящихся в состоянии гиперфункции [5].

Признаки, выявленные при изучении ЩЖ при хронической ЭИ у крыс с высоким УОНРО, характеризовали повышение ее функциональной активности: уменьшение размеров фолликулов сочеталось с увеличением высоты фолликулярного эпителия, незначительной пролиферацией фолликулярного эпителия. Количество рыхлого интрафолликулярного коллоида было незначительным, с явлениями краевой вакуолизации. Отмечалось умеренное увеличение количества межфолликулярного эпителия, при этом явления склероза практически полностью отсутствовали.

При микроскопии ткани ЩЖ у крыс при хронической ЭИ с низким УОНРО происходило увеличение среднего наружного диаметра фолликула, который на 90-е сут эксперимента превышал значения в группе животных с высоким УОНРО на 89,31 % и на 35,74 % по сравнению с показателями у крыс со средним УОНРО. Высота фолликулярного эпителия у крыс с низким УОНРО динамично снижалась и к 90-м сут была на 22,4 % ниже, чем у крыс со средним уровнем реактивности. Объемная доля коллоида превышала таковые значения у крыс с высоким УОНРО на 116,92 % и на 45,87 % в сравнении с показателями в группе животных со средним УОНРО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что при хронической ЭИ возникают структурно-функциональные изменения в щитовидной железе, выраженность которых во многом определяется УОНРО животных. Животные с низким УОНРО обладают более резистентным статусом по отношению к повреждающему действию ЛПС, а крысы с высоким УОНРО отличаются более выраженной реакцией на ранних сроках хронической ЭИ, и быстрым истощением приспособительных механизмов по сравнению с животными с высоким и средним уровнем реактивности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малахова М. Я. Метод оценки эндогенной интоксикации. — СПб, 1995. — 72 с.
2. Мулик А. Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма: Разработка, оценка, практическое применение. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2001 — 144 с.
3. Новочадов В. В., Писарев В. Б. Эндотоксикоз: Моделирование и органопатология. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. — 240 с.
4. Писарев В. Б., Новочадов В. В., Мулик А. Б. и др. // Вестник ВМА. — Волгоград, 1998. — № 4. — С. 10—12.
5. Полякова Л. В. Патоморфология щитовидной железы при хроническом эндотоксикозе: Автореф. диссер. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2008. — 22 с.
6. Правила лабораторной практики в Российской Федерации // Приказ Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 267.
7. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. — СПб.: СОТИС, 2002. — 288 с.