

УДК: 612.444

© Холодкова Е.Л., Мещерякова Н.В., 2012

**РОЛЬ ГИПЕРТИРЕОЗА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПЕЧЕНИ КРЫС****Холодкова Е.Л., Мещерякова Н.В.***Одесский национальный медицинский университет*

Ремоделирование можно определить как процесс адаптации к изменившимся неблагоприятным условиям функционирования органов. Этот процесс является обратимым при условии, что причина была устранена или ослаблена. Необратимые изменения в молекулярной структуре и их последствия с точки зрения физиологии клетки можно разделить на три основных механизма: вредные последствия общего процесса адаптации, гибель клеток и фиброз [1, 2]. Ремоделирование печени можно рассматривать как адаптивную ответную реакцию на стресс, такой как ишемия, системный гипер- или гипотиреоз, что приводит к ряду структурных и функциональных изменений в жизнеспособной печени [1, 4, 5]. С инициацией ремоделирования печени включается множество компенсаторных механизмов, таких как активация нейрогормональной системы и каскада воспаления [1, 3, 5]. В течение определенного периода эти механизмы могут компенсировать гомеостаз системы, но при длительном воздействии патологического фактора возможно их истощение и развитие вторичных повреждений органов, приводящих, в том числе, к фиброзу [1, 5]. Щитовидная железа обладает регулирующим влиянием на метаболизм соединительной ткани. Так показано, что тиреоидные гормоны (ТГ) инициируют одновременно два противоположных процесса: синтез коллагена и его катаболизм [1, 5].

**Целью работы** стало определение патоморфологических изменений печени белых крыс под влиянием повышенного содержания ТГ.

**Методика эксперимента.** Исследование проводилось в условиях хронического эксперимента на 143 половозрелых белых крысах обоих полов, которых содержали в стандартных условиях вивария. Крыс разделили на 2 группы: 1 – экспериментальный гипертиреоз, который моделировали ежедневным приемом 50 мкг/100 г тироксина (L-Тироксин, Берлин-Хеми) [6], 2 – контрольная группа. Эксперимент длился в течение 2 недель. Профиль гормонов щитовидной железы – Т3, Т4 был определен иммуноферментным методом с использованием наборов Хема-Медика (Италия-Россия) и проанализирован. Также выполнены гистологическое [7] и морфометрическое исследования печени [8].

**Результаты и их обсуждение.** Концентрация Т4 у гипертиреоидных самцов была  $3,78 \pm 0,02$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ), у самок –  $42,86 \pm 5,34$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе у самцов –  $21,3 \pm 0,84$  пмоль/л, у самок –  $17,86 \pm 0,84$  пмоль/л. Уровень Т3 в крови гипертиреоидных самцов составлял  $7,02 \pm 0,17$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), у самок –  $4,73 \pm 0,002$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), в группе контроля у самцов –  $2,79 \pm 0,013$  нмоль/л, у самок –  $2,28 \pm 0,008$  нмоль/л.

При моделировании гипертиреоза у самок выявлено повышение уровня Т4 в 2,3 раза и Т3 в 2 раза, у самцов – уровень ТГ превышал значения контрольной группы в 3,8 раз Т4 и в 2,5 раза Т3. У гипертиреоидных самцов концентрация Т3 была

повышена в 1,4 раза, а концентрация Т4 повышена в 1,8 раза по сравнению с гипертиреоидными самками. Таким образом, при гипертиреозе наблюдается повышение концентрации гормонов щитовидной железы у самок и самцов, но в большей степени у самцов, хотя в опубликованной литературе нами не было найдено половых различий в изменении уровня ТГ при гипертиреозе.

При гистологическом исследовании микропрепаратов печени у крыс контрольной группы стромальные образования представлены центральными венами и портальными трактами. В портальных трактах определяются вены, артерии, желчные ходы. Стенки центральных вен тонкие, просвет содержит кровь. Все эти образования заключены в тонкий волокнистый соединительнотканый каркас, окруженный пограничной пластинкой портального тракта. При окрашивании срезов печени по Ван Гизону избыточного накопления коллагена не наблюдалось.

В экспериментальной группе были выявлены признаки острой сосудистой недостаточности, представленные неравномерным кровенаполнением кровеносного русла, умеренным полнокровием вен, запустеванием артерий, расширением синусоидных капилляров, выраженным полнокровием микроциркуляторного русла.

Признаки артериальной гипертензии проявлялись утолщением стенки артерий и артериол с отложением эозинофильных гомогенных масс в стенках.

Признаки воспалительной реакции, такие как, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и синусоидов, распространенная внутридольковая лимфогистиоцитарная инфильтрация, очаговая умеренная инфильтрация интерстиция лимфоцитами, единичными плазмочитами, гистиоцитами и фибробластами, выраженная гиперплазия звездчатых макрофагов, клеток Купфера, как по периферии дольки, так и в центральной части наблюдались у всех животных экспериментальной группы. В то же время увеличение количества мелких клеток с темным однородным ядром (вероятно, рiт-клеток) было обнаружено только у нескольких самцов экспериментальной группы.

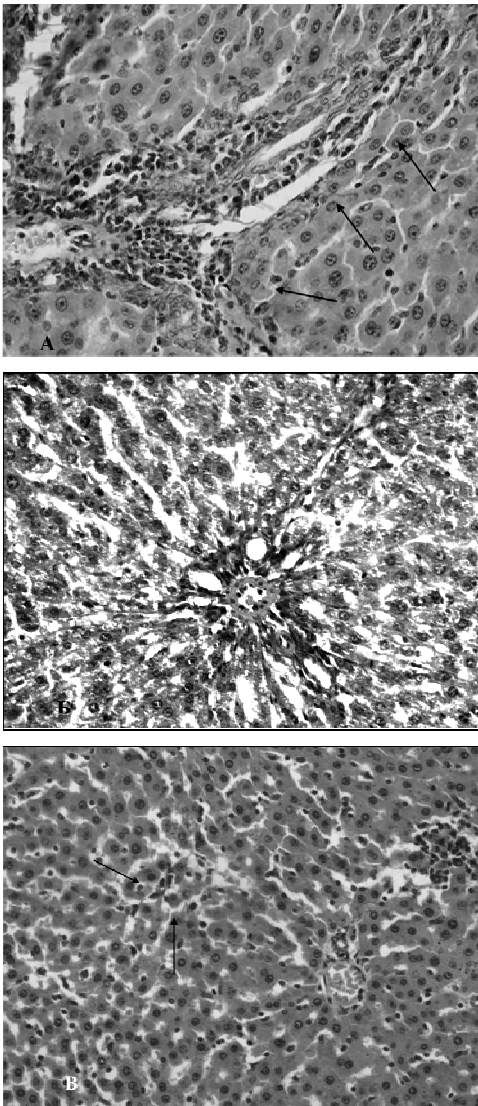
Выраженная зернистая дистрофия части периферических гепатоцитов, как проявление гипоксии, определялась в большей степени у самцов этой группы.

Признаком токсического поражения было наличие капельной жировой дистрофии гепатоцитов центральной зоны.

Только у единичных крыс гипертиреоидной группы были обнаружены некротические изменения гепатоцитов с воспалительной реакцией вокруг очагов, что является признаками начальной стадии гепатита с высокой активностью.

Признаки наличия старых кровоизлияний определялись в виде очагового и диффузного отложения глыбок желто-коричневого пигмента в синусоидах, а также наличие умеренного количества

тканевых макрофагов с ржаво-коричневым пигментом в цитоплазме.



**Рисунок 1.** Патоморфологические изменения печени гипертиреоидных крыс

А - наблюдается очаговая умеренная гиперемия центральных вен. Нежный фиброз в портальных трактах – диффузный, периваскулярный, перивенулярный. Регистрируется формирование значительных porto-портальных септ и сосудистых porto-портальных анастомозов (отмечено стрелками). Окраска по Ван Гизону. Ув. 200. Б - формирование значительных porto-портальных септ и сосудистых porto-портальных анастомозов. Окраска по Ван Гизону. Ув. 200. В – очаговое отложение глыбок желто-коричневого пигмента в портальных трактах (отмечено стрелками). Умеренная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов. Выраженная зернистая дистрофия части периферических гепатоцитов и перипортально, каплевидная жировая дистрофия гепатоцитов центральной зоны. Окраска гематоксилин-М (Майера). Ув. 200

Начальные фиброзные изменения в печени гипертиреоидных крыс представлены диффузным, периваскулярным, перивенулярным фиброзом в портальных трактах у половины самцов и трети самок, а также резким фиброзом с формированием ложных долек только у единичных самцов, как морфологические признаки неполного септального цирроза печени.

Итак, результатом воздействия гипертиреоза на ткань печени стало развитие острой сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии, вос-

паления вследствие токсического воздействия гормонов (рис. 1 в), а также признаки выраженных фиброзных изменений в печени (рис. 1 а, б).

С помощью морфометрии было изучено процентное содержание соединительной ткани в печени крыс всех групп. Было обнаружено существенное различие между содержанием стромы в печени крыс с гипертиреозом по сравнению с контрольной группой. Содержание стромального компонента в печени крыс контрольной группы составило  $2,01 \pm 0,1$  % у самок и  $1,98 \pm 0,01$  % у самцов, в экспериментальной группе –  $2,55 \pm 0,102$  % ( $p < 0,001$ ) у самок и  $2,71 \pm 0,16$  % ( $p < 0,001$ ) у самцов. Паренхиматозно-мезенхимальный индекс у крыс экспериментальной группы (38,2 у самок и 35,9 у самцов) был снижен по сравнению со значениями индекса контрольной группы (48,7 у самок и 49,5 у самцов).

Таким образом, у гипертиреоидных крыс содержание стромы в печени было повышено как в абсолютных, так и в относительных числах. Также было выявлено различие в содержании стромы в печени у самцов и самок экспериментальной группы. Данный параметр у гипертиреоидных самок превышал значения контроля на 26,8 %, у самцов – на 36,8 %.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что устойчивое повышение концентрации ТГ оказывает существенное влияние на развитие выраженных фиброзных изменений в печени. Имеются данные, что различные этиологические факторы могут привести к активации факторов-триггеров избыточного образования коллагена и его накопления в тканях [1-4]. Выделяют два типа фиброза, репаративный и реактивный [1]. Репаративный тип возникает как реакция на потерю структурного материала органа (из-за некроза или апоптоза, в результате ишемии или при старении), и это, в основном, интерстициальный фиброз [1, 4]. В отличие от репаративного, реактивный фиброз наблюдается при отсутствии потери клеток в качестве реакции на воспаление и в первую очередь является периваскулярным. Реактивный фиброз в дальнейшем распространяется на близлежащее интерстициальное пространство [1, 2]. При ремоделировании тканей репаративный и реактивный типы фиброза сосуществуют, что согласуется с данными нашего эксперимента.

Замещение соединительной тканью можно рассматривать как репаративный процесс — ответ на хроническое повреждение печени. Репаративный процесс обычно включает в себя две стадии: а) фазу регенерации, при которой поврежденные клетки замещаются клетками такого же типа, не оставляя следов патологического процесса; б) фазу фиброплазии, или фиброза, при которой паренхиматозная ткань замещается соединительной [9, 10].

Для фиброзных нарушений любой локализации характерным является наличие агента, поддерживающего продукцию факторов роста, протеолитических ферментов, ангиогенных факторов и фиброгенных цитокинов, которые стимулируют отложение соединительнотканых элементов, прогрессирование ремоделирования и разрушение нормальной архитектоники ткани [5, 9–11]. В нашем эксперименте таким агентом стала повышенная концентрация ТГ, что согласуется с данными других исследователей [1,2,5,9]. Количество коллагена, откладываемого фибробластами, непрерывно регули-

руется за счет его синтеза и катаболизма. Этот процесс контролируется различными матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами, которые продуцируются гранулоцитами, макрофагами, эпидермальными клетками и миофибробластами. Сдвиги между этими двумя механизмами (синтез и распад) регулируют увеличение или уменьшение количества коллагена в очаге поражения [11, 12]. Будучи изначально положительным, процесс заживления становится патологическим.

В некоторых случаях при повторном (хроническом) повреждении, это бесконтрольное замещение рубцовой тканью может привести к недостаточности органа и смерти. Показано, что фиброгенез может быть результатом небольших, но постоянных повреждений печени, которые приводят к репарации ткани, подтверждая тем самым, что активация фиброзного процесса в виде отложения матрикса вызвана не первично клеточными нарушениями, а длительно повторяющимися повреждающими действиями в течение определенного периода времени [9–11]. Далее происходит прогрессирование рубцевания от мостовидного фиброза до сформированных узлов, приводящее к полному нарушению архитектоники и переходу в цирроз печени. Прогрессирование фиброза, вероятно, зависит от генного полиморфизма.

Таким образом, фиброз печени с современных позиций представляет собой одну из последовательных стадий хронической болезни печени и характеризуется увеличением в ней количества коллагена и других матриксных белков, которые нарушают архитектуру печеночной ткани и ухудшают функции печени.

**Выводы:** Результатом хронического воздействия повышенной концентрации ТГ на организм крысы является значительное патоморфологическое изменение ткани печени, характеризующееся признаками ремоделирования. При этом развитие фиброзных изменений печени по типу неполного септального цирроза больше характерно для самцов экспериментальных животных.

**Перспективы дальнейших исследований.** Идентификация и характеристика факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов, вызванных состоянием со стойким нарушением содержания ТГ, должны способствовать дальнейшему пониманию механизмов фиброза при гипертиреозе. Последующие иммуногистохимические исследования позволят выявить механизмы возникновения фиброза. Существует необходимость проведения подобных экспериментов для определения динамики возникновения фиброзных изменений печени.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. A fibronectin-independent mechanism of collagen fibrillogenesis in adult liver remodeling / **K. Moriya, E. Bae, K. Honda [et al.]** // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140(5). – P. 1653-1663.
2. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases / **A.H. Moustafa, E.M. Ali, T.M. Mohamed, H.I. Abdou** // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20(7). – P. 703-708
3. **Khan T.M.** Correlation between plasma thyroid hormones and liver enzymes level in thyrotoxic cases and controls in Hazara Division / **T.M. Khan, S. Malik, I.U. Diju** // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. – 2010. – Vol. 22(2). – P. 176-179.
4. Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor-mediated pathways / **A. Kumar, R.A. Sinha, M. Tiwari [et al.]** // *J Hepatol.* – 2007. – Vol. 46(5). – P. 888-898.
5. Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage / **F. Mansour-Ghanaei, M. Mehrdad, S. Mortazavi [et al.]** // *Ann Hepatol.* – 2012. – Vol. 11(5). – P. 667-671.
6. **Скрипниченко А. В.** Состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов на фоне комби-

7. **Артишевский А.А.** Гистология с техникой гистологических исследований / **А.А. Артишевский, А.С. Леоптук, Б.А. Слукка**. – Минск.: Высшая школа, 1999. – С. 145-168.
8. **Автандилов Г.Г.** Медицинская морфометрия. Руководство / **Г.Г. Автандилов**. – М.: Медицина, 1990. – С.254-284.
9. **Tsukada S.** Mechanisms of liver fibrosis / **S. Tsukada, C.J. Parsons, R.A. Rippe** // *Clin. Chim. Acta.* — 2006. — Vol. 364. — P. 33—60.
10. **Бабак О.Я.** Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / **О.Я. Бабак, О.В. Колесникова, Н.А. Кравченко** // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – № 2 (46). – С. 5-17.
11. **Beaussier M.** Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries / **M. Beaussier, D. Wendum, E. Schiffer** // *Lab. Invest.* — 2007. — Vol. 87. — P. 292—303.
12. **Cassiman D.** Hepatic stellate cells do not derive from the neural crest / **D. Cassiman, A. Barlow, B. Vander** // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 1098—104.

**Холодкова Е.Л., Мещерякова Н.В.** Роль гипертиреоза в ремоделировании печени крыс // *Український медичний альманах*. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 181-183.

В статье исследованы патоморфологические изменения печени крыс под влиянием повышенного содержания гормонов щитовидной железы. Показано, что системный гипертиреоз приводит к выраженным патоморфологическим изменениям, характеризующимся острой сосудистой недостаточностью, артериальной гипертензией, воспалением вследствие токсического воздействия гормонов. Фиброзные изменения печени были более выражены у самцов. Выявленные патоморфологические изменения можно рассматривать как неадаптивный ответ по отношению к функциям органов, или как процесс адаптации при регенерации тканей.

**Ключевые слова:** ремоделирование, гипертиреоз, печень.

**Холодкова О.Л., Мещерякова Н.В.** Роль гіпертиреозу у ремоделюванні печінки у щурів // *Український медичний альманах*. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 181-183.

У статті досліджені патоморфологічні зміни печінки щурів під впливом підвищеного вмісту гормонів щитовидної залози. Показано, що системний гіпертиреоз призводить до виражених патоморфологічних змін, які характеризуються гострою судинною недостатністю, артеріальною гіпертензією, запаленням внаслідок токсичного впливу гормонів. Фіброзні зміни печінки були більш виражені у самців. Виявлені патоморфологічні зміни можна розглядати як неадаптивну відповідь по відношенню до функцій органів, або як адаптивний процес при регенерації тканин.

**Ключові слова:** ремоделювання, гіпертиреоз, печінка.

**Kholodkova E.L., Meshcheryakova N.V.** Role of hyperthyroidism in liver remodeling in rats // *Український медичний альманах*. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 181-183.

In the article pathological changes in liver of rats under the hyperthyroid state are discussed. It is shown that systemic hyperthyroidism leads to significant pathomorphological changes that are characterized by acute vascular insufficiency, hypertension, inflammation under the toxic effects of hormones. Fibrotic changes in liver were more expressed in males. Pathological changes that've been revealed could be explained as nonadaptive response to organs functions or as an adaptive process during tissue regeneration.

**Key words:** remodelling, hyperthyroidism, liver.

Надійшла 11.10.2012 р.  
Рецензент: проф. С.М.Смірнов