

## ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

© О. Й. Зарічна, І. Б. Івануса, І. М. Кліщ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведені показники гуморальної ланки імунної системи і тиреоїдних гормонів щурів з токсичним ураженням печінки галактозаміном, а також встановлені взаємозв'язки між ними. Зроблено висновок, що за умови експериментального галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу відбуваються порушення функціонування імунної системи, які характеризуються імунодепресією на 1 добу досліду та гіперергічною реактивністю місцевого імунітету на 7 добу, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік. При гострому гепатиті на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу на 1 добу експерименту вагомий вклад у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні вносить дисфункція щитоподібної залози, тоді як на 7 добу досліду на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичних чинники – гіпотиреоз і галактозаміновий гепатит.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий гепатит, гіпотиреоз, тиреоїдні гормони, імунна система.

**Вступ.** Загальні показники поширеності гіпотиреозу серед населення України, згідно з даними А. М. Тимченка і К. В. Місюри [5], протягом 2000–2005 рр. зросли на 30 % (з 115,2 до 151,9 випадку на 100 тис. населення). Дані літератури також свідчать про те, що на тлі вторинної імунної недостатності при дисфункції щитоподібної залози ускладнюється перебіг інших патологічних процесів, при цьому ступінь і вираженість патологічного процесу залежить від тяжкості та тривалості гіпотиреозу.

Тому, метою нашої роботи стало дослідження впливу зниженої продукції тиреоїдних гормонів на гуморальну ланку імунної системи у тварин з токсичним ураженням печінки та встановлення взаємозв'язку між ними.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180–200 г, отриманих з віварію ТДМУ, відповідно до вимог «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» [4]. Тварини знаходилися на повноцінному раціоні віварію з вільним доступом до води. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням *per os* за допомогою спеціального зонда фармакопейного тиреостатика мерказолілу («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби [7]. Контроль здійснювали за рівнем тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону, а також за масою тварин і їх руховою активністю. До групи порівняння входили тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при гепатиті вивчали на моделі галактозамінового гепатиту (ГАГ), який викликали шляхом внутрішньоочеревинного уведення піддослідним тваринам галактозаміну в дозі 400 мг/кг у вигляді 20 % розчину [1]. Через 1 і 7 добу після моделювання гепатиту щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння служили тварини з експериментальним гіпотиреозом і щу-

ри з токсичним галактозаміновим гепатитом. Контролем служив матеріал від інтактних тварин.

У тварин визначали вміст імуноглобулінів основних класів А, М і G у сироватці крові імуноферментним методом з використанням аналізатора StatFax (USA). Вміст загального тироксину ( $T_3$ ), загального трийодтироніну ( $T_4$ ) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці визначали імунофлуоресцентним методом з використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000» на автоматичному імуноферментному аналізаторі фірми «Elecsys 2010» Roche Hitachi. Концентрацію гормонів виражали в пкмоль/л. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $M$ ), її дисперсії і помилки середньої ( $m$ ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U-критерію Мана–Уїтні. Аналіз кореляційних зв'язків отриманих результатів проводили з використанням статистики Спірмена [3].

### Результати досліджень та їх обговорення.

З метою оцінки стану гуморального імунітету щитоподібної залози при моделюванні гіпотиреозу було визначено вміст IgG, IgM і IgA у сироватці крові (табл. 1). Встановлено статистично значиме зниження рівня досліджуваних показників у тварин, яким протягом 21 доби вводили мерказоліл, зокрема рівень IgG зменшився в 1,8 раза, IgM – в 2,1 раза і IgA – в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ). Враховуючи дані про регуляторну роль тиреоїдних гормонів в імуногенезі вважаємо, що власне порушення функціонального стану щитоподібної залози зумовлює зниження гуморальної імунної відповіді при антигенній стимуляції. Це підтверджує існуючі дані про те, що гіпотиреоз супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитів [6].

Таблиця 1. Показники гуморальної ланки імунітету у тварин з гострим гепатитом на тлі гіпотиреозу,  $M \pm m$ 

Показник\ група тварин	Інтактні тварини, n=6	Гіпотиреоз, n=6	Галактозаміновий гепатит		Гепатит+гіпотиреоз	
			1 доба n=6	7 доба n=6	1 доба n=6	7 доба n=6
IgG, г/л	6,62±0,17	3,73±0,14 p<0,001	5,57± 0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	5,67± 0,13 p<0,05 p <sub>2</sub> >0,05	5,93± 0,13 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	5,78±0,09 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
IgM, г/л	3,75±0,16	1,80±0,15 p<0,01	5,98± 0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	3,52± 0,13 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,05	2,78± 0,10 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	4,73±0,17 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
IgA, г/л	1,73±0,05	1,01±0,05 p<0,001	2,45± 0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,25± 0,10 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1,27± 0,07 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	1,18±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001

Примітки: 1. p – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно інтактних тварин; 2. p<sub>1</sub> – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно гіпотиреоїдних тварин; 3. p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників у відповідні доби дослідження в межах однієї експериментальної моделі; 4. p<sub>3</sub> – достовірність різниці еутиреоїдних і гіпотиреоїдних тварин з гострим гепатитом у відповідні доби дослідження.

Як показали наші дослідження (табл. 1), у тварин з галактозаміновим гепатитом на 1 добу рівень IgG становив 84,1 %, IgM – 159,5 % і IgA – 141,6 %, порівняно з показниками контрольної групи. Активация гуморального імунітету з надлишковим синтезом усіх імуноглобулінів у крові свідчить про ендотоксемію й антигенемію за умови галактозамінового гепатиту. Через 7 днів після введення галактозаміну рівень IgG становив 101,8 %, IgM – 58,9 %, IgA – 91,8 %, відносно даних на 1 добу. Варто зазначити, що вміст антитіл у сироватці крові щурів з гострим гепатитом на 7 добу був наступним: IgG – 85,6 %, IgM – 93,9 %, IgA – 130,1 % (p<0,05–0,001). Отримані результати показників гуморальної ланки імунітету у тварин з гострим галактозаміновим гепатитом свідчать про те, що на 1 добу відбувалася активация мобілізації імуноглобулінів з кровеносного русла з наступним зривом адаптаційних механізмів, що проявлялось пригніченням секреції IgG, IgM і IgA на системному рівні, вміст яких, проте, не досягав показників інтактних тварин.

За умови модельованого гострого гепатиту на тлі гіпотиреозу відмічалось пригнічення гуморальної ланки імунної системи вже на 1 добу (табл. 1), яке характеризувалось достовірним зниженням імуноглобулінів усіх класів. Так, вміст IgG у сироватці крові був менший в 1,1 раза, IgM – у 1,3 раза й IgA – в 1,4 раза стосовно групи контролю (p<0,001). Порівнюючи отримані результати потрібно відмітити, що в експериментальних тварин при гепатиті на тлі гіпотиреозу вміст імуноглобулінів усіх класів складав відповідно 215,1 %, 192,9 % та 93,9 %. На

7 добу експерименту на тлі гіпотиреозу і гепатиту вміст IgG становив 97,5 %, IgM – 170,1 %, IgA – 92,9 % відносно даних на 1 добу. Поєднання гіпотиреозу і гострого галактозамінового гепатиту зумовлювало зростання на 7 добу імуноглобулінів класу G у 1,5 раза, IgM – у 2,0 рази, IgA – у 2,2 раза відносно даних групи з гострим гепатитом на цю ж добу (p<0,001).

При дослідженні взаємозв'язку між гормональним статусом та рівнем імуноглобулінів встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між концентрацією тиреоїдних гормонів та вмістом IgG, IgM і IgA у групі тварин з гіпотиреозом, який зберігався у щурів за умови галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу на 1 добу (табл. 2). Потрібно зазначити, що на 7 добу експерименту на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичні чинники – гіпотиреоз і гепатит, тоді як на 1 добу більший внесок у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні робить дисфункція щитоподібної залози.

У науковій літературі наявні дані щодо впливу тиреоїдних гормонів на імунну систему організму [2]. Відомо, що зниження концентрації гормонів щитоподібної залози призводить до імунодефіциту, який посилює імунопатологічний вплив на залозу, сприяє прогресуванню автоімунних процесів і, відповідно, гіпотиреозу. З іншої сторони, численні дослідження показали виражену активацию В-клітинної ланки імунної системи у поєднанні з низькою ефективністю гуморальної відповіді при гепатиті.

Результати нашого дослідження показали, що поєднання двох досліджуваних патологій поглиб-

лює імунодепресію вже на 1 добу експерименту, при цьому основний вплив на імунологічні показники має гормональний фон, зокрема тироксин, трийодтиронін і тиреотропний гормон. Статистично значиме зростання вмісту імуноглобулінів на 7 добу проти даних 1 доби досліду може вказувати на

гіперергічну реактивність місцевого імунітету, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік. Функціонування імунної системи у режимі напруження може свідчити про зрив адаптації за умови галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками тиреоїдних гормонів за умови гіпотиреозу й імуноглобулінами класів А, М, G у крові тварин з гострим гепатитом на тлі гіпотиреозу

Кореляційні зв'язки		Дослідні групи	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
IgG, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,73	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,76	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,72	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,79	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,71	<0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,79	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,57	>0,05
IgM, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,74	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,80	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,54	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,72	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,80	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,56	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,72	<0,05
		ГАГ тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,32	>0,05
IgA, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,82	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,71	<0,05
		ГАГ тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,51	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,77	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,75	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,60	>0,05

**Висновки.** 1. За умови експериментального галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу відбуваються порушення функціонування імунної системи, які характеризуються імунодепресією на 1 добу досліду та гіперергічною реактивністю місцевого імунітету на 7 добу, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік.

2. При гострому гепатиті на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу на 1 добу експерименту вагомий внесок у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні робить дисфункція щитоподібної залози, тоді як на 7 добу досліду на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичних чинники – гіпотиреоз і галактозаміновий гепатит.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Венгеровский А. И. Метаболизм липидов и функциональное состояние печени при интоксикации D-галактозаминном у крыс / А. И. Венгеровский, А. С. Саратиков // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1988. – № 3. – С. 52–55.  
2. Эндокринология / П. М. Боднар, О. М. Приступок, О. В. Щербатат ; за ред. проф. П. М. Боднара. – К. : Здоров'я, 2002. – С. 139–155.

3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : Морион, 2000. – 320 с.  
4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

5. Тимченко А. М. Динаміка розповсюдження тиреоїдної патології серед населення в регіонах з різним ступенем йодного дефіциту та напрямки профілактики / А. М. Тимченко, К. В. Місюра // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 3 (9). – [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/434](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/434)

6. Хобракова В. Б. Влияние сухого экстракта лапчатки белой на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа / В. Б. Хобракова, Э. В. Архипова,

А. М. Водопьянова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77). – С. 195–197.

7. Antibody responses in hyperthyroid rats / C. S. Bittencourt, A. E. Azzolini, D. A. Ferreira, A. I. Assis-Pandochi // Int. Immunopharmacol. – 2007. – Vol. 7 (7). – P. 989–993.

8. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, № 3. – P. 471–476.

## **HUMORAL FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM OF RATS WITH ACUTE HEPATITIS INDUCED BY MERKAZOLIL HYPOTHYROIDISM**

© **O. Y. Zarichna, I. B. Ivanusa, I. M. Klishch**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** The article contains the indices of humoral immune system and thyroid hormones in rats with toxic liver affection with galactosamine, and the correlation between them. We concluded that in the experimental hepatitis affected with galactosamine during hypothyroidism the disorders of immune systems occur characterized by immunosuppression on the 1st day of the experiment and hyperergic local immune reactivity on the seventh day, which leads to outputs of immunoglobulins in systemic circulation. In the case of acute hepatitis during merkazolil-induced hypothyroidism on the first day of the experiment a significant contribution to development imbalances of immunoglobulins at the system level cause the dysfunction of thyroid gland, while on the 7 th day of the experiment the humoral immune system is affected with both pathogenic factors – hypothyroidism and galactosamine hepatitis.

**KEY WORDS.** Acute hepatitis, hypothyroidism, thyroid hormones, the immune system.

Отримано 31.10.2014