

больных. После первого его введения могут наблюдаться боли в животе или понос, однако уже через несколько дней эти явления проходят. Вероятность развития побочных эффектов снижается, если препарат вводят через 2—2,5 ч после еды. При длительном приеме октреотида возможно образование камней в желчном пузыре, однако это редко требует отмены препарата.

Другим медикаментом для лечения акромегалии является бромкриптин (парлодел), который принимают в виде таблеток до 4 раз в день. К сожалению, бромкриптин менее эффективен, чем октреотид. В начале лечения у некоторых больных могут наблюдаться тошнота, головокружение при вставании из положения лежа. Эти явления также со временем проходят.

5. *Каковы результаты лечения?* Если лечение оказалось успешным, то вскоре пациенты замечают, что мягкие ткани кистей и стоп уменьшаются

в размерах, а черты лица становятся прежними. Для этого может потребоваться время, но не отчаивайтесь — при своевременном лечении улучшение обязательно наступит. Если до начала лечения у Вас была избыточная потливость, она должна уменьшиться, а если у Вас был сахарный диабет, то он станет значительно "мягче" или исчезнет совсем. Головные боли станут менее выраженными, так же как и проблемы со зрением.

6. *Как проводится наблюдение?* Когда Вы посещаете врача после лечения, он, как правило, обращает внимание на уменьшение выраженности всех симптомов, особенно размеров рук, толщины пальцев и изменение черт лица. Необходимо регулярно контролировать уровень гормона роста в крови, в частности после изменения метода лечения, для того чтобы оценить его эффективность.

Поступила 26.06.97

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 612.592:612.44].084

В. Г. Селятицкая, С. В. Одинцов, Л. А. Обухова, Н. А. Пальчикова

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ ХОЛОДА

НИИ общей патологии и экологии человека (дир. — акад. РАМН В. П. Казначеев), СО РАМН, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (дир. — акад. РАМН Ю. И. Бородин) СО РАМН, Новосибирск

*Целью работы было изучение функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) при экстремальных охлаждениях лабораторных животных. Работу проводили на крысах-самцах Вистар. Животных контрольной группы содержали при 20—22°C, а опытной — при -10°C в течение 7 сут. В сыворотке крови определяли концентрацию тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), в ЩЖ — содержание тиреоидных гормонов и тиреоглобулина. Проводили морфометрическое исследование ЩЖ. Показано, что в сыворотке крови крыс при экстремальных охлаждениях организма снизился уровень Т<sub>4</sub> и увеличилось отношение концентраций Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub>; в ткани ЩЖ крыс под влиянием холода повысилось содержание тиреоидных гормонов (преимущественно Т<sub>3</sub>) и тиреоглобулина. Под влиянием холода увеличилась масса ЩЖ крыс. В ткани ЩЖ вырос объем фолликулярного эпителия и уменьшился объем коллоида. Структурные преобразования фолликулов сопровождались увеличением объема сосудистого русла и количества дегранулированных тучных клеток в соединительнотканной строме ЩЖ. Сделан вывод о том, что под влиянием экстремально низких температур функциональная активность ЩЖ крыс повышается, несмотря на истощение приспособительных реакций организма.*

*The functional activity of the thyroid in laboratory animals exposed to extreme cooling is studied. Male Wistar rats were used. Control animals were kept at 20—22°C, experimental at -10°C for 7 days. Thyroxin and triiodothyronine concentrations in the serum and thyroid hormones and thyroglobulin in the thyroid were measured. Morphometry of the thyroid was carried out. Thyroxin level decreased and the T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> ratio increased in the serum of rats exposed to extreme cooling; the content of thyroid hormones in the gland, mainly triiodothyronine and thyroglobulin, increased under the effect of cold. The thyroid enlarged under the effect of cold. The bulk of follicular epithelium in thyroid tissue increased and colloid volume decreased. Structural transformations of follicles were paralleled by increase of the vascular network and number of degranulated mast cells in the connective tissue thyroid stroma. Therefore, exposure to low temperature results in increase of the thyroid functional activity in rats, despite the exhaustion of the adaptive reactions of the organism.*

Тиреоидные гормоны принимают активное участие в формировании адаптивной реакции организма на действие различных факторов внешней среды. В исследованиях [13] показано, что гипофизарно-тиреоидная система вовлекается в реакцию стресса уже на ранних стадиях и, по мне-

нию этого автора, играет важную роль в развитии общего адаптационного синдрома, описанного Г. Селье. При этом гормональная активность щитовидной железы (ЩЖ) в значительной мере определяется природой, характером и интенсивностью воздействия. Однако вопрос о закономер-

стях изменения функциональных резервов ЩЖ в зависимости от специфики действующего стресс-фактора остается нерешенным.

Показано, что кратковременная иммобилизация вызывает значительное увеличение секреции тиреоидных гормонов ЩЖ [12], но уже через сутки после начала иммобилизационного стресса по данным морфометрии у животных выявляется снижение синтетической активности тиреоцитов [3]. В условиях длительного стресса ожидания у крыс различных линий, селективированных по возбудимости нервной системы, снижается гормонсинтетическая активность ЩЖ и появляются признаки ее гипофункции с восстановлением морфофункционального состояния через 2 нед после окончания невротического воздействия [4, 5]. Морфологическое исследование ЩЖ кроликов с параллельным измерением уровня гормонов в крови в условиях длительного эмоционально-болевого стресса с нарастающей интенсивностью воздействий показало, что при стрессорном истощении приспособительных реакций организма наблюдается параллельное снижение секреторной активности ЩЖ [6].

Хорошо известна специфическая роль тиреоидных гормонов в реакциях термогенеза и процессах приспособления организма к длительному действию холода [14]. В настоящей работе оценивали функциональную активность ЩЖ при экстремальных охлаждениях лабораторных животных.

## Материалы и методы

В экспериментах использовали 36 половозрелых крыс-самцов Вистар массой тела 180—230 г, которых перед началом эксперимента делили на 2 равные группы. Животных контрольной группы содержали в виварии в индивидуальных клетках при 20—22°C. Крысы получали стандартный рацион вивария из расчета 30 г на животное 1 раз в сутки в 14 ч при свободном доступе к воде. Животных опытной группы также содержали в индивидуальных клетках, но при -10°C в течение 7 сут. Ежедневно клетки с подопытными животными на 2 ч (с 14 до 16 ч) переносили в виварий и давали в это время корм и воду. Количество корма увеличивали по сравнению с контролем в 1,5 раза. Затем воду убирали, а корм оставляли в клетках на все время охлаждения.

Через 7 сут после начала эксперимента крыс декапитировали. Правую долю ЩЖ, выделенную и очищенную от соединительной ткани, гомогенизировали в 0,01 М фосфатном буфере рН 7,4; центрифугировали 20 мин при 2000 g. В супернатантах измеряли содержание тиреоидных гормонов с использованием наборов РИА-Т<sub>4</sub>-СТ, РИА-Т<sub>3</sub>-СТ (СП "Белорис", Беларусь) и тиреоглобулина с помощью набора Рио-ТГ-<sup>125</sup>I (ХОП ИБОХ, Беларусь). В сыворотке крови определяли концентрацию тиреоидных гормонов с применением тех же наборов.

Для морфометрического исследования ЩЖ использовали ее левую долю, которую фиксировали в жидкости Телленицкого и заливали в гистопласт. Серийные срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Часть срезов толщиной 5 мкм окрашивали азуром В и эозином. Методом точечного счета проводили морфомет-

рию структурных компонентов ЩЖ с последующим вычислением их абсолютных объемов.

## Результаты и их обсуждение

Потеря массы тела у крыс после 7-дневного охлаждения составила  $9,7 \pm 1,0$  г на 100 г массы тела. Результаты согласуются с данными, полученными в экспериментах с аналогичным режимом охлаждения, где была отмечена частичная гибель животных [7], и свидетельствуют о том, что используемые воздействия, действительно, являются экстремальными для организма животных и приводят к истощению энергетических и пластических резервов.

В табл. 1 представлены данные содержания тиреоидных гормонов (тироксина — Т<sub>4</sub> и трийодтиронина — Т<sub>3</sub>) в сыворотке крови крыс после 7-дневного охлаждения. Видно, что содержание Т<sub>4</sub> резко снижается, в связи с чем возрастает отношение концентрации Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub>.

В табл. 2 представлены результаты измерения содержания тиреоидных гормонов и тиреоглобулина в ЩЖ крыс. В ткани ЩЖ на фоне экстремального охлаждения животных выявлена противоположная по сравнению с кровью ситуация: достоверно возрастает содержание Т<sub>3</sub> и тиреоглобулина, уровень Т<sub>4</sub> также имеет тенденцию к увеличению, что свидетельствует об усилении гормонсинтетической активности в ЩЖ. Увеличение отношения концентраций Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub> указывает на преобладание образования в железе Т<sub>3</sub>. Это может быть обусловлено тем, что при охлаждении организма в крови повышается содержание тиреотропного гормона [16], а под его влиянием в ЩЖ усиливается внутритиреоидное дейодирование Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> [11].

Учитывая данные о содержании гормонов в ткани ЩЖ, снижение содержания Т<sub>4</sub> в крови можно рассматривать как усиление его периферического дейодирования в Т<sub>3</sub> — биологически более активный гормон, опосредующий метаболические эффекты тиреоидных гормонов на перифе-

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс контрольной и опытной групп

Показатель	Группа животных		p
	контрольная	опытная	
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	$1,46 \pm 0,10$	$1,41 \pm 0,01$	—
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	$46,4 \pm 4,0$	$30,6 \pm 2,5$	< 0,01
(Т <sub>3</sub> · 100)/Т <sub>4</sub>	$3,30 \pm 0,42$	$5,11 \pm 0,41$	< 0,01

Таблица 2

Содержание тиреоидных гормонов и тиреоглобулина в ткани ЩЖ крыс контрольной и опытной групп

Показатель	Группа животных		p
	контрольная	опытная	
Т <sub>3</sub> , пмоль/мг белка	$4,67 \pm 0,69$	$9,34 \pm 1,37$	< 0,01
Т <sub>4</sub> , пмоль/мг белка	$72,9 \pm 5,0$	$91,8 \pm 13,7$	—
(Т <sub>3</sub> · 100)/Т <sub>4</sub>	$8,12 \pm 1,04$	$12,48 \pm 1,24$	< 0,05
Тиреоглобулин, нг/мг белка	$36,7 \pm 2,9$	$55,4 \pm 7,0$	< 0,05

Таблица 3

Массовый индекс (в мкг/100 г массы тела) и морфометрические показатели (в мм<sup>3</sup>) ЩЖ крыс контрольной и опытной групп

Показатель	Группа животных		p
	контрольная	опытная	
Массовый индекс	9,02 ± 0,92	12,00 ± 0,59	< 0,05
Объем капсулы и междольковых перегородок	0,99 ± 0,10	1,20 ± 0,13	—
Объем междольковых кровеносных сосудов	0,12 ± 0,02	0,22 ± 0,02	< 0,01
Объем фолликулярного эпителия	1,70 ± 0,19	2,46 ± 0,21	< 0,05
Объем просвета фолликулов	0,98 ± 0,10	0,77 ± 0,07	—
Объем коллоида в просвете фолликулов	0,75 ± 0,08	0,54 ± 0,04	< 0,05
Объем межфолликулярного эпителия	0,35 ± 0,07	0,55 ± 0,13	—

рии. Это подтверждается данными литературы о повышении кругооборота тиреоидных гормонов в организме при охлаждении [14].

В табл. 3 представлены результаты морфометрического исследования ЩЖ. Из табл. 3 видно, что достоверно увеличены масса железы и объем фолликулярного эпителия. Тироциты на срезе выглядели гипертрофированными и имели призматическую форму не только в мелких фолликулах центральной части железы, но и в крупных фолликулах ее периферических отделов. Такие изменения свидетельствуют об усилении активности внутриклеточных биосинтетических процессов [8].

Объем коллоида в железе достоверно снижен (см. табл. 3). При морфологическом исследовании видно, что в просвете крупных фолликулов коллоид содержал большее количество вакуолей, а мелкие фолликулы почти не имели коллоида в своем просвете. В результате величина индекса активации ЩЖ — отношение объемных фракций эпителия и коллоида [8] — у подопытных животных по сравнению с контрольными возросла в 2 раза (4,56 и 2,27 соответственно). Структурные преобразования фолликулов сопровождались увеличением объема сосудистого русла железы за счет расширения междольковых венул и капилляров, окружающих фолликулы. Все это указывает на усиление выведения синтезированных гормонов в кровотоки.

В соединительнотканной строме ЩЖ увеличилось количество тучных клеток в состоянии дегрануляции. Из данных литературы известно, что тканевые базофилы наряду с парафолликулярными клетками обеспечивают гомеостаз биогенных аминов в ЩЖ. Тучные клетки периферических зон могут выступать в качестве переносчиков серотонина и катехоламинов в функционально более активные центральные зоны органа [2]. Серотонин и катехоламины в свою очередь стимулируют эндоцитоз коллоида фолликулярными клетками и выделение тиреоидных гормонов в кровь, а также регулируют функциональное состояние микроциркуляторного русла железы [15].

Таким образом, выявленные морфологические и функциональные изменения в ткани ЩЖ при экстремальном охлаждении крыс указывают на длительное усиление ее гормонсинтетической и секреторной активности, что отличается от данных, полученных на моделях с другими видами стрессовых воздействий [4, 6].

Из данных литературы известно, что при долговременной адаптации к действию умеренного холода повышенная функциональная активность ЩЖ поддерживается на протяжении всего времени охлаждения [10]. Поскольку холодовой фактор для млекопитающих не является новым, необычным стресс-агентом и с ним животные сталкиваются уже на ранних этапах онтогенеза [1], можно предположить, что существуют нейроэндокринные механизмы, обеспечивающие поддержание функциональных резервов ЩЖ при длительном стрессовом воздействии даже экстремально низких температур. Это согласуется с мнением К. В. Судакова [9] о специфичности видов стрессовых воздействий для деятельности различных функциональных систем организма.

## Выводы

1. В сыворотке крови крыс при экстремальных охлаждениях организма снижается уровень Т<sub>4</sub> и повышается отношение концентраций Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub>.

2. В ткани ЩЖ крыс под влиянием холода повышается содержание тиреоидных гормонов (преимущественно Т<sub>3</sub>) и тиреоглобулина.

3. Морфометрическое исследование ткани ЩЖ крыс, подвергавшихся экстремальным охлаждениям, свидетельствует об усилении активности гормонсинтетических процессов и повышении выведения тиреоидных гормонов в кровотоки.

4. Под влиянием экстремально низких температур функциональная активность ЩЖ крыс повышается, несмотря на истощение приспособительных реакций организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. — М., 1982.
2. Виноградов С. Ю., Торшилова И. Ю. Морфофункциональные аспекты биоаминового обеспечения щитовидной железы. — Иваново, 1991.
3. Гаркави Л. Х., Какина Е. Б., Шейко Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 1. — С. 45—48.
4. Дмитриева Н. И., Лопатина Н. Г. // Там же. — 1991. — № 6. — С. 59—61.
5. Дмитриева Н. И., Идрисова Д. А., Вайдо А. И. и др. // Там же. — 1994. — № 1. — С. 50—52.
6. Красноперов Р. А., Глумова В. А., Трусов В. В. и др. // Там же. — 1992. — № 3. — С. 38—41.
7. Обухова Л. А., Селятицкая В. Г. // Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма: Материалы 2-го международного симпозиума. — Чолпон-Ата, 1995. — Ч. 2. — С. 129—130.
8. Павлов А. В., Александров Ю. К., Доборджгендизе Т. Р., Миро Т. Л. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 1. — С. 34—36.
9. Судаков К. В. // Бюл. exper. биол. — 1997. — № 2. — С. 124—130.
10. Ткачев А. В., Беруль И. В. // Нейроэндокринные корреляции. — Владивосток, 1978. — С. 52—64.
11. Туракулов Я. Х., Таиходжаева Т. П., Буриханов Р. Б. и др. // Пробл. эндокринол. — 1986. — № 5. — С. 72—76.
12. Туракулов Я. Х., Буриханов Р. Б., Патхитдинов П. П., Мыслицкая А. И. // Там же. — 1993. — № 5. — С. 47—48.
13. Фурдуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. — Кишинев, 1986.
14. Bozhko A. P., Gorodetskaya I. V. // Neurosci. Behav. Physiol. — 1995. — Vol. 25, N 4. — P. 311—318.
15. Tamir H., Hsiung S.-C., Liu K.-R. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 4475—4486.
16. Zoeller R. T., Kabeer N., Albers H. E. // Ibid. — 1990. — Vol. 127, N 6. — P. 2955—2962.

Поступила 22.12.97