



## ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТИМУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Юлдашева М.Т., Хамидчанова Ш.Х., Ибрагимова З. Ж.

Ферганский медицинский институт общественного здоровья

### ✓ Резюме

*В статье описаны морфологические и морфометрические изменения тимуса при экспериментальном гипотиреозе, развивающийся в препубертатном периоде, которое приводит к гипоплазии тимуса, в зависимости от длительности гипотиреоидного состояния, а также угнетение деятельности щитовидной железы что влечет за собой нарушение процессов Т-лимфоцитопоэза в организме.*

*Ключевые слова: изучение морфологических и морфометрических изменений тимуса, экспериментальный гипотиреоз в препубертатном периоде онтогенеза.*

## ONTOGENEZNING PREPUBERTAL DAVRINING EKSPERIMENTAL HIPOTIROIDIZMIDA TIMUSNING MORFOLOGIK VA MORFOMETRIK O'ZGARISHLARINI O'RGANISH

Yuldasheva M. T., Hamidchanova Sh. X., Ibragimova Z. J.

Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti

### ✓ Rezume

*Maqolada hipotiroid holatining davomiyligiga, shuningdek, qalqonsimon bezning inhibisyoniga qarab, timusning hipoplazisiga olib keladigan oldingi davrda rivojlanayotgan eksperimental hipotiroidizmida timusning morfologik va morfometrik o'zgarishlari tasvirlangan bu tanadagi t-limfotsitopoez jarayonlarining buzilishiga olib keladi.*

*Kalit so'zlar: timusdagi morfologik va morfometrik o'zgarishlarni o'rganish, ontogenezning prepubertal davrida eksperimental hipotiroidizm.*

## STUDY OF MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC CHANGES OF THE THYMUS IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM IN THE PREPUBESCENT PERIOD OF ONTOGENESIS

Yuldasheva M.T., Khamidchanova Sh.Kh., Ibragimova Z. Zh.

Ferghana Medical Institute of Public Health

### ✓ Resume

*The article describes morphological and morphometric changes in the thymus in experimental hypothyroidism, developing in the prepubescent period, which leads to hypoplasia of the thymus, depending on the duration of the hypothyroid state, as well as inhibition of thyroid activity, which entails a violation of the processes of T-lymphocytopoiesis in the body.*

*Keywords: study of morphological and morphometric changes in the thymus, experimental hypothyroidism in the prepubertal period of ontogenesis.*

### Актуальность

**В** научном литературе довольно достаточно освещены вопросы о тесной взаимосвязи и интеграции в функциональной и координационной деятельности между органами иммунной и эндокринной систем организма [1]. В этом аспекте взаимосвязь щитовидной

железы с иммунной системой занимает из основных мест так как при заболеваниях щитовидной железы наблюдаются различные нарушения в иммунной системе. Установлено, например, у больных с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с гипотиреозом вызывает вторичной степени, связанный с уменьшением тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) в крови что обуславливает снижения лимфоцитов. Несмотря на то, что тимус является центральным органом иммунопоэза его структурно функциональное состояние при гипотиреозе практически не изучено. Литературные сведения по этому вопросу отрывочные. В них освещены лишь нарушения секреторные функции тимуса у крыс после удаления щитовидной железы [2]. Нами ранее были указаны некоторые морфологические структурные изменения и функциональные особенности тимуса при экспериментальном гипотиреозе у крыс [3, 4]. В нашем регионе гипотиреоз различной этиологии часто встречается, особенно у детей и подростков и вызывает различные сдвиги иммунного статуса организма. Это обстоятельство побудило у нас интерес к более подробному изучению некоторых морфологических и морфометрических изменений структуры тимуса при различных степенях гипотиреоза и связанных с ними иммунных нарушений в организме.

**Ключевые слова:** тимус, щитовидная железа, гипотиреоз, иммунная система, лимфоциты, морфометрия.

**Цель работы.** Выявление морфологических особенности тимуса у крыс при экспериментальном гипотиреозе, вызванном в препубертатном периоде.

#### ***Распределение животных при воспроизведении экспериментальных гипо- и гипертироидных состояний***

<i>Группы животных</i>		<i>Количество животных</i>	
		<i>абс</i>	<i>%</i>
<i>I</i>	<i>Контроль для препубертатного периода</i>	<i>17</i>	<i>10</i>
<i>II</i>	<i>Контроль для половозрелых животных</i>	<i>15</i>	<i>10</i>
<i>III</i>	<i>Кратковременный гипотиреоз в препубертатном периоде</i>	<i>17</i>	<i>6</i>
<i>IV</i>	<i>Длительный гипотиреоз в препубертатном периоде</i>	<i>15</i>	<i>8</i>
<i>V</i>	<i>Кратковременный гипертиреоз в препубертатном периоде</i>	<i>16</i>	<i>10</i>
<i>VI</i>	<i>Длительный гипертиреоз в препубертатном периоде</i>	<i>16</i>	<i>10</i>
<i>VII</i>	<i>Гипотиреоз у половозрелых животных</i>	<i>17</i>	<i>10</i>
<i>VIII</i>	<i>Гипертиреоз у половозрелых животных</i>	<i>15</i>	<i>10</i>
<i>Итого</i>		<i>128</i>	<i>74</i>

#### **Материал и методы**

Опыты были проведены на крысах- самцах массой тела 70-80 г. что соответствовало препубертатному или подростковому периоду развития. Крысята были разделены на три группы. Две группы опытных животных получали вместе с пищей мерказолил в дозе 0,1 мг на 100г массы тела в течение 14 суток, далее получали в течение месяца поддерживающую дозу мерказолила по 0,25 мг на 100 г массы тела. В дальнейшем опытные группы животных были подразделены на две подгруппы. Первая подгруппа продолжала получать мерказолил в той же дозе до половой зрелости (длительный гипотиреоз). Другой подгруппе животных на 40 суток опытов прекращали давать мерказолил (кратковременный гипотиреоз). Эта подгруппа служила для исследования естественного обратного развития гипотиреоза в ювенильном периоде. Животные с аналогичной массой тела, получившие вместо мерказолила стерильный физиологический раствор на протяжении всего эксперимента, служили контролем. По окончании экспериментов на 90 суток как контрольные, так и опытные животные забивались путем декапитации под легким эфирным наркозом. Определяли массу тимуса и ее отношения к

массе тела. Морфологические исследования проводились на срезах толщиной 7-10 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Кроме того, на срезах тимуса морфометрическим методом определяли среднюю площадь долек, их корковых и мозговых зон, подсчитывали число митотически делящихся и деструктивных тимоцитов. Все цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ, достоверными считались различия, удовлетворяющие  $P < 0,05$ . Для электронно-микроскопических исследований кусочки тимуса фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида и до фиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации кусочки заливали в аралдит. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме LKB-V, после двойного окрашивания уранилацетатом и цитратом свинца просматривали под электронным микроскопом JEM-100 SX.

### Результат и обсуждение

Выявлено, что морфологические изменения тимуса при экспериментальном гипотиреозе находятся в прямой зависимости от длительности подавления функции щитовидной железы. Развитие гипотериоза у опытных животных было доказано исследованием содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Наибольшее снижение уровня тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) (более чем в 3 раза) отмечено у крыс с длительным гипотиреозом, а при кратковременном гипотиреозе наблюдалось относительно умеренное (в 1,6 раза) снижение содержания тиреоидных гормонов по сравнению с контролем. Масса, а также индекс массы тимуса в обеих группах опытных животных достоверно снижались по сравнению с контролем. При этом наибольшее уменьшение массы тимуса отмечено в группе крысят с длительным гипотиреозом. Результаты морфометрических исследований площади различных зон тимуса приведены в таблице 1.

**Таблица 1.**

Средние площади долек, площади корковых и мозговых зон тимуса при экспериментальном гипотиреозе ( $M \pm m$ ,  $\times 10^5$  мкм<sup>2</sup>)

Группа животных	Площадь				
	Общая площадь дольки	Корковая зона		Мозговая зона	
		Абс.	Он т.	Абс.	Он т.
Контрольная (n=22)	21,5±0,6	15,9±0,2	74 %	5,6±0,1	2 %
Кратковременный гипотиреоз (n=16)	19,7±0,3*	12,4±0,3*	63 %	7,3±0,2	3 %
Длительный гипотиреоз, (n=18)	18,5±0,5*	11,1±0,2*	60 %	7,4±0,2	4 %

Видно, что гипотиреоз приводил к достоверному снижению средней площади дольки. При этом у животных с длительным гипотиреозом этот показатель уменьшался на 14 % от контроля. При раздельном исследовании площадей различных зон выявлено, что гипотиреоз способствовал существенному снижению площади корковой зоны на 22-30% от контроля. И, напротив, площадь мозговой зоны при гипотиреозе увеличивалась на 30-32% от контроля как кратковременный, так и длительный гипотиреоз приводил к уменьшению средней плотности расположения клеток в зонах дольки тимуса (табл. 2)

Средняя плотность расположения клеток в дольке тимуса при экспериментальном гипотиреозе ( $M \pm m$ ,  $\times 10^2$  клеток на  $10^5$  мкм<sup>2</sup>)

Группа животных	Зоны	
	Коровая зона	Мозговая зона
Контрольная( n=22)	19,1+0,28	9,7+0,17
Кратковременный гипотиреоз(n=16)	17,8+0,31*	8,9+0,23*
Длительный гипотиреоз(n=18)	16,5+0,27**	8,6+0,22*

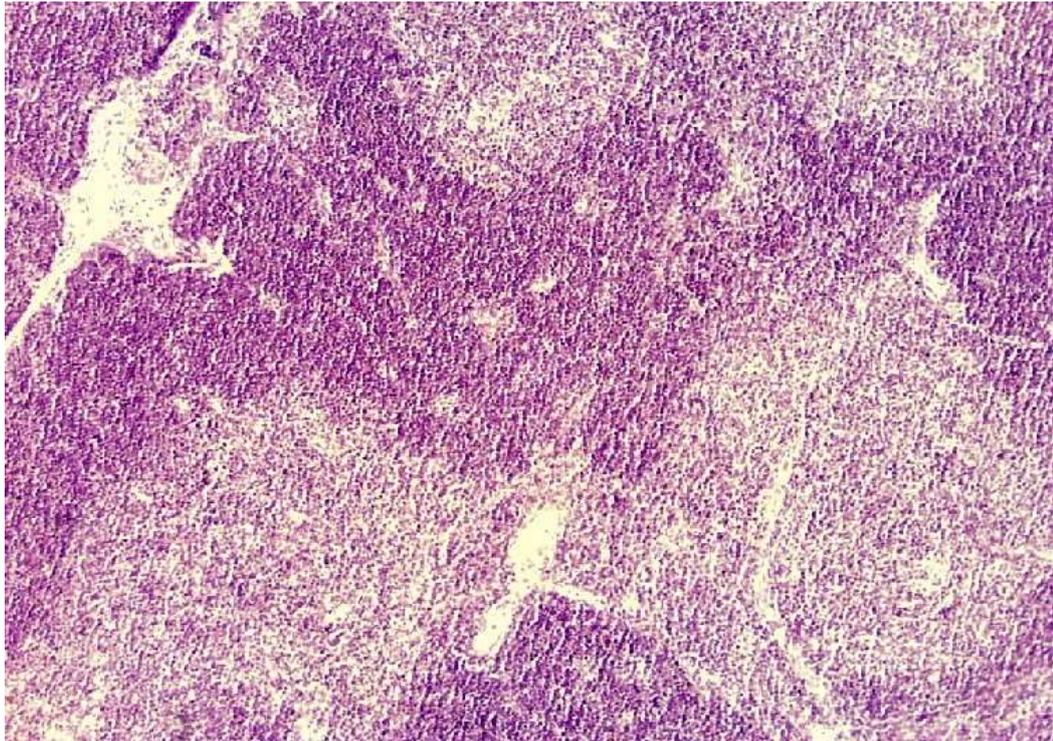
Плотность клеток в корковой зоне, в зависимости от длительности гипотиреоза, уменьшалась на 7,0- 13,7 %, а в мозговой зоне – на 8,3-11,4% от контроля. Установлено, что снижение концентрации гормонов щитовидной железы отрицательно влияет на пролиферативную активность тимоцитов, одновременно увеличивая степень деструкции клеток тимуса (табл.3)

**Таблица 3**

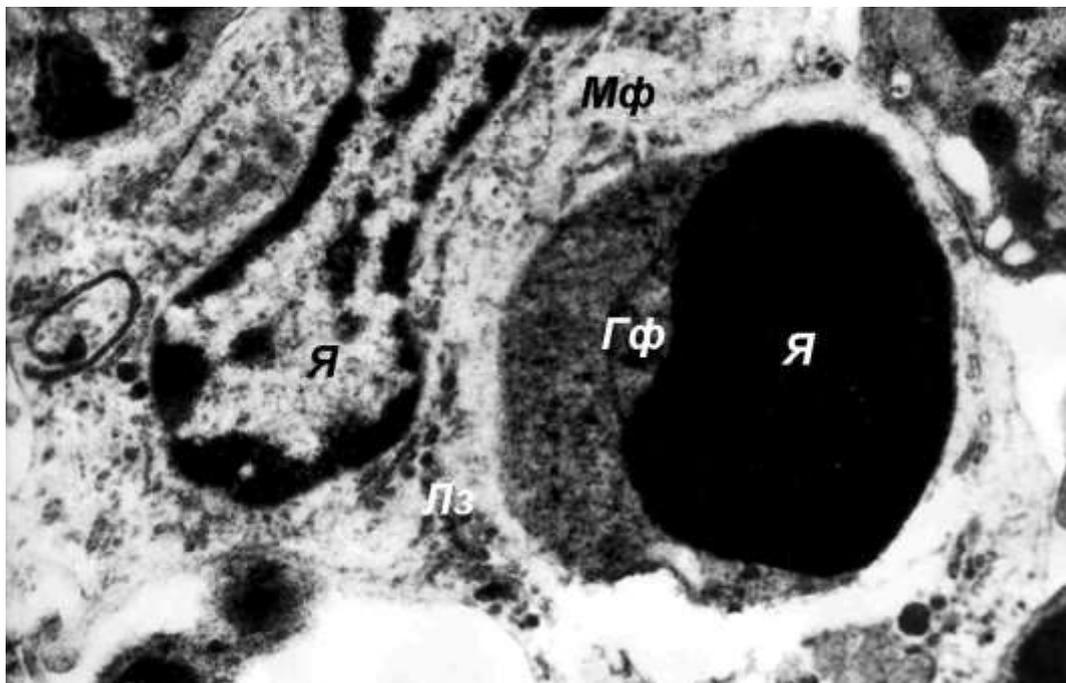
Количество митотически делящихся и деструктивных клеток тимуса при экспериментальном гипотиреозе ( $M \pm m$  на  $10^3$  клеток)

Группа животных	Клетки			
	Митотические		Деструктивные	
	Коровая зона	Мозговая зона	Коровая зона	Мозговая зона
Контрольная( n=22)	52,8+1,5	10,2+1,3	16,5+1,2	4,8+0,3
Кратковременный гипотиреоз,(n=16)	43,4+1,3*	8,6+0,9	27,8+1,4*	8,7+0,5*
Длительный гипотиреоз, (n=18)	21,7+1,1*	5,4+1,2*	48,3+1,6*	10,5+0,9*

Как видно из таблицы, наибольшее уменьшение митотической активности клеток тимуса наблюдается при длительном гипотиреозе. Число митозов у этих животных в корковой и мозговой зонах соответственно составляло всего 41 и 53 % от контроля. При кратковременном гипотиреозе уменьшение числа митозов было не столь выражено и число пролиферирующих клеток при этом составляло 82-87% от контроля. Уменьшение числа митозов при гипотиреозе сопровождалось увеличением количества деструктивных клеток в зонах тимуса. Из таблицы 3 видно, что наибольшее повышение степени деструкции наблюдалось в корковой зоне, которая при кратковременном гипотиреозе в 1,77, а при длительном гипотиреозе – в 2,9 раза превышала показатели контроля. Аналогичным образом, но в несколько меньшей степени, повышалась степень деструкции и в мозговой зоне. Наиболее выраженные морфологические и субмикроскопические изменения тимуса имели место у крысят с длительным гипотиреозом. В большинстве долек корковая зона приобретала характер узкой полоски, где участки плотно расположенных тимоцитов чередовались со светлыми зонами, не содержащими клеток (рис.1).



В корковой зоне часто выявлялись крупные светлые очаги, содержащие деструктивные тимоциты. Гипотиреоз, особенно длительный, сопровождался существенными ультраструктурными изменениями тимоцитов и клеток тимического микроокружения. Часто выявлялись тимоциты с признаками лизиса цитоплазмы и пикноза ядра. Макрофаги тимуса характеризовались крупными размерами, в их цитоплазме обнаруживались фагоцитированные тимоциты на различных стадиях деструкции (рис.2)



Все это свидетельствовало о том, что в условиях дефицита гормонов щитовидной железы происходит усиление степени гибели и деструкции тимоцитов, которые интенсивно поглощаются макрофагами.

Итак, проведенные исследования показали прямую взаимосвязь постнатального роста тимуса с состоянием щитовидной железы. Нами выявлено, что чем больше продолжительность гипотиреоза, тем глубже проявляются морфологические и морфометрические изменения в тимусе. Состояние тимуса в условиях нарушения функции щитовидной железы изучено недостаточно. В работах украинских авторов показано, что удаление щитовидной железы сопровождается угнетением секреторной деятельности тимуса в плане выработки тимических гормонов [4]. Известно, что эти гормоны являются основными регуляторами процесса пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и их субпопуляций [5]. Из наших данных видно, что кратковременный гипотиреоз в меньшей, а длительный гипотиреоз – в большей степени приводят к уменьшению пролиферативной активности тимоцитов. При этом степень деструкции внутри тимуса значительно возрастает. Это, в свою очередь, способствует гипоплазии тимуса в виде уменьшения его массы и показателей различных зон долек тимуса. Развитие преждевременной инволюции тимуса можно объяснить дефицитом тиреоидных гормонов, оказывающих регулирующее влияние на синтез и секрецию тимических пептидов. Не исключено, что в патогенезе структурно-функциональных нарушений тимуса в условиях гипотиреоза важную роль играют тиреотропный и соматотропный гормоны аденогипофиза, а также тиреолиберины, вырабатываемые гипоталамусом. Отсюда следует, что для обеспечения естественного становления и функционирования тимуса необходимо наличие нормального уровня гормонов щитовидной железы. Профилактика гиподисфункции щитовидной железы в детском и подростковом периоде является одним из важных условий для нормального функционирования иммунной системы во взрослом организме.

#### Выводы

1. Гипотиреоз, развивающийся в препубертатном периоде, приводит к гипоплазии тимуса, степень которой зависит от длительности гипотиреоидного состояния.

2. Угнетение деятельности щитовидной железы снижает пролиферативные процессы и в тимусе и усиливает деструкцию тимоцитов, что влечет за собой нарушение процессов Т-лимфоцитопоэза в организме.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Болотская Л.А., Марсова Т.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреоидитом // Иммунология. -2002.-Т.23. №1 -С.175-177.
2. Тухтаев К. Р., Абдурахманов М., Тухтаев Н.К. Влияние иммуномодулина на структурно-функциональное состояние органов иммунной и эндокринной систем в условиях хронического токсического гепатита. // Экспериментальная и клиническая фармакология. -1999. -№6. -С.66-68.
3. Bobro L. I., Grinevich Yu.A., Bendiug G.D. Changes in immunogenesis organs after thyroidectomy and hormonal correction in an experiment // Arkh Patol. -2002.-V.64.-N5.-P. 45-51.
4. Rinevich Yu. A., Bendiuh N. D., Iuhrinova L. H. Endocrine function of the thymus in experimental hypothyroidism // Fiziol Zh. - 2002. V. 48.-N5.-P.34-38.
5. Bendyug G. D., Grinevich Yu. A., Khranovskaya N. N. The state of the immune system in thyroidectomized rats // Bull Exp Biol Med.-2003.-V.135.-N2.-P.154-157.

Поступила 20.05.2022