Тиреоидная модуляция активности клеток Купфера и гепатофиброза при хроническом эндотоксикозе у крыс

С.А. Калашникова, А.Н. Горячев, А.И. Щеголев

Волгоградский государственный медицинский университет,
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Введение. Ряд заболевания печени характеризуются развитием гепатофиброза и цирроза [Bataller R., Brenner D.A., 2005]. Активное участие в развитии гепатофиброза принимают звездчатые макрофагоциты – клетки Купфера, активизация которых в CD-68-позитивные клетки стимулирует трансформацию клеток Ито в миофибробласты [Шевалдин А.Г., 2010].

Спектр патологических состояний, при которых в организме длительное время присутствуют провоспалительные медиаторы, обширен и может быть объединен единым понятием - «хронический эндотоксикоз» (ЭТ) [Писарев В.Б. с соавт., 2008].

Особый интерес представляет исследование процессов фиброгенеза в печени под действием меняющейся тиреоидной регуляции, поскольку клетки печени обладают обширным представительством тиреоидных рецепторов на своей поверхности [Di Meo S. et al., 2010].

Таким образом, представляет интерес изучение выраженности морфологических изменений в ткани печени в зависимости от активированных клеток Купфера и их внутридольковой локализации при хроническом ЭТ в условиях тиреоидного дисбаланса.

Цель исследования – установить закономерности между количеством активированных макрофагов печени и степенью разрастания соединительной ткани на протяжении печеночной дольки при хроническом ЭТ в условиях тиреоидного дисбаланса.

Методика исследования. Работа была выполнена на 96 нелинейных белых крысах. Эксперименты над животными осуществляли на основе базисных нормативных документов МЗ РФ и рекомендаций ВОЗ [Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., 2010].

При моделировании хронического ЭТ была использована классическая модель с преимущественным поражением печени основанная на комбинированном введении малых доз бактериального ЛПС и тетрахлорметана [Писарев В.Б. с соавт., 2008]. Гипер- и гипотиреоз воспроизводили введением L-тироксина и тиамазола, соответственно [Калашникова С.А. с соавт., 2009]. Выведение животных осуществляли на 30,60, 90 сут передозировкой нембутала.

С образцов печени были получены гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, по ван Гизон. Для выявления активированных клеток Купфера использовали моноклональные антитела к антигену CD-68.

Для количественной оценки морфологических изменений использовали программный пакет PhotoM 1.21. Исследовали объемные доли (ОД) соединительной ткани (СД) и ОД иммунопозитивных клеток к CD-68 в перипортальных, интермедиарных и центролобулярных областях печеночной дольки. Корреляционный анализ проводился методом простых парных корреляций с расчетом коэффициента линейной корреляции Пирсона r.

Результаты исследования. Во всех моделях ЭТ в перипортальной области ОД СД и ОД CD-68-позитивных клеток достоверно отличались от группы интактных животных. В группе животных с хроническим ЭТ на фоне гипертиреоза ОД CD-68-позитивных клеток была достоверно выше, чем в группе с классической моделью в 1,13 раза ($p<0,05$). Наименьшая выраженность ОД СД была зафиксирована в центролобулярной области. Таким образом, максимальная выраженность ОД СД и ОД CD-68-позитивных клеток, наблюдалась в перипортальных областях во всех группах животных.

Корреляционный анализ показал, что во всех случаях между ОД СД и ОД клеток, иммунопозитивных к CD-68 обнаружена положительная корреляционная связь различной силы.

При классической модели хронического ЭТ и при хроническом ЭТ на фоне гипертиреоза в перипортальной области наблюдались сильные корреляционные связи. Сильная корреляция определена для классической модели, начиная с 60 сут эксперимента ($r=0,80$), а для модели хронического ЭТ на фоне гипертиреоза - с 30 сут ($r=0,84$). Для центролобулярной области сильная зависимость определена только в модели хронического ЭТ на фоне гипертиреоза на 90 сут эксперимента ($r=0,81$). В остальных областях печеночной дольки зависимость между ОД СД и ОД клеток, иммунопозитивных к CD-68 была средней силы.

Таким образом, гепатофиброз при хроническом ЭТ носит строго зональный характер. Степень гепатофиброза в печеночной дольке нарастает в ряду: «интермедиарная область<центролобулярная область<перипортальная область».

Обязательным компонентом гепатофиброза является увеличение количества активированных макрофагов, стимулирующих разрастание соединительной ткани.

Тиреоидный дисбаланс оказывает модулирующее влияние на степень гепатофиброза. Выраженность данного процесса в экспериментальных моделях увеличивалась в ряду: «хронический ЭТ на фоне гипотиреоза<классическая модель хронического ЭТ<хронический ЭТ на фоне гипертиреоза».