

ВЛИЯНИЕ ИОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ

© *И. В. Городецкая*,¹ *Е. А. Гусакова*²

Витебский государственный медицинский университет, Белоруссия;
электронный адрес: ¹gorodecka-iv@mail.ru, ²elena-gusakova83@mail.ru

В экспериментах на 130 беспородных крысах-самцах массой 220—250 г показали, что стресс «свободное плавание в клетке» (СПК) уже через 1 ч влияет на гистоструктуру печени. СПК происходило в стандартной пластиковой клетке (по 5 особей), заполненной водой на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой. Через 1 ч после СПК (на стадии тревоги) возникают дистрофия гепатоцитов и повышение кровотока в дольке печени, сохраняющиеся и на стадии резистентности (через 48 ч после СПК). На стадии истощения (ежедневный 1-часовой стресс в течение 10 сут) возникают еще большая дистрофия гепатоцитов, их некроз и нарушения микроциркуляции в дольке. Введение мерказолила (внутрижелудочно 25 мг/кг, 20 сут) *per se* нарушает гистоструктуру ткани печени, а в условиях стресса усугубляет изменения микроциркуляции, дистрофию и некроз гепатоцитов. Малые дозы L-тироксина (внутрижелудочно 1.5—3.0 мкг/кг в течение 28 сут) минимизируют гистологические признаки повреждения печени на всех стадиях реакции на стресс. Следовательно, иодсодержащие тиреоидные гормоны ограничивают вызванный стрессом нарушение микроскопического строения печени.

Ключевые слова: печень, крыса, стресс, иодсодержащие тиреоидные гормоны.

Принятые сокращения: ИТГ — иодсодержащие тиреоидные гормоны, СПК — стресс «свободное плавание в клетке», Т₃ — трийодтиронин, Т₄ — тироксин, Т₃св и Т₄св — свободный тироксин и свободный Т₃ соответственно, ТТГ — тиреотропный гормон.

В настоящее время стресс рассматривается как мультиорганный, разветвленная системная реакция организма (Судаков, 1997), однако не все органы, вовлеченные в нее, одинаково реагируют на действие различных раздражителей. Печени, как наиболее полифункциональному органу, принадлежит уникальная роль в регуляции гомеостаза (Шкурупий, 1989), что определяет актуальность исследования механизмов развития и изыскания способов предупреждения поражения печени при стрессе. Вместе с тем известно, что важную роль в антистрессовой системе играют иодсодержащие тиреоидные гормоны (ИТГ). Однако их значение в изменении гистологической структуры печени при стрессе не изучено.

Цель настоящей работы — выяснить влияние ИТГ на вызванные стрессом нарушения микроскопического строения печени.

Материал и методика

Эксперименты проводили на 130 беспородных крысах-самцах массой 220—250 г. При содержании крыс и проведении экспериментов соблюдали принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Для достижения поставленной цели сравнивали гистоструктуру печени при стрессе «свободное плавание в клетке» (СПК) у крыс с экспериментально вызванным изменением тиреоидного статуса: с одной стороны, при по-

давлении тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы мерказолилом, а с другой — после введения L-тироксина в малых дозах, близких к физиологическим. СПК (Бондаренко, 1999) осуществляли в клетке (по 5 особей в каждой) в течение 1 ч. Клетка (50×30×20 см) была заполнена водой (22 °С) на высоту 15 см и закрыта сверху сеткой.

Крыс делили на 13 групп по 10 особей в каждой. Группа 1 — интактные животные, группа 2 — контрольные крысы, которым внутрижелудочно вводили 1%-ный крахмальный клейстер. Группы 3—5 — животные, получавшие 1%-ный крахмальный клейстер и подвергнутые стрессу в течение 1 ч, были взяты для исследования через 1, 48 и 1 ч после 1-часового ежедневного стресса в течение 10 сут соответственно. Группа 6 — крысы, получавшие мерказолил (ООО Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) внутрижелудочно по 25 мг/кг в 1%-ном крахмальном клейстере в течение 20 сут. Группы 7—9 — животные, получавшие мерказолил и потом подвергнутые стрессу в течение 1 ч, были взяты для исследования через 1, 48 и 1 ч после 1-часового ежедневного стресса в течение 10 сут соответственно. Группа 10 — крысы, получавшие внутрижелудочно малые дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1.5—3.0 мкг/кг в 1%-ном крахмальном клейстере в течение 28 сут). Группы 11—13 — крысы, получавшие L-тироксин и потом подвергнутые стрессу в течение 1 ч, были взяты для исследования через 1, 48 и 1 ч после 1-ча-

сового ежедневного стресса в течение 10 сут соответственно. Крыс забивали декапитацией под уретановым наркозом (0.1 г на 100 г массы тела) и исследовали печень через 1 ч после 1-часового стресса (стадия тревоги), через 48 ч после СПК в течение 1 ч (стадия устойчивости) и через 1 ч после 1-часового ежедневного стресса в течение 10 сут (стадия истощения).

Для приготовления гистологических препаратов материал фиксировали в забуференном 10%-ном растворе нейтрального формалина (рН 7.0). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике (Меркулов, 1969). Оценка морфологических признаков проводили с помощью микроскопа Leica DM 2000 с видеопроекционной системой при увеличении объектива 63×. В 5 полях зрения каждого препарата изучали дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, а также кровенаполнение синусоидных капилляров. Все параметры оценивали визуально в баллах. Дистрофические: 0 — изменения отсутствуют, 1 — легкая степень (очаговая дистрофия), 2 — умеренная степень (очагово-диффузная дистрофия), 3 — тяжелая степень (диффузная гидропическая дистрофия); некротические изменения: 0 — нет изменений, 1 — некроз единичных клеток, 2 — очаговый некроз, 3 — обширный центроглобулярный некроз (Шкалова и др., 2011); кровенаполнение синусоидных капилляров: 0 — нет изменений, 1 — слабые изменения (в 1—2 полях зрения), 2 — умеренные изменения (в 3—4 полях зрения), 3 — выраженные изменения (во всех полях зрения) (Дедова и др., 2005).

Концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) и ИТГ в крови — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), их свободных фракций ($T_{3св}$ и $T_{4св}$) — определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов ИРМА-ТТГ-СТ, РИА- T_3 -СТ и РИА- T_4 -СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), РИА FT_3 и РИА FT_4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «Статистика 6.0». Поскольку после первоначального определения типа распределения признака (Shapiro-Wilk's test) было установлено, что он отличался от нормального, при попарном сравнении использовали непараметрический метод (Mann—Whitney U test). Количественные параметры (содержание ИТГ и ТТГ в крови) представляли в виде Me (LQ, UQ), где Me — 0.5 квантиль, (LQ, UQ) — интерквартильный размах: LQ — 0.25 квантиль, или нижний квартиль, и UQ — 0.75 квантиль, или верхний квартиль. Качественные порядковые признаки (выраженность дистрофических, некротических нарушений гепатоцитов и микроциркуляторные изменения в печени) представляли в виде относительных частот — доли крыс (%), имеющих данную тяжесть изменений. Статистически достоверными считали различия при $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация T_3 в крови интактных крыс составила 1.65 (1.57, 1.69) нмоль/л, T_4 — 67.10 (62.37, 73.59) нмоль/л, $T_{3св}$ — 3.72 (3.58, 4.15) пмоль/л, $T_{4св}$ — 13.87 (13.10, 14.82) пмоль/л, ТТГ — 0.19 (0.17, 0.27) мМЕ/л. Введение 1%-ного крахмального клейстера контрольным животным не оказало влияния на сывороточные уровни ИТГ и ТТГ. На гистологических препаратах печени крыс контрольной группы наблюдали четкое балочно-радиаль-

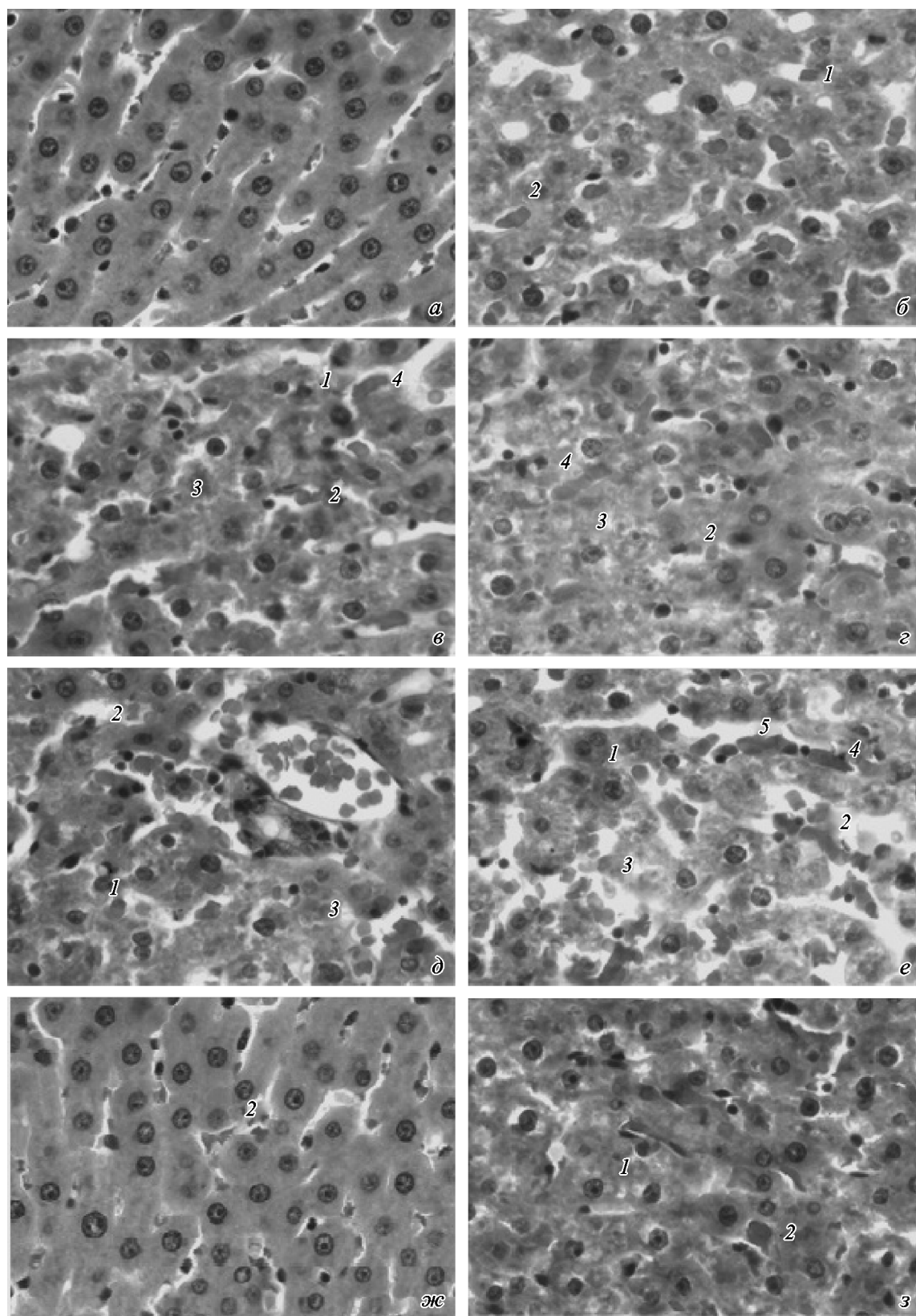
ное строение печеночных долек (см. рисунок, а). Границы клеток ясно визуализировались. Ядра гепатоцитов располагались в центре. Кровенаполнение внутريدольковых синусоидных капилляров соответствовало норме (табл. 1). Дистрофические изменения гепатоцитов и их некроз не определялись. Строма портальных трактов и паренхима печени были без признаков инфильтрации.

Через 1 ч после СПК концентрация ИТГ в крови, особенно их свободных фракций, увеличивалась: T_3 — на 26, T_4 — на 28, $T_{3св}$ — на 64, $T_{4св}$ — на 54 % (табл. 2). В ответ на возрастание сывороточного уровня ИТГ содержание ТТГ снижалось на 66 %. У 70 % крыс развивались дистрофические изменения гепатоцитов, которые проявлялись в набухании клеток и сглаживании межклеточных границ. У 60 % животных наблюдали повышение кровенаполнения синусоидных капилляров (1 балл) ($P < 0.05$). Следовательно, стадия тревоги стресс-реакции, характеризующаяся активацией тиреоидной функции и (за счет срабатывания короткой петли обратной связи в гипоталамо-типофизарно-тиреоидной системе) падением содержания ТТГ в крови, вызывает появление дистрофических изменений клеток печени и активацию внутريدолькового кровотока в ее синусоидных капиллярах.

Через 48 ч после СПК сывороточные уровни ИТГ и ТТГ возвращались к исходным величинам (табл. 2). Микростроение печени в этот период времени не отличалось от предыдущего. Следовательно, стадия устойчивости стрессовой реакции, сопровождающаяся восстановлением тиреоидного гомеостаза, характеризуется такими же изменениями гистоструктуры печени, как стадия тревоги.

Через 1 ч после 10 сут ежедневного стресса происходило снижение сывороточного уровня ИТГ по сравнению со стадией тревоги и устойчивости: T_3 — на 20, T_4 — на 24, $T_{3св}$ — на 27, $T_{4св}$ — на 35 % (табл. 2). В ответ на падение содержания ИТГ в крови концентрация ТТГ возросла на 161 %, что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных взаимоотношений в системе гипофиз—щитовидная железа. Повреждение гистоструктуры печени (см. рисунок, в) было наибольшим по сравнению с предыдущими стадиями. Дистрофические изменения гепатоцитов наблюдали у 100 % крыс (табл. 1), их тяжесть составляла 1 балл у 70 % животных и 2 балла у 30 % ($P < 0.001$). Увеличение кровенаполнения синусоидных капилляров регистрировали у 90 % крыс, оно оценивалось 1 баллом у 50 % животных и 2 баллами у 40 % ($P < 0.001$). В синусоидных капиллярах отмечали явления застоя крови и сладж-феномен. В отличие от стадий тревоги и устойчивости у 70 % крыс в гепатоцитах развивались некротические изменения, проявляющиеся в исчезновении границ между клетками и лизисе отдельных ядер. При этом у 60 % животных наблюдали некроз единичных клеток (1 балл), а у 10 % — очаговый некроз в пределах дольки (2 балла) ($P < 0.01$). Была видна и слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация (в основном лимфоцитами и макрофагами), которая локализовалась в области портальных трактов в строме дольки и по ходу синусоидных капилляров. Следовательно, стадия истощения стресс-реакции характеризуется угнетением тиреоидной функции и развитием микроциркуляторных нарушений в печени, дистрофических изменений гепатоцитов, а также появлением их некроза.

Введение мерказолила (анти тиреоидного препарата) уменьшало сывороточный уровень ИТГ: T_3 — на 22, T_4 — на 18, $T_{3св}$ — на 31, $T_{4св}$ — на 27 %. При этом концентрация ТТГ, напротив, возросла на 89 % (табл. 2),



Микроскопическое строение печени крыс на разных стадиях стресс-реакции без и после введения мерказолила или L-тироксина. *а* — контроль, *б* — стадия тревоги (1 ч после стресса), *в* — стадия истощения (ежесуточный 1-часовой стресс в течение 10 сут), *г* — введение мерказолила, *д* — стадия тревоги после введения мерказолила, *е* — стадия истощения после введения мерказолила, *ж*, *з* — стадия тревоги и стадия истощения соответственно на фоне L-тироксина. 1 — Дистрофические изменения гепатоцитов, 2 — повышение кровенаполнения в синусоидных капиллярах, 3 — некротические изменения гепатоцитов, 4 — застой крови, 5 — сладж-феномен.

Влияние тиреоидного статуса на вызванное стрессом повреждение гистоструктуры печени крыс

Группа животных	Дистрофические изменения, баллы				Некроз, баллы				Кровенаполнение СК, баллы			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
1. Интактные	100				100				100			
2. Контроль	100				100				100			
3. Стадия тревоги	30	60	10		100				40	60		
2—3 : ДР		$P < 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
4. Стадия устойчивости	40	60			100				40	60		
2—4 : ДР		$P < 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
3—4 : ДР		$P > 0.05$				$P > 0.05$				$P > 0.05$		
5. Стадия истощения		70	30		30	60	10		10	50	40	
2—5 : ДР		$P < 0.001$				$P < 0.01$				$P < 0.001$		
3—5 : ДР		$P > 0.05$				$P < 0.01$				$P < 0.05$		
4—5 : ДР		$P < 0.05$				$P < 0.01$				$P < 0.05$		
6. Мерказолил	80	20			20	80			40	60		
2—6		$P > 0.05$				$P < 0.01$				$P < 0.05$		
7. Мерказолил + стадия тревоги		50	50		40	60			10	50	40	
6—7 : ДР		$P < 0.001$				$P > 0.05$				$P < 0.01$		
2—7 : ДР		$P < 0.001$				$P < 0.05$				$P < 0.001$		
3—7 : ДР		$P > 0.05$				$P < 0.05$				$P < 0.05$		
8. Мерказолил + стадия устойчивости		70	30		40	50	10		10	50	40	
6—8 : ДР		$P < 0.01$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
2—8 : ДР		$P < 0.001$				$P < 0.05$				$P < 0.001$		
4—8 : ДР		$P < 0.05$				$P < 0.05$				$P < 0.05$		
9. Мерказолил + стадия истощения		20	50	30		50	50			20	50	30
6—9 : ДР		$P < 0.001$				$P < 0.05$				$P < 0.01$		
2—9 : ДР		$P < 0.001$				$P < 0.001$				$P < 0.001$		
5—9 : ДР		$P < 0.05$				$P < 0.05$				$P < 0.05$		
10. Тироксин	100				100				100			
2—10 : ДР		$P > 0.05$				$P > 0.05$				$P > 0.05$		
11. Тироксин + стадия тревоги	90	10			100				40	60		
10—11 : ДР		$P > 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
2—11 : ДР		$P > 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
3—11 : ДР		$P < 0.05$				$P > 0.05$				$P > 0.05$		
12. Тироксин + стадия устойчивости	100				100				100			
10—12 : ДР		$P > 0.05$				$P > 0.05$				$P > 0.05$		
2—12 : ДР		$P > 0.05$				$P > 0.05$				$P > 0.05$		
4—12 : ДР		$P < 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
13. Тироксин + стадия истощения	40	60			90	10			40	60		
10—13 : ДР		$P < 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
2—13 : ДР		$P < 0.05$				$P > 0.05$				$P < 0.05$		
5—13 : ДР		$P < 0.05$				$P < 0.05$				$P < 0.05$		

Примечание. Для всех групп $n = 10$; ДР — достоверность различий, СК — синусоидные капилляры.

что свидетельствует о развитии у экспериментальных животных гипотиреоидного состояния. У крыс этой группы отмечали нарушение микроструктуры печени (см. рисунок, з). У 80 % животных, получавших тиреостатик, выявлялись некротические изменения гепатоцитов (табл. 1) в виде разрушения цитолеммы и кариолизиса, охватывающие единичные клетки (1 балл, $P < 0.01$) и локализующиеся в периферической зоне печеночной дольки. При этом отсутствовали дистрофические изменения гепатоцитов ($P > 0.05$), что, вероятно, объясняется быстрым пере-

ходом дистрофии в некроз. У 60 % гипотиреоидных крыс регистрировали повышение кровенаполнения синусоидных капилляров (1 балл, $P < 0.05$) с явлениями застоя в них. В строме дольки по ходу капилляров наблюдали слабо выраженную инфильтрацию, преимущественно сегментоядерными нейтрофилами. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз приводит к повреждению гистологического строения печени, заключающемуся в нарушении кровотока в синусоидных капиллярах и появлении некротических изменений гепатоцитов.

Таблица 2

Влияние тиреоидного статуса на концентрацию иодсодержащих и тиреотропного гормонов в крови при стрессе

Группа животных	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	T _{3св} , пмоль/л	T _{4св} , пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
1. Интактные	1.65	67.10	3.72	13.87	0.19
2. Контроль	1.61	70.16	4.05	13.90	0.20
3. Стадия тревоги	2.03	90.04	6.64	21.38	0.07
2—3	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
4. Стадия устойчивости	1.64	68.94	3.75	13.75	0.18
2—4	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05
3—4	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
5. Стадия истощения	1.29	53.00	2.95	9.03	0.51
2—5	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
3—5	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
4—5	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
6. Мерказолил	1.26	57.87	2.81	10.10	0.37
2—6	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
7. Мерказолил + стадия тревоги	1.06	50.03	2.25	7.26	0.13
6—7	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.05	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
2—7	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
3—7	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
8. Мерказолил + стадия устойчивости	1.09	52.57	2.36	7.81	0.12
6—8	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
2—8	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
4—8	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
9. Мерказолил + стадия истощения	0.97	34.60	2.03	4.26	0.10
6—9	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
2—9	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
5—9	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
10. Тироксин	1.62	68.03	3.87	14.21	0.19
2—10	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05
11. Тироксин + стадия тревоги	1.88	81.73	5.48	17.98	0.08
10—11	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
2—11	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
3—11	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
12. Тироксин + стадия устойчивости	1.60	70.62	4.06	13.88	0.18
10—12	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05
2—12	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05
4—12	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05
13. Тироксин + стадия истощения	1.42	57.17	3.45	10.29	0.44
10—13	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
2—13	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01
5—13	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01	<i>P</i> < 0.01

Примечание. Для всех групп *n* = 7.

Через 1 ч после СПК у крыс, получавших мерказолил (группа 7), концентрация ИТГ в крови в отличие от эутиреоидных животных, подвергнутых такому же стрессу, падала: по отношению к группе 6 T₃ — на 12, T₄ — на 11, T_{3св} — на 14, T_{4св} — на 21 % (табл. 2). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось на 123 % (в 2.86 раза). Дистрофические изменения гепатоцитов (см. рисунок, *д*) регистрировались у 100 % крыс (табл. 1). Они характеризовались тяжестью в 1 балл у 50 % животных и в 2 балла у другой половины крыс (*P* < 0.001). Полнокровие синусоидных капилляров с явлениями агрегации эритроцитов отмечали у 90 % крыс, оно выражалось 1 баллом у 50 и 2 баллами у 40 % животных (*P* < 0.01). Некротические изменения ге-

патоцитов были такими же, как в группе 6 (получавшей мерказолил, *P* > 0.05). Наблюдали диффузную инфильтрацию вдоль портальных трактов и в строме дольки сегментоядерными нейтрофилами и макрофагами. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз, определяющий снижение уровня ИТГ в крови на стадии тревоги стресс-реакции за счет нарушения функционирования короткой петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе, способствует развитию больших дистрофических и некротических изменений гепатоцитов и нарушению внутريدолькового кровотока в этот период.

Через 48 ч после СПК у гипотиреоидных животных (группа 8) в отличие от эутиреоидных на аналогичной стадии стресса содержание ИТГ и ТТГ в крови не возвра-

щалось к исходным значениям, а продолжало падать: по отношению к группе 6 уровень T_3 уменьшался на 10, T_4 — на 7, $T_{3св}$ — на 11, $T_{4св}$ — на 17, ТТГ — на 130 % (в 3.18 раза) (табл. 2). Гистологическая картина печени в это время не отличалась от картины на предыдущей стадии стресса (через 1 ч после СПК). Следовательно, экспериментальный гипотиреоз, препятствующий нормализации тиреоидного гомеостаза на стадии устойчивости стресс-реакции, способствует развитию более выраженных дистрофических и некротических процессов в гепатоцитах и изменений в микроциркуляторном русле печеночной дольки, заключающихся в застое и сладжировании крови.

Через 1 ч после 10 сут ежедневного 1-часового стресса (группа 9) по сравнению с группой 6, получавшей мерказолил, уровни ИТГ в крови снижались в еще большей степени: T_3 — на 18, T_4 — на 33, $T_{3св}$ — на 19, $T_{4св}$ — на 51 % (табл. 2). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило на такой же стадии у эутиреоидных животных, а снижалось на 140 % (в 3.81 раза). На этой стадии развивались и наибольшие изменения морфологической картины печени (см. рисунок, е). По отношению к группе 6, получавшей мерказолил, в группе 9 были более существенными дистрофические изменения гепатоцитов (табл. 1), тяжесть которых оценивалась в 1 балл у 20 % животных, в 2 балла у 50 и в 3 балла у 30 % крыс ($P < 0.001$); некротические изменения гепатоцитов, зарегистрированные у 100 % животных, оценивались в 1 балл у 50 % крыс и в 2 балла у другой половины животных ($P < 0.05$); увеличение кровенаполнения синусоидных капилляров наблюдалось у всех крыс и оценивалось в 1 балл у 20 % крыс, в 2 балла у 50 и в 3 балла у 30 % животных ($P < 0.01$). Эндотелиоциты выглядели набухшими, был выражен периваскулярный отек и расширено перисинусоидальное пространство. В большинстве синусоидных капилляров наблюдали явления застоя и сладжирования, а также инфильтрацию сегментоядерными нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами в области порталных трактов и паренхимы печеночной дольки. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз, вызывающий наиболее глубокое угнетение тиреоидной функции и развитие дисбаланса в системе гипофиз—щитовидная железа на стадии истощения стресс-реакции, определяет развитие наибольших повреждений гистоструктуры печени в этот период: дистрофических и некротических изменений гепатоцитов на фоне наибольшего нарушения микроциркуляции (застоя крови и сладж-феномена), периваскулярного отека и расширения перисинусоидальных пространств.

Введение L-тироксина (группа 10) не привело к изменению уровней ИТГ и ТТГ в крови (табл. 1), что позволило охарактеризовать примененные нами дозы (1.5—3.0 мкг/кг в течение 28 сут) как малые, или близкие к физиологическим. Микростроение печени в этой группе животных не отличалось от контроля (табл. 1).

Через 1 ч после СПК у крыс, получавших L-тироксин (группа 11), содержание ИТГ в крови повышалось, как и у животных, подвергнутых стрессу без него, но в меньшей степени: по сравнению с группой 10 T_3 увеличилось на 16, T_4 — на 19, $T_{3св}$ — на 42, $T_{4св}$ — на 27 % (табл. 2). Концентрация ТТГ в сыворотке крови падала, но тоже менее существенно — на 51 %. Микроструктура гепатоцитов (см. рисунок, ж) в это время была такой же, как в группе 10, получавшей L-тироксин (табл. 1). У 60 % крыс наблюдалась активация кровотока в синусоидных

капиллярах, оцененная в 1 балл ($P < 0.05$). Следовательно, введение малых доз L-тироксина, ограничивающее изменение уровня ИТГ в крови на стадии тревоги стрессовой реакции за счет более эффективного срабатывания короткой петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе, предупреждает развитие дистрофии гепатоцитов в этот период.

На стадии устойчивости у крыс, получавших L-тироксин (группа 12), содержание ИТГ и ТТГ в крови возвращалось к величинам в контроле (табл. 2). Через 48 ч, так же как и через 1 ч после СПК, структура печени была такой же, как в группе 10 ($P > 0.05$) (табл. 1). Следовательно, введение L-тироксина в малых дозах, определяющее нормализацию тиреоидного гомеостаза на стадии резистентности стресс-реакции, устраняет изменение гистоструктуры печени в этот период времени.

Через 1 ч после СПК в течение 10 сут у крыс, получавших L-тироксин (группа 13), сывороточная концентрация ИТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без L-тироксина: по сравнению с группой 10 содержание T_3 в крови уменьшалось на 13, T_4 — на 16, $T_{3св}$ — на 22, T_4 — на 28 % (табл. 2). Сывороточная концентрация ТТГ возрастала, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксина, но так же менее значительно — на 116 %. На этом этапе эксперимента по сравнению с группой 10 незначительно увеличивались дистрофия гепатоцитов у 60 % крыс (1 балл, $P < 0.05$), кровенаполнение синусоидных капилляров — тоже у 60 % животных (1 балл, $P < 0.05$) (табл. 1; см. рисунок, з). Но в отличие от крыс, не получавших L-тироксина, на такой же стадии стресса некротические изменения гепатоцитов не выявлялись, отсутствовали застой крови и сладж-феномен. Следовательно, введение малых доз L-тироксина, лимитирующее падение уровня ИТГ в крови на стадии истощения стресс-реакции на фоне меньшего напряжения регуляторных взаимодействий в системе гипофиз—щитовидная железа, уменьшает повреждение печени — ограничивает дистрофические изменения и микроциркуляцию, предупреждает некроз гепатоцитов.

Таким образом, СПК вызывает изменение гистоструктуры печени, выраженность которого зависит от стадии реакции на стресс. Стадия тревоги сопровождается появлением, с одной стороны, патологических изменений (развитием дистрофии гепатоцитов), а с другой — адаптивных (повышением кровотока в синусоидных капиллярах). Эти изменения сохраняются и на стадии резистентности. Стадия истощения характеризуется наибольшим повреждением печени — появлением микроциркуляторных нарушений и дистрофии гепатоцитов, развитием некроза в них.

Повреждение печени при стрессе отмечали и другие авторы, описавшие деструкцию и некроз гепатоцитов при гипертермии (42 °C в течение 30 мин) (Антонова, 2008), пространственную реорганизацию гепатоцитов после длительного воздействия экстремальных факторов Антарктиды в течение 7—45 сут (Шмерлинг и др., 2008), изменение структуры и кровенаполнения синусоидных капилляров при 6-часовой иммобилизации (Удвал и др., 2004), а также воспалительную инфильтрацию паренхимы печени при эмоциональном стрессе в течение 3 ч (Sánchez et al., 2007).

Нарушение гистоструктуры печени описано и при гипотиреозе. Наблюдала потерю балочной структуры печеночной дольки и белковую дистрофию паренхимы (Чуйкова и др., 2011), дистрофическое и некротическое пора-

жение гепатоцитов и изменение внутридолькового кровотока (Макарова и др., 2011), расширение внутридольковых гемокапилляров, застой крови и периваскулярный отек (Мамцев и др., 2007), повреждение внутриклеточных органелл (митохондрий и лизосом) (Ибрагимов и др., 2012).

Нами тоже обнаружено, что экспериментальный гипотиреоз приводит к изменению гистологического строения печени и определяет наибольшее нарушение микроstructures печени при СПК. На стадиях тревоги и резистентности стресс-реакции провоцируется большая дистрофия гепатоцитов и микроциркуляторные нарушения в дольке, возникает некроз гепатоцитов, а на стадии истощения усугубляются все перечисленные нарушения.

Наши результаты позволяют заключить, что большому повреждению печени при стрессе у гипотиреоидных животных способствуют расширение перисинусоидальных пространств, которое может быть следствием циркуляторной недостаточности и повышенной проницаемости стенок сосудов и приводит к нарушению обмена веществ и возникновению дистрофических и некротических изменений гепатоцитов, а также микроциркуляторные нарушения в печени — застой и сладжирование крови.

С другой стороны, в нашей работе показано, что L-тироксин в малых дозах *per se* не влияет на гистоструктуру печени и устраняет вызываемые СПК дистрофические повреждения гепатоцитов и микроциркуляторные нарушения в печени на стадиях тревоги и резистентности, а на стадии истощения минимизирует их и предупреждает некроз гепатоцитов.

Возможными механизмами нормализации строения печени с помощью йодсодержащих тиреоидных гормонов при стрессе могут быть следующие. 1. Повышение активности антиоксидантных ферментов (Городецкая, Божко, 2000) и неферментативных антиоксидантов (Попов и др., 2008), защищающих клетки от повреждения свободными радикалами (Владимиров, Арчаков, 1972), образующимися в повышенном количестве при стрессе (Zaidi et al., 2005). 2. Нормализация баланса в системе протеиназ и их ингибиторов, нарушение которого (Сувернев, 2007) участвует в развитии повреждения печеночной ткани при стрессе (Tanner et al., 1981); и связано со снижением активности эндогенных ингибиторов протеолитических ферментов (Шуст, Висмонт, 2007) и нарушением стабильности лизосомных мембран (Северина, 2009). 3. Стимуляция белков теплового шока (Малышев и др., 2000), которые активируют гены, связанные с ростом, развитием и дифференцировкой клеток и способствуют регенерации печени (Su et al., 2006). 4. Повышение энергетического потенциала клеток (Wrutniak-Cabello et al., 2001; Videla et al., 2012), сниженного при стрессе вследствие повреждения энергетического аппарата гепатоцитов (Мичурина и др., 2011) и уменьшения источников энергии и пластических резервов (Шмерлинг и др., 2008), а также снижения синтеза АТФ (Bravo et al., 2001) в печени. 5. Повышение кислородного обеспечения тканей (Saunders et al., 1978), уменьшенного при стрессе; уменьшение связано с нарушением кровообращения в печени в результате деструкции и повреждения барьерной функции эндотелиальных клеток капилляров (Галантюк, 1979), с дистрофическими изменениями и некрозом эндотелиоцитов лимфатических капилляров и сосудов портальных трактов (которые в свою очередь обусловлены вакуолизацией цитоплазмы, снижением концентрации цитоплазматических органелл и микропиноцитозных ве-

зикул), с появлением открытых контактов между эндотелиальными клетками (Бгатова, Кокшарова, 2003). Гипоксия приводит к повышению уровня НАД(Ф)Н, увеличению продукции лактата и снижению потребления кислорода клетками (Cunningham, Bailey, 2001). 6. Нормализация метаболического профиля крови (Городецкая, 2004) и обмена веществ (Pucci et al., 2000), которые нарушаются при стрессе вследствие повреждения белоксинтезирующего аппарата, нарушения углеводного и липидного обмена в печени (Мичурина и др., 2011).

Все перечисленные выше эффекты ИТГ связаны с их влиянием на генетический аппарат клеток, которое приводит к синтезу специфических клеточных белков (Lin et al., 2013). Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что йодсодержащие тиреоидные гормоны ограничивают нарушение микроscopического строения печени при стрессе и могут служить экспериментальным обоснованием возможности применения их в малых дозах для ограничения поражения, вызванного стрессом.

Список литературы

- Антонова Е. И. 2008. Стромально-паренхимные и ультрамикроскопические проявления первичной компенсаторно-приспособительной реакции печени млекопитающих после гипертермии. Фундаментальные исследования. 1 : 138—140. (Antonova E. I. 2008. The stromal-parenchymal and ultramicroscopic manifestations of the primary compensatory-adaptive reaction of mammalian liver after the hyperthermia. Fundamental Res. 1 : 138—140.)
- Бгатова Н. П., Кокшарова В. П. 2003. Коррекция структурно-функциональной организации печени в условиях термического ожога кожи. Механизмы функционирования висцеральных систем. СПб.: РАН. 33—34. (Bgatova N. P., Koksharova V. P. 2003. The correction of structural-functional organization of the liver under the thermal skin burn. Mechanisms of functioning of the visceral systems. St. Petersburg: RAS. 33—34.)
- Бондаренко С. Н., Бондаренко Н. А., Манухина Е. Б. 1999. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс. Бюл. эксп. биол. мед. 128 (8) : 157—160. (Bondarenko S. N., Bondarenko N. A., Manukhina E. B. 1999. Influence of different methods of stressing and adaptation on the behavioral and somatic indicators in rats. Bull. Exp. Biol. Med. 128 (8) : 157—160.)
- Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. 1972. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 252 с. (Vladimirov Yu. A., Archakov A. I. 1972. Lipid peroxidation in biological membranes. M.: Nauka. 252 p.)
- Галантюк С. И. 1979. Морфогистохимические проявления реакции печени на однократное воздействие постоянным магнитным полем разной напряженности. В кн.: Применение магнитных полей в клинической медицине и эксперименте. Куйбышев. 159—161. (Galantyuk S. I. 1979. Morphohistochemical manifestation of reaction liver on a single impact of the constant magnetic field of the different intensity. In: Application of the magnetic fields in the clinical and experimental medicine. Kuibyshev. 159—161.)
- Городецкая И. В. 2004. Повышение малыми дозами тиреоидных гормонов устойчивости организма к стрессовым воздействиям различной интенсивности и сложности. Вестник ВГМУ. 3 (2) : 13—18. (Gorodetskaya I. V. 2004. Increase by small doses of the thyroid hormones of the organism resistance to the stressful influences of different intensity and complexity. Vestnik VGMU. 3 (2) : 13—18.)
- Городецкая И. В., Божко А. П. 2000. Значение малых доз экзогенных тиреоидных гормонов в сохранении свободнорадикального гомеостаза миокарда и тиреоидного статуса в условиях антагонистических стрессов. Здравоохранение. 1 : 13—15.

- (Gorodetskaya I. V., Bozhko A. P. 2000. The value of small doses of exogenous thyroid hormone in free infarction homeostasis maintaining of myocardium and thyroid status in the conditions of antagonistic stress. Health Care. (1): 13—15.)
- Дедова Л. Н., Швед И. А., Денисов Л. А., Никифорова Л. А. 2005. Морфологическая характеристика экспериментального периодонтита. Стоматол. журн. 3 : 12—18. (Dedova L. N., Shved I. A., Denisov L. A., Nikiforenkov L. A. 2005. Morphological characteristic of the experimental periodontitis. Stomatol. J. 3 : 12—18.)
- Ибрагимов В. Р., Козлов В. Н., Касьянова Ю. В., Тимербулатова Г. Р. 2012. Влияние тиреостатических препаратов на гистоструктуру печени в эксперименте. Праці ТДАТУ. 12 (2) : 141—146. (Ibragimov V. R., Kozlov V. N., Kasyanov V., Timerbulatova G. R. 2012. Effect of thyreostatics drags on the histological structure of the liver in the experiment. Pratsi TDAU. 12 (2) : 141—146.)
- Макарова Н. Г., Васильева Л. С., Выборова И. С., Гармаева Д. В. 2011. Структура печени при коррекции экспериментального гипотиреоза даларгином. Сиб. мед. журн. 103 (4) : 81—84. (Makarova N. G., Vasilyeva L. S., Vyborova I. S., Garmayeva D. V. 2011. Structure of the liver during correction of the experimental hypothyroidism by the dalargin. Sib. Med. J. 103 (4) : 81—84.)
- Мальшиев И. Ю., Божко А. П., Городецкая И. В., Бахтина Л. Ю. 2000. Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде. Бюл. эксперим. биол. мед. 130 (12) : 617—619. (Malyshev I. Yu., Bozhko A. P., Gorodetskaya I. V., Bakhtina L. Yu. 2000. The value of the thyroid hormones in the stress-induced synthesis of the heat shock proteins in the myocardium. Bull. Exp. Biol. Med. 130 (12) : 617—619.)
- Мамцев А. Н., Байматов В. Н., Каюмов Ф. А., Козлов В. Н., Габитова З. С. 2007. Нарушение периферического кровообращения при экспериментальной тиреоидной патологии. Достижения науки и техники АПК. 12 : 39—41. (Mamtsev A. N., Baymatov V. N., Kayumov F. A., Kozlov V. N., Gabitova Z. S. 2007. The peripheral circulatory disturbance of the circulation in the experimental thyroid pathology. Advances in Sci. Technol. APC. 12 : 39—41.)
- Меркулов Г. А. 1969. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина. 424 с. (Merkulov G. A. 1969. The course of the pathohistological techniques. L.: Medicine. 424 p.)
- Мичурин С. В., Карелина С. В., Ищенко И. Ю., Вакулин Г. М. 2011. Печень и регионарные лимфатические узлы крыс после воздействия высокой температуры. Бюл. Сиб. РАН. 31 (2) : 121—126. (Michurina S. V., Karelina S. V., Ishchenko I. Yu., Vakulin G. M. 2011. The liver and the regional lymph nodes of rats after influence of high temperature. Bull. Sib. RAMS. 31 (2) : 121—126.)
- Попов С. С., Пашков А. Н., Золоедов В. И. 2008. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при тиреотоксикозе. Биомед. химия. 54 (1) : 114—121. (Popov S. S., Pashkov A. N., Zoloedov V. I. 2008. Effect of melatonin on the free radical homeostasis in rat tissues with thyrotoxicosis. Biomed. Chemistry. 54 (1) : 114—121.)
- Северина Т. Г. 2009. Показатели проницаемости лизосомных мембран печени устойчивых и неустойчивых к холоду крыс при гипо- и нормотермии. Мед. журн. 28 (2) : 115—119. (Severina T. G. 2009. Indicators of the permeability of the liver lysosomal membrane at stable and unstable to the cold rats with hypo- and normothermia. Med. J. 28 (2) : 115—119.)
- Сувернев А. В. 2007. Основы безопасности пиковой гипертермии. Новосибирск: Гео. 125 с. (Suvernev A. V. 2007. Bases of safety of the peak hyperthermia. Novosibirsk: Geo. 125 p.)
- Судаков К. В. 1997. Новые акценты классической концепции стресса. Бюл. эксперим. биол. мед. 123 (2) : 124—130. (Sudakov K. V. 1997. New accents of the classical concept of the stress. Bull. Exp. Biol. Med. 123 (2) : 124—130.)
- Удвал Х., Васильева Л. С., Выборова И. С., 2004. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана. Сиб. мед. журн. 48 (7) : 22—23. (Udval X., Vasilyeva L. S., Vyborova I. S. 2004. Structure of the liver under stress and the introduction of arabinogalactan. Siberian Med. J. 48 (7) : 22—23.)
- Чуйкова В. И., Юрченко Т. Н., Шарлай Т. М., Строна В. И., Жуликова Е. П., Марченко Л. Н., Говоруха Т. П., Репин Н. В., Ковалев А. С., Кондаков И. И. 2011. Реакция паренхимы печени на подкожное введение фрагментов тканей щитовидной железы и плаценты при экспериментальном гипотиреозе. Проблемы криобиол. 21 (1) : 85—95. (Chuikova V. I., Yurchenko T. N., Sharlay T. M., Strona V. I., Zhulikova E. P., Marchenko L. N., Govorucha T. P., Repin N. V., Kovalev A. S., Kondakov I. I. 2011. The reaction of the liver parenchyma to subcutaneous of the thyroid and placenta tissue fragments under the experimental hypothyroidism. Problems Cryobiol. 21 (1) : 85—95.)
- Шкалова Л. В., Загайнов В. Е., Васенин С. А., Минина М. Г., Ильинский И. М., Цирульникова О. М. 2011. Патоморфологические критерии оценки состояния печени у потенциальных доноров со смертью мозга. Оригинальные исследования. 4 : 7—13. (Shkalova L. V., Zagaynov V. E., Vasenin S. A., Minina M. G., Ilinskiy I. M., Tsurulnikova O. M. 2011. Pathomorphological criteria to evaluate of the liver from potential donors with brain death. Original Res. 4 : 7—13.)
- Шкурин В. А. 1989. Ультраструктура клеток печени при стрессе. Новосибирск: Наука. 140 с. (Shkurin V. A. 1989. Ultrastructure of the liver cells under stress. Novosibirsk: Nauka. 140.)
- Шмерлинг М. Д., Белкин В. Ш., Филюшина Е. Е., Астахов О. Б., Бузueva И. И., Веряскин В. В. 2008. Морфометрическая характеристика гепатоцитов при адаптации к экстремальным факторам Антарктиды. Морфология. 134 (6) : 46—50. (Shmerling M. D., Belkin V. Sh., Filushina E. E., Astakhov O. B., Buzueva I. I., Veryaskin V. V. 2008. Morphometric characteristics of the hepatocytes in adaptation to extreme factors Antarctica. Morphology. 134 (6) : 46—50.)
- Шуст Л. Г., Висмонт Ф. И. 2007. О роли α_1 -антитрипсина в патогенезе гипертермии. Здоровоохранение. 2 : 14—15. (Shust L. G., Vismont F. I. 2007. On the role of α_1 -antitrypsin in the pathogenesis of hyperthermia. Health Care. 2 : 14—15.)
- Bravo C., Vargas-Suárez M., Rodríguez-Enríquez S., Loza-Tavera H., Moreno-Sánchez R. J. 2001. Metabolic changes induced by cold stress in rat liver mitochondria. Bioenerg. Biomembr. 33 : 289—301.
- Cunningham C. C., Bailey S. M. 2001. Ethanol consumption and liver mitochondria function. Biol. Signals Recept. 10 : 271—282.
- Lin J. Z., Steglaff D. H., Yuan C., Su J., Arumanayagam A. S., Firouzbakht S., Cantu Pompa J. J., Reynolds F. D., Zhou X., Cvo-ro A., Webb P. 2013. Gene specific actions of thyroid hormone receptor subtypes. PLoS ONE. 8 : 52 407—52 419.
- Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. 2000. Thyroid and lipid metabolism. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 : 109—112.
- Sánchez O., Viladrich M., Ramírez I., Soley M. 2007. Liver injury after an aggressive encounter in male mice. Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 293 : 1908—1916.
- Saunders J., Hall S. E. H., Crowther A., Sonksen P. H. 1978. The effect of propranolol on thyroid hormones and oxygen consumption in thyrotoxicosis. Clin. Endocrinol. 9 : 67—72.
- Su L. J., Chang C. F., Han H. P., Ma H., Xu C. S. 2006. Analysis of changes about hsbp1, hsf1, hsf2 and hsp70's expression levels in rat's regenerating liver. Fen. Zi. Xi. Bao. Sheng. Wu. Xue. Bao. 39 : 258—264.
- Tanner A., Keyhani A., Reiner R., Holdstock G., Wright R. 1981. Proteolytic enzymes released by liver macrophages may promote hepatic injury in a rat model of hepatic damage. Gastroenterology. 80 : 647—654.
- Videla L. A., Fernández V., Cornejo P., Vargas R. 2012. Metabolic basis for thyroid hormone liver preconditioning: upregulation of AMP-activated protein kinase signaling. J. Biomed. Biotechnol. 2012 : 1—10.
- Wrutniak-Cabello C., Casas F., Cabello G. 2001. Thyroid hormone action in mitochondria. J. Mol. Endocrinol. 26 : 67—77.
- Zaidi S. M., Al-Qirim T. M., Banu N. 2005. Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver. Drugs. 6 : 157—165.

EFFECT OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON THE
HISTOSTRUCTURE OF RAT LIVER UNDER THE STRESS

I. V. Gorodetskaya, E. A. Guskova

Vitebsk State Medical University, Belorussia;
e-mail: gorodecka-iv@mail.ru

Experiments with 130 outbred male rats weighing 220—250 g have show that stress «free swimming in a cage» (FSC) affects the histological structure of the liver as early as in 1 h. FSC occurred in standard plastic cages (5 animals) filled with water to a height of 15 cm and topped with a grid. One hour after FSC (the alarm-stage) caused dystrophy of hepatocytes and increased blood flow to the liver lobules, which also continued at the resistance-stage (48 h after the FSC). At the exhaustion-stage (daily 1-hour stress for 10 days) there were even greater hepatocytes dystrophy, necrosis, and their microcirculatory disturbances in the lobules. The introduction of merkazolil (intragastrically 25 mg/kg for 20 days) *per se* altered the histostructure of the liver tissue and under stress aggravates the microcirculatory changes, dystrophy and necrosis of the hepatocytes. Small doses of L-thyroxine (intragastrically 1.5—3.0 µg/kg for 28 days) minimized the histological signes of the liver damage at all stages of the stress response. Consequently, the iodine-containing thyroid hormones limit the disturbance of the microstructure of the liver caused by stress.

Key words: liver, rat, stress, iodine-containing thyroid hormones.

—————