



Научная статья

УДК 616.36-018-092.9:615.357

DOI: 10.37482/2687-1491-Z248

## Экспериментальное исследование возможности коррекции гепатотоксического действия тиамазола даларгином

Ольга Александровна Макарова\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

Людмила Сергеевна Васильева\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3495-1560>

\*Иркутский государственный медицинский университет  
(Иркутск, Россия)

**Аннотация.** Тиамазол, используемый в лечении гипертиреоза, обладает гепатотоксическим действием, вызывая побочные эффекты разной степени тяжести, что диктует необходимость поиска путей коррекции состояния печени. **Цель работы** – выявить морфофункциональные нарушения печени, вызванные длительным приемом тиамазола, и возможность их коррекции даларгином. **Материалы и методы.** В эксперименте использованы 30 половозрелых беспородных белых крыс, которые были разделены на контрольную и две подопытные группы по 10 особей в каждой (1, 2 и 3-я соответственно). Животные подопытных групп получали перорально тиамазол в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 8 нед. Крысам 3-й группы после отмены тиамазола в течение 2 дней ежедневно осуществлялась инъекция даларгина в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно. Животные выводились из эксперимента с помощью эфирной эвтаназии, извлекалась печень, определялась ее масса, и после гистологической обработки изготавливались срезы. Для оценки состояния органа использовались гистологические, гистохимические, морфометрические методы, оценивались объемные доли и масса структурных элементов, что позволило судить прямо или косвенно об изменении не только в его строении, но и в функционировании. **Результаты.** После длительного приема тиамазола в печени регистрировалась воспалительная реакция: возрастали массы органа, соединительнотканной стромы и незрелого коллагена в ней, усиливалась некротизация паренхимы, расширялись синусоиды и нарушался внутридольковый кровоток, прекращалась утилизация гликогена и белков, активировались макрофаги. Инъекции даларгина оказывали противовоспалительное действие: снижались некротизация паренхимы и фагоцитарная активность клеток Купфера, нормализовался внутридольковый кровоток и восстанавливался объем паренхимы, активировалась утилизация гликогена и белков, уменьшался объем соединительнотканной стромы и незрелого коллагена в ней. Из этого следует, что даларгин способен эффективно ограничить воспалительную реакцию в печени.

**Ключевые слова:** токсическое повреждение печени, воспаление печени, противовоспалительное действие даларгина, гепатотоксичность тиамазола, гепатотропность даларгина, гепатопротекторы

© Макарова О.А., Васильева Л.С., 2025

**Ответственный за переписку:** Ольга Александровна Макарова, адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 3; e-mail: lga2011@yandex.ru

*Для цитирования:* Макарова, О. А. Экспериментальное исследование возможности коррекции гепатотоксического действия тиамазола даларгином / О. А. Макарова, Л. С. Васильева // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 267-277. – DOI 10.37482/2687-1491-Z248.

Original article

## Experimental Study into the Possible Correction of Thiamazole's Hepatotoxicity Using Dalargin

Olga A. Makarova\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>  
Lyudmila S. Vasilyeva\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3495-1560>

\*Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)

**Abstract.** Thiamazole, used in the treatment of hyperthyroidism, has a hepatotoxic effect, resulting in side effects of varying severity, which dictates the need to find ways of correcting the state of the liver. The **purpose** of this study was to identify morphofunctional liver damage caused by prolonged use of thiamazole and the possibility of its correction with dalargin. **Materials and methods.** The research involved 30 white mongrel rats, who were divided into the control and two experimental groups, each consisting of 10 animals (1st, 2nd and 3rd group, respectively). Animals from the experimental groups received oral thiamazole at a dose of 10 mg/kg daily for 8 weeks. Rats in the 3rd group were administered with dalargin intramuscularly at a dose of 0.1 mg/kg daily for 2 days after discontinuation of thiamazole. The rats were then euthanized with ether; the liver was extracted, its mass was determined and, after histological processing, sections were prepared. To assess the condition of the liver, histological, histochemical, and morphometric methods were applied, and the volume fractions and mass of structural elements were evaluated, which allowed us to, either directly or indirectly, assess changes in not only the structure but also the function of the liver. **Results.** After prolonged administration of thiamazole, an inflammatory reaction was observed in the liver: the mass of the liver, connective tissue stroma and immature collagen in it increased, necrotization of the parenchyma intensified, sinusoids expanded and the intralobular blood flow was disrupted, glycogen and protein utilization stopped, and liver macrophages were activated. Injections of dalargin produced an anti-inflammatory effect: necrotization of the parenchyma and phagocytic activity of Kupffer cells decreased, intracellular blood flow normalized and the volume of the parenchyma was restored, glycogen and protein utilization was activated, and the mass of connective tissue stroma and immature collagen in it decreased. Thus, dalargin can effectively limit the inflammatory reaction in the liver.

**Keywords:** *toxic liver damage, liver inflammation, anti-inflammatory effect of dalargin, hepatotoxicity of thiamazole, hepatotrophicity of dalargin, hepatoprotectors*

**For citation:** Makarova O.A., Vasilyeva L.S. Experimental Study into the Possible Correction of Thiamazole's Hepatotoxicity Using Dalargin. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 3, pp. 267–277. DOI: 10.37482/2687-1491-Z248

---

**Corresponding author:** Olga Makarova, address: ul. Krasnogo Vosstaniya 3, Irkutsk, 664003, Russia; e-mail: lga2011@yandex.ru

Нарушения работы щитовидной железы широко распространены и варьируются от легких до серьезных [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, гипотиреоз диагностируется приблизительно у 5–10 % населения (особенно часто – среди женщин в возрасте старше 60 лет) в разных странах, гипертиреоз встречается реже – только у 1–2 %. В настоящее время активно исследуются причины их возникновения, разрабатываются способы диагностики и лечения.

В консервативном лечении гипертиреоза используются тиреостатики, в т. ч. тиамазол [4, 5], который относится к группе тионамидов и метаболизируется в печени. Длительное применение данного препарата может сопровождаться гепатотоксическим действием вследствие накопления токсичных метаболитов [6, 7]. Механизмы данного действия включают в себя оксидативный стресс, аллергические реакции и аутоиммунные процессы или прямое токсическое действие [5], результатом которого становится повреждение клеточных мембран, ДНК и белков, приводящее к гибели клеток и воспалению печени.

Гепатотоксическое действие тионамидов зарегистрировано в основном по клиническим проявлениям [4, 7, 8], тогда как сведения о структурных изменениях в печени пока мало численны. Поэтому поиск путей коррекции структурно-функциональных нарушений, вызванных длительным лечением тионамидами, является актуальной задачей для современной медицины. Особое внимание в настоящее время уделяется способности нейропептидов регулировать механизмы обеспечения резистентности организма и на центральных, и на периферических уровнях организации. Так, во многих исследованиях на различных моделях установлено, что даларгин (синтетический аналог лей-энкефалина) в экстремальных условиях эффективно защищает органы и ткани от повреждений, оказывает цитопротекторное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, антигипоксическое действие [9–13]. С учетом указанных выше эффектов целесообразно

апробировать данный нейропептид в качестве гепатопротектора.

Цель работы – выявление морфофункциональных нарушений печени, вызванных длительным приемом тиамазола, и возможности их коррекции даларгином.

**Материалы и методы.** Экспериментальное контролируемое нерандомизированное исследование выполнено с учетом правил лабораторной практики при проведении доклинических испытаний в Российской Федерации (ГОСТ Р 51000.3–96 и 51000.4–96) и приказа Министерства здравоохранения № 267 от 19.06.2003, директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, и было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 13.05.2020).

В работе использованы 30 половозрелых беспородных белых крыс-самцов массой 180–200 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария на полнорационной, сбалансированной по количеству питательных веществ диете. Все крысы были разделены на контрольную и две подопытные группы по 10 особей в каждой (1, 2 и 3-я соответственно). Крысы подопытных групп получали тиамазол перорально с кормом в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 8 нед., что соответствует апробированной и рекомендованной экспериментальной модели гипотиреоза [14], 3-я группа после отмены тиамазола получала даларгин в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно ежедневно в течение 2 дней. После выполнения всех манипуляций животные выводились из эксперимента с помощью эфирной эвтаназии, затем отбирался материал для исследования. Извлекалась печень, определялась ее масса путем взвешивания, затем из данного органа вырезался образец объемом 1 см<sup>3</sup>, который фиксировался в 10 %-м растворе нейтрального формалина. После этого изготавливались гистологические срезы толщиной 7 мкм. Для обзорного описания препаратов применялась окраска гематоксилином и эозином.

Структурные характеристики печени оценивались с помощью морфометрии срезов с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus Corp., Япония) с программным обеспечением для анализа изображения ImageScope Color (СМА, Россия), которое позволяет определять объемные доли ( $V_{\%}$ ) структурных элементов. Эти величины являются относительными и отражают соотношение структур в органе без учета его морфометрических показателей. Такое ограничение не позволяет в полной мере оценить влияние тиамазола и гипотиреозного состояния на печень, т. к. при гипотиреозе вследствие развития тканевых отеков увеличиваются масса тела и масса внутренних органов. Поэтому все полученные нами относительные величины, выраженные в процентах, были переведены в абсолютные, учитывающие массу печени ( $m_{\text{печ}}$ ) и выраженные в граммах, по формуле  $m_{\text{печ}} V_{\%}/100$ . Исходя из постулата «структура определяет функцию», полученные результаты дают информацию, позволяющую судить прямо или косвенно об изменении не только в строении, но и в функционировании печени.

Для выявления изменений в соотношении органных структур печени определялись объемные доли и массы соединительнотканной стромы, паренхимы, очагов centro- и перилобулярного некроза, гепатоцитов с нормальной структурой и дистрофическими изменениями (с жировой, гидропической, баллонной и гиперхромной дистрофией). Состояние внутридолькового кровотока характеризовалось по объемным долям и массам синусоидных капилляров, содержащих и не содержащих кровь. Для определения восстановительного потенциала печени измерялись объемные доли и массы гепатоцитов разного размера – мелких (диаметром ( $D$ ) менее 14 мкм), средних (14–20 мкм) и крупных (более 20 мкм). Интенсивность фиброобразования оценивалась по объемной доле и массе незрелого коллагена (фуксинофильных коллагеновых волокон при окраске срезов пикрофуксином по методу Ван Гизона). Состояние метаболической активности гепатоцитов

определялось по объемным долям и массам гликогена (ШИК-реакция по методу Шабад-ша с контролем диастазой) и общего белка (обработка водным раствором бромфенолового синего [15]), состояние системы печеночных макрофагов (клеток Купфера) – по активности кислой фосфатазы (метод Гомори), т. к. этот фермент может служить маркером активности клеток Купфера.

Полученные данные обработаны статистически непараметрическими методами при помощи программы STATISTICA v10.1. Тип распределения вариационных рядов определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей –  $Me [LQ; UQ]$ . Показатели подопытных групп сравнивались между собой и с данными контрольной группы с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни, при этом критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принималось  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** После двухмесячного приема тиамазола в структуре печени произошел ряд преобразований (табл. 1–3). На вторые сутки после его отмены зарегистрировано увеличение массы печени в 1,56 раза, при этом масса соединительнотканной стромы возросла в 3 раза. Соотношение объемных долей паренхимы и соединительной ткани существенно изменилось в пользу последней за счет тканевого отека, разволокнения стромы, формирования очагов периваскулярной инфильтрации и повышения массы незрелого коллагена в 4,5 раза. В долях увеличились в 3–4 раза объемные доли и масса синусоидов за счет их расширения, из них 90 % были свободны от крови. На этом фоне объемная доля паренхимы уменьшилась вдвое, а очагов некроза – возросла в 7 раз, причем в центре долек объемная доля очагов некроза была почти вдвое больше, чем на их периферии. Среди уцелевших гепатоцитов клетки с признаками дистрофии были крайне малочисленны, хотя даже у интактных крыс они присутствовали в большем количестве. Следует подчеркнуть, что у крыс 2-й группы масса клеток Купфера

*Таблица 1*

**Показатели основных органных структур печени крыс после приема тиамазола и коррекции даларгином,  
Me [LQ; UQ]**

**Parameters of the main liver structures in rats after thiamazole administration and correction with dalargin,  
Me [LQ; UQ]**

| Показатель                                          | 1-я группа<br>(контроль;<br>n = 10) | 2-я группа<br>(без коррекции;<br>n = 10) | 3-я группа<br>(с коррекцией;<br>n = 10) |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Масса печени, г                                     | 5,4 [4,9; 6,0]                      | 8,4 [7,8; 8,9] <sup>1</sup>              | 5,4 [4,7; 6,2] <sup>2</sup>             |
| Паренхима:                                          |                                     |                                          |                                         |
| Объемная доля, %                                    | 77,1 [69,3; 84,1]                   | 36,1 [32,1; 39,8] <sup>1</sup>           | 72,1 [66,1; 79,8] <sup>2</sup>          |
| Масса, г                                            | 4,2 [3,7; 4,6]                      | 3,0 [2,6; 3,4] <sup>1</sup>              | 3,9 [3,8; 4,2] <sup>2</sup>             |
| Синусоиды:                                          |                                     |                                          |                                         |
| Объемная доля, %                                    | 14,4 [14,1; 14,8]                   | 32,1 [28,7; 34,8] <sup>1</sup>           | 14,1 [13,7; 14,8] <sup>2</sup>          |
| Масса, г                                            | 0,8 [0,6; 0,8]                      | 2,7 [2,0; 3,4] <sup>1</sup>              | 0,8 [0,7; 0,8] <sup>2</sup>             |
| Очаги некроза:                                      |                                     |                                          |                                         |
| Объемная доля, %                                    | 1,4 [1,1; 1,7]                      | 9,8 [9,1; 10,5] <sup>1</sup>             | 4,9 [3,7; 5,9] <sup>1, 2</sup>          |
| Масса, г                                            | 0,1 [0,1; 0,1]                      | 0,8 [0,8; 0,9] <sup>1</sup>              | 0,3 [0,2; 0,3] <sup>1</sup>             |
| Соединительнотканная строма:                        |                                     |                                          |                                         |
| Объемная доля, %                                    | 7,1 [6,0; 8,0]                      | 22,1 [21,5; 28,6] <sup>1</sup>           | 8,9 [7,8; 9,5] <sup>2</sup>             |
| Масса, г                                            | 0,4 [0,4; 0,5]                      | 1,8 [1,7; 2,2] <sup>1</sup>              | 0,5 [0,4; 0,5] <sup>2</sup>             |
| Незрелый коллаген<br>в соединительнотканной строме: |                                     |                                          |                                         |
| Объемная доля, %                                    | 2,6 [2,5; 2,7]                      | 7,5 [6,5; 8,2] <sup>1</sup>              | 3,1 [2,7; 3,3] <sup>2</sup>             |
| Масса, г                                            | 0,1 [0,1; 0,2]                      | 0,6 [0,6; 0,7] <sup>1</sup>              | 0,2 [0,2; 0,2] <sup>2</sup>             |

*Примечание.* Здесь и далее установлены статистически значимые различия при  $p \leq 0,05$ : <sup>1</sup> – с группой интактных животных; <sup>2</sup> – с группой животных, не получавших даларгин.

с высокой активностью кислой фосфатазы была больше, чем у интактных животных, в 6,6 раза, а их объемная доля – в 2,1 раза.

Среди гепатоцитов с нормальной структурой объемная доля и масса мелких клеток (диаметром менее 14 мкм) не отличались от показателей интактных животных, но для дифференцированных гепатоцитов среднего и крупного размера (диаметром 14–20 мкм и более 20 мкм) они были в 2–3 раза меньше, чем в контрольной группе. При этом содержание общего белка в гепатоцитах было выше, чем у интактных животных, а депо гликогена не изменялось (табл. 3, см. с. 273).

У животных 3-й группы после двух инъекций даларгина масса печени, массы и объемные доли ее соединительнотканной стромы, паренхимы и микрососудистого русла не отличались от контрольных значений, при этом половина синусоидов печени была наполнена кровью (табл. 1, 3). Объемная доля и масса очагов некроза уменьшились в 2,00 и 3,15 раза соответственно (табл. 1) за счет снижения некротизации гепатоцитов преимущественно перилобулярной локализации (табл. 2, см. с. 272). Параллельно отмечалась нормализация численности активированных клеток Купфера (табл. 3). Следует отметить, что

Таблица 2

Дистрофические и некротические изменения гепатоцитов у крыс после приема тиамазола и коррекции даларгином, *Me [LQ; UQ]*

Dystrophic and necrotic changes in hepatocytes in rats after thiamazole administration and correction with dalargin, *Me [LQ; UQ]*

| Вид изменения, показатель                         | 1-я группа<br>(контроль;<br><i>n</i> = 10) | 2-я группа<br>(без коррекции;<br><i>n</i> = 10)             | 3-я группа<br>(с коррекцией;<br><i>n</i> = 10)                  |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <i>Дистрофия</i>                                  |                                            |                                                             |                                                                 |
| Все виды:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г         | 24,1 [19,0; 28,9]<br>1,3 [1,0; 1,5]        | 1,0 [0,9; 1,1] <sup>1</sup><br>0,1 [0,1; 0,1] <sup>1</sup>  | 9,9 [7,9; 11,4] <sup>1,2</sup><br>0,5 [0,4; 0,7] <sup>1,2</sup> |
| Баллонная:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г        | 2,9 [1,8; 3,9]<br>0,2 [0,1; 0,3]           | 0,5 [0,4; 0,6] <sup>1</sup><br>0 [0; 0,1] <sup>1</sup>      | 0 [0; 0] <sup>1</sup><br>0 [0; 0] <sup>1</sup>                  |
| Гидропическая:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г    | 15,9 [12,3; 18,8]<br>0,9 [0,8; 1,2]        | 0 [0; 0] <sup>1</sup><br>0 [0; 0] <sup>1</sup>              | 9,1 [7,4; 11,5] <sup>2</sup><br>0,7 [0,6; 0,8] <sup>2</sup>     |
| Гиперхромная:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г     | 0,4 [0,3; 0,5]<br>0 [0; 0]                 | 0,1 [0; 0,1] <sup>1</sup><br>0 [0; 0] <sup>1</sup>          | 0,1 [0,1; 0,1] <sup>1</sup><br>0 [0; 0] <sup>1</sup>            |
| Жировая:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г          | 4,9 [3,1; 5,9]<br>0,3 [0,2; 0,3]           | 0,4 [0,4; 0,5] <sup>1</sup><br>0 [0; 0] <sup>1</sup>        | 0,7 [0,6; 0,9] <sup>1</sup><br>0 [0; 0,1] <sup>1</sup>          |
| <i>Некроз</i>                                     |                                            |                                                             |                                                                 |
| Все виды:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г         | 1,4 [1,1; 1,7]<br>0,1 [0,1; 0,1]           | 9,8 [9,1; 10,5] <sup>1</sup><br>0,8 [0,8; 0,9] <sup>1</sup> | 4,9 [3,7; 5,9] <sup>1,2</sup><br>0,3 [0,2; 0,4] <sup>1</sup>    |
| Центролобулярный:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г | 0,6 [0,5; 0,7]<br>0 [0; 0]                 | 7,1 [6,6; 7,6] <sup>1</sup><br>0,6 [0,5; 0,6] <sup>1</sup>  | 4,2 [2,9; 6,0] <sup>1</sup><br>0,2 [0,2; 0,3] <sup>1,2</sup>    |
| Перилобулярный:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г   | 0,8 [0,4; 1,1]<br>0,1 [0; 0,1]             | 2,7 [2,3; 3,1] <sup>1</sup><br>0,2 [0,2; 0,3] <sup>1</sup>  | 0,7 [0,1; 1,3] <sup>2</sup><br>0 [0; 0,1] <sup>2</sup>          |

в паренхиме появились гепатоциты с самой легкой формой дистрофии (гидропической), наблюдалась тенденция к увеличению количества клеток с жировой дистрофией, но так и не были обнаружены гепатоциты с тяжелыми формами дистрофии (гиперхромной и баллонной) (табл. 2). Масса и объемная доля гепато-

цитов с нормальной структурой увеличились за счет возрастания до контрольного значения численности клеток, имеющих диаметр 14–20 мкм и более 20 мкм (табл. 3). Масса и объемная доля гликогена в печени снизились в 4,0 и 4,9 раза соответственно, а общего белка – в 2,7 и 4,4 раза.

*Таблица 3*

**Морфогистохимическая характеристика сохранившихся гепатоцитов и синусоидов у крыс  
после приема тиамазола и коррекции даларгином, *Me [LQ; UQ]***

**Morpho-histochemical characteristics of the preserved hepatocytes and sinusoids in rats  
after thiamazole administration and correction with dalargin, *Me [LQ; UQ]***

| Вид структуры/вещества,<br>показатель                 | 1-я группа<br>(контроль;<br><i>n</i> = 10) | 2-я группа<br>(без коррекции;<br><i>n</i> = 10)               | 3-я группа<br>(с коррекцией;<br><i>n</i> = 10)                      |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>Синусоиды</i>                                      |                                            |                                                               |                                                                     |
| Все виды:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г             | 14,4 [14,1; 14,8]<br>0,8 [0,8; 0,8]        | 32,1 [28,7; 34,8] <sup>1</sup><br>2,7 [2,2; 3,3] <sup>1</sup> | 14,1 [13,7; 15,8] <sup>2</sup><br>0,8 [0,7; 0,8] <sup>1, 2</sup>    |
| Без крови:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г            | 11,5 [10,4; 12,6]<br>0,6 [0,6; 0,8]        | 30,0 [26,8; 33,2] <sup>1</sup><br>2,5 [1,9; 2,7] <sup>1</sup> | 7,3 [7,1; 7,7] <sup>1, 2</sup><br>0,4 [0,3; 0,5] <sup>1, 2</sup>    |
| С кровью:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г             | 2,9 [2,0; 3,6]<br>0,2 [0,1; 0,2]           | 2,1 [1,4; 2,8]<br>0,2 [0,2; 0,3]                              | 6,8 [6,0; 7,6] <sup>1, 2</sup><br>0,4 [0,3; 0,4] <sup>1, 2</sup>    |
| <i>Гепатоциты с нормальной структурой</i>             |                                            |                                                               |                                                                     |
| Все виды:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г             | 53,0 [51,4; 55,3]<br>2,9 [2,5; 3,1]        | 35,1 [33,6; 36,8] <sup>1</sup><br>3,0 [2,0; 3,6]              | 62,2 [60,2; 63,5] <sup>2</sup><br>3,4 [3,3; 3,5] <sup>2</sup>       |
| <i>D</i> < 14 мкм:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г    | 13,5 [10,1; 16,7]<br>0,7 [0,6; 0,9]        | 18,4 [16,2; 20,9]<br>1,5 [1,4; 1,6] <sup>1</sup>              | 23,4 [21,5; 25,9] <sup>1, 2</sup><br>1,3 [1,0; 1,6] <sup>1</sup>    |
| <i>D</i> = 14–20 мкм:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г | 31,0 [29,0; 32,1]<br>1,7 [1,6; 1,7]        | 14,5 [10,9; 18,4] <sup>1</sup><br>1,2 [1,2; 1,2] <sup>1</sup> | 34,3 [31,9; 37,7] <sup>2</sup><br>1,9 [1,7; 2,0] <sup>2</sup>       |
| <i>D</i> > 20 мкм:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г    | 8,5 [5,9; 10,4]<br>0,5 [0,4; 0,5]          | 2,6 [0,9; 3,1] <sup>1</sup><br>0,2 [0,1; 0,3] <sup>1</sup>    | 4,5 [2,8; 6,4]<br>0,2 [0,2; 0,4]                                    |
| <i>Гистохимические маркеры</i>                        |                                            |                                                               |                                                                     |
| Гликоген:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г             | 42,8 [39,8; 45,6]<br>2,0 [1,9; 2,2]        | 37,1 [34,8; 39,9]<br>2,4 [2,1; 2,8]                           | 9,2 [6,2; 13,0] <sup>1, 2</sup><br>0,5 [0,4; 0,6] <sup>1, 2</sup>   |
| Общий белок:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г          | 42,1 [40,4; 43,9]<br>2,2 [2,1; 2,2]        | 49,7 [47,5; 52,8] <sup>1</sup><br>3,9 [3,8; 4,2] <sup>1</sup> | 18,2 [14,2; 22,1] <sup>1, 2</sup><br>0,9 [0,8; 1,1] <sup>1, 2</sup> |
| Клетки Купфера:<br>Объемная доля, %<br>Масса, г       | 6,2 [5,0; 7,4]<br>0,2 [0,2; 0,3]           | 13,1 [11,5; 14,9] <sup>1</sup><br>1,6 [1,3; 1,9] <sup>1</sup> | 2,9 [2,2; 3,6] <sup>1, 2</sup><br>0,2 [0,1; 0,2] <sup>2</sup>       |

**Обсуждение.** Длительный прием тиамазола приводит к увеличению массы печени за счет тканевого отека, который закономерно сопровождается периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией соединительной ткани и активацией коллагеногенеза [16], что демонстрируют полученные нами данные о росте объемной доли и массы соединительнотканной стромы и содержания в ней незрелого коллагена. Отек печени возникает, вероятно, по двум причинам: 1) в результате гипотиреоза [17], развивающегося у экспериментальных животных под действием тиамазола [14]; 2) в результате воспалительного процесса, вызванного токсическим повреждением гепатоцитов. Кроме того, отеку печени, возможно, способствует зарегистрированное нами расширение внутридольковых синусоидов, которое не может быть связано с их полнокровием. Учитывая структурные особенности стенки синусоидов (ретикуло-эндотелиальные клетки, под которыми отсутствует типичная базальная мембрана с перицитами), наиболее вероятными причинами их расширения (увеличения объемной доли и массы) представляются точечный некроз и уменьшение размеров окружающих гепатоцитов.

Значительное повреждение паренхимы печени (увеличение объемной доли и массы очагов некроза) после длительного приема тиамазола может быть связано с участием метаболитов тиамазола в аутоиммунных реакциях и образовании свободных радикалов [18], разрушающих клеточные мембраны. Аналогичные морфологические изменения структуры печени в этих условиях наблюдали В.Р. Ибрагимов с соавт. [19]. Следует подчеркнуть, что при длительном действии тиамазола нами зарегистрировано крайне малое количество дистрофически измененных гепатоцитов (см. *табл. 2*), что может косвенно свидетельствовать о быстром разрушении таких клеток из-за снижения резистентности их мембран.

Усиленная некротизация гепатоцитов неизбежно вызывает воспалительную реакцию печени [20], что подтверждается активацией ее макрофагальной системы (увеличением чис-

ленности клеток Купфера с активной кислой фосфатазой).

Сохранившиеся гепатоциты тоже подвергаются токсическому влиянию тиамазола, что у крыс 2-й группы выражалось в прекращении утилизации гликогена и белка, содержание которых в печени оставалось как у интактных животных или увеличивалось. Ряд авторов также отмечает нарушение метаболизма гепатоцитов под влиянием тиамазола, которое регистрируется при клиническом наблюдении в виде изменения активности ферментных систем печени (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза и др.) [6]. Кроме того, тиамазол, предположительно, способен влиять на регенераторные процессы в печени, на что косвенно указывают полученные нами данные: уменьшение объемной доли и массы сохранившихся клеток происходит, преимущественно, за счет сокращения численности дифференцированных гепатоцитов (среднего и крупного размера). Таким образом, регенерация клеток паренхимы происходит медленнее, чем их разрушение.

Двукратные инъекции даларгина (после отмены тиамазола) уменьшают некротизацию паренхимы печени, объемные доли и массы синусоидов, соединительнотканной стромы и незрелого коллагена в ней, из чего следует, что даларгин способен эффективно ограничить воспалительную реакцию в печени. Это согласуется с литературными данными о способности опиоидных пептидов модулировать иммунный ответ, ограничивать процессы перекисидации липидов и снижать воспалительный процесс в печени [9, 10, 13]. Как результат этих эффектов даларгина, происходит существенное уменьшение воспалительного отека, масса печени приближается к контрольному значению, снижается активность печеночных макрофагов (сокращается количество клеток Купфера), нормализуется внутридольковый кровоток, восстанавливаются объемная доля и масса паренхимы, соотношение в ней мелких, средних и крупных гепатоцитов, а также

уменьшается количество депонированных в печени гликогена и общего белка. Это позволяет говорить об увеличении темпов регенерации печени, что согласуется с данными других авторов о возможном участии опиоидных пептидов в регуляции метаболических и репаративных процессов в печени, в т. ч. за счет улучшения микроциркуляции и кровоснабжения. В частности, A.V. Solin et al. [10], Ю.Д. Ляшев с соавт. [13] и др. отмечают снижение стресс-индуцированной концентрации АСТ (с 312 до 184 ед./л), АЛТ (с 115 до 63 ед./л), лактатдегидрогеназы (с 430 до 252 ед./л), а М.Ю. Смахтин с соавт. [9] – усиление секреции цитокинов (в основном интерлейкина-1) и мощную активацию митотической активности гепатоцитов под действием опиатов.

В эксперименте показано, что длительный прием тиамазола является флогенным фактором и вызывает у крыс альтерацию печени и воспалительную реакцию, которая выражается

в увеличении массы данного органа, масс соединительнотканной стромы и незрелого коллагена в ней, усилении некротизации паренхимы и активации макрофагов печени, расширении синусоидов и нарушении внутридолькового кровотока, прекращении утилизации гликогена и белков. Установлено, что даларгин оказывает противовоспалительное действие, о чем свидетельствуют снижение некротизации паренхимы и фагоцитарной активности клеток Купфера, нормализация внутридолькового кровотока и восстановление объемной доли паренхимы, активация утилизации гликогена и белков, уменьшение объемных долей соединительнотканной стромы и незрелого коллагена в ней. Однако следует учесть ряд ограничений проведенного исследования: экспериментальный характер, видовые особенности беспородных белых крыс-самцов (высокая скорость метаболизма и др.), применение только морфологических методов, малый размер выборки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы

1. Молоканова Ю.П., Сапрыкин В.П. Исследование заболеваемости населения центрального региона Российской Федерации болезнями щитовидной железы // Актуальные проблемы биологической и химической экологии: сб. материалов VI Междунар. науч.-практ. конф. / отв. ред. Д.Б. Петренко. М.: Моск. гос. обл. ун-т, 2019. С. 207–212.
2. Кузнецов Е.В., Жукова Л.А., Пахомова Е.А., Гуламов А.А. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности // Современ. проблемы науки и образования. 2017. № 4. Ст. № 62.
3. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации // Соц. аспекты здоровья населения. 2021. Т. 67, № 4. Ст. № 6.
4. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., Rivkees S.A., Samuels M., Sosa J.A., Stan M.N., Walter M.A. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis // Thyroid. 2016. Vol. 26, № 10. P. 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
5. Буверов А.О., Богомолов П.О., Нечаева О.А., Зилов А.В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени // Мед. совет. 2021. № 15. С. 88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>
6. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2020. Т. 174, № 2. С. 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>

7. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C., Rosetti S., Sabatino J., Segato S., Trimarchi F., Bartalena L., Tanda M.L. The Interplay Between Thyroid and Liver: Implications for Clinical Practice // *J. Endocrinol. Invest.* 2020. Vol. 43, № 7. P. 885–899. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01208-6>
8. Эндокринология: нац. рук. / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1112 с.
9. Смахтин М.Ю., Чуланова А.А., Смахтина А.М. Эффекты некоторых регуляторных пептидов на гепатопротекторную и иммунную функции организма // *Унив. наука: взгляд в будущее.* Курск: Курск. гос. мед. ун-т, 2018. С. 96–99.
10. Solin A.V., Lyashev Y.D., Tsygan N.V. Hepatoprotective Effect of Opioid Peptides in Stress // *Res. Results Pharmacol.* 2019. Vol. 5, № 1. P. 77–96. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.5.34472>
11. Fricker L.D., Margolis E.B., Gomes I., Devi L.A. Five Decades of Research on Opioid Peptides: Current Knowledge and Unanswered Questions // *Mol. Pharmacol.* 2020. Vol. 98, № 2. P. 96–108. <https://doi.org/10.1124/mol.120.119388>
12. Liashev A.Y., Mal G.S., Solin A.V., Balanina M. The Effect of Dalargin on Growth Factors Content in Experimental Ulcerative Colitis // *Res. Results Pharmacol.* 2024. Vol. 10, № 1. P. 67–73. <https://doi.org/10.18413/rpharmacology.10.430>
13. Ляшев Ю.Д., Цыган Н.В., Солин А.В. Коррекция опиоидными пептидами стресс-индуцированных поражений печени. Курск: Курск. гос. мед. ун-т, 2021. 204 с.
14. Чартаков К., Разаков Б.Ю. Экспериментальные модели патологии щитовидной железы // *Мировая наука.* 2024. № 4(85). С. 80–83.
15. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. 5-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1969. 423 с.
16. Medzhitov R. The Spectrum of Inflammatory Responses // *Science.* 2021. Vol. 374, № 6571. P. 1070–1075. <https://doi.org/10.1126/science.abi5200>
17. Yorke E. Co-Morbid Hypothyroidism and Liver Dysfunction: A Review // *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2024. Vol. 17. <https://doi.org/10.1177/11795514241231533>
18. Расулова М.Т., Нишантаев М.К., Юлдашев Н.М. Функционально-метаболическое состояние монооксигеназной системы печени при экспериментальном гипо- и гипертиреозе // *Новый день в медицине.* 2019. № 4(28). С. 414–418.
19. Ибрагимов В.Р., Козлов В.Н., Касьянова Ю.В., Тимербулатова Г.Р. Влияние тиреостатических препаратов на гистоструктуру печени крыс в эксперименте // *Праці Таврійського державного агротехнологічного університету.* 2012. Т. 12, № 2. С. 141–146.
20. Милаев А.В., Линдвер В.С., Галухина Е.А., Мочалова А.Д., Деданишвили Н.С. Влияние гипертиреоза на трансактивацию перисинусоидальных клеток печени крыс в модели жирового гепатоза // *FORCIPE.* 2022. Т. 5, № S3. С. 893.

## References

1. Molokanova Yu.P., Saprykin V.P. Issledovanie zabolevaemosti naseleniya tsentral'nogo regiona Rossiyskoy Federatsii boleznyami shchitovidnoy zhelezy [A Study on the Incidence of Thyroid Diseases in the Population of the Central Region of the Russian Federation]. Petrenko D.B. (ed.). *Aktual'nye problemy biologicheskoy i khimicheskoy ekologii* [Current Issues of Biological and Chemical Ecology]. Moscow, 2019, pp. 207–212.
2. Kuznetsov E.V., Zhukova L.A., Pakhomova E.A., Gulamov A.A. Endokrinnye zabolevaniya kak mediko-sotsial'naya problema sovremennosti [Endocrine Diseases as a Medical-Social Problem of Today]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 4. Art. no. 62.
3. Savina A.A. Trends in the Incidence of Diseases of the Endocrine System of the Adult Population of the Russian Federation. *Soc. Aspects Popul. Health*, 2021, vol. 67, no. 4. Art. no. 6 (in Russ.).
4. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., Rivkees S.A., Samuels M., Sosa J.A., Stan M.N., Walter M.A. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016, vol. 26, no. 10, pp. 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>

5. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Nechayeva O.A., Zilov A.V. Cause-and-Effect Relationship Between Thyroid and Liver Diseases. *Med. Counc.*, 2021, vol. 15, pp. 88–94 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>
6. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Vologzhanina L.G., Volchegorsky I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Mayev I.V., Minushkin O.N., Raykhelson K.L., Smirnova E.N., Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Medicinal Liver Damage in Adults. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2020, vol. 174, no. 2, pp. 29–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
7. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C., Rosetti S., Sabatino J., Segato S., Trimarchi F., Bartalena L., Tanda M.L. The Interplay Between Thyroid and Liver: Implications for Clinical Practice. *J. Endocrinol. Invest.*, 2020, vol. 43, no. 7, pp. 885–899. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01208-6>
8. Dedov I.I., Mel'nicenko G.A. (eds.). *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow, 2021. 1112 p.
9. Smakhtin M.Yu., Chulanova A.A., Smakhtina A.M. Effekty nekotorykh regulatorynykh peptidov na gepatoprotektornuyu i immunnuyu funktsii organizma [Effects of Some Regulatory Peptides on the Body's Hepatoprotective and Immune Functions]. *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee* [University Science: A Look into the Future]. Kursk, 2018, pp. 96–99.
10. Solin A.V., Lyashev Y.D., Tsygan N.V. Hepatoprotective Effect of Opioid Peptides in Stress. *Res. Results Pharmacol.*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 77–96. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.34472>
11. Fricker L.D., Margolis E.B., Gomes I., Devi L.A. Five Decades of Research on Opioid Peptides: Current Knowledge and Unanswered Questions. *Mol. Pharmacol.*, 2020, vol. 98, no. 2, pp. 96–108. <https://doi.org/10.1124/mol.120.119388>
12. Liashev A.Y., Mal G.S., Solin A.V., Balanina M. The Effect of Dalargin on Growth Factors Content in Experimental Ulcerative Colitis. *Res. Results Pharmacol.*, 2024, vol. 10, no. 1, pp. 67–73. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.10.430>
13. Lyashev Yu.D., Tsygan N.V., Solin A.V. *Korreksiya opioidnymi peptidami stress-indutsirovannykh porazheniy pecheni* [Correction of Stress-Induced Liver Damage with Opioid Peptides]. Kursk, 2021. 204 p.
14. Chartakov K., Razakov B.Yu. Eksperimental'nye modeli patologii shchitovidnoy zhelezy [Experimental Models of Thyroid Pathology]. *Mirovaya nauka*, 2024, no. 4, pp. 80–83.
15. Merkulov G.A. *Kurs patologogistologicheskoy tekhniki* [A Course of Pathohistological Technology]. Leningrad, 1969. 423 p.
16. Medzhitov R. The Spectrum of Inflammatory Responses. *Science*, 2021, vol. 374, no. 6571, pp. 1070–1075. <https://doi.org/10.1126/science.abi5200>
17. Yorke E. Co-Morbid Hypothyroidism and Liver Dysfunction: A Review. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*, 2024, vol. 17. <https://doi.org/10.1177/11795514241231533>
18. Rasulova M.T., Nishantaev M.K., Yuldashev N.M. Funktsional'no-metabolicheskoe sostoyanie monooksigenaznoy sistemy pecheni pri eksperimental'nom gipo- i gipertireoze [Functional Metabolic State of the Monooxygenase System of the Liver in Experimental Hypo- and Hyperthyroidism]. *Novyy den' v meditsine*, 2019, no. 4, pp. 414–418.
19. Ibragimov V.R., Kozlov V.N., Kas'yanova Yu.V., Timerbulatova G.R. Vliyanie tireostaticheskikh preparatov na gistostrukturu pecheni krysa v eksperimente [The Influence of the Thyreostatic Medications on the Histostructure of Liver]. *Praci TDAU*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 141–146.
20. Milaev A.V., Lindover V.S., Galukhina E.A., Mochalova A.D., Dedanishvili N.S. Vliyanie gipertireoza na transaktivatsiyu perisinusoidal'nykh kletok pecheni krysa v modeli zhirovogo gepatoza [Effect of Hyperthyroidism on the Transactivation of Hepatic Stellate Cells in Rats in a Fatty Liver Disease Model]. *FORCIPE*, 2022, vol. 5, no. S3, p. 893.

Поступила в редакцию 15.12.2024 / Одобрена после рецензирования 19.03.2025 / Принята к публикации 21.03.2025.  
Submitted 15 December 2024 / Approved after reviewing 19 March 2025 / Accepted for publication 21 March 2025.