

УДК 611.441;611.08

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-110-118

## СТРУКТУРНЫЕ И ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИММУНОСУПРЕССИИ И ИММУНОМОДУЛЯЦИИ НА РАННИХ СРОКАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ

С.А. Кащенко, Д.В. Мосин

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,  
г. Луганск, Украина

e-mail: Dneik@yandex.ru

*Одним из факторов, влияющих на распространенность заболеваний щитовидной железы, являются иммунопатологические процессы, в частности состояние иммуносупрессии.*

*Цель. Установление особенностей морфологической структуры и органомерических параметров щитовидной железы в условиях применения иммуносупрессивного (метотрексат) и иммуномодулирующего (имунофан) препаратов, а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут).*

*Материалы и методы. Исследование выполнено на 48 белых беспородных крысах-самцах молодого возраста, репродуктивного периода, которые были разделены на 4 группы. Изучена динамика структурных и органомерических показателей щитовидной железы в ранние сроки наблюдения (1-е и 7-е сут) после введения иммуносупрессивного (метотрексат) и иммуномодулирующего (имунофан) препаратов.*

*Результаты. При изучении микроскопических срезов щитовидной железы у групп животных, подвергшихся воздействию метотрексата (I группа), имунофана (II группа), а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния (III группа), в структуре щитовидной железы наблюдалась динамика на всех сроках наблюдений. На 1-е сут после введения препаратов у животных экспериментальных групп изменения фолликулов и тироцитов были незначительными по сравнению с контрольной группой, статистически значимых отклонений в динамике органомерических показателей не наблюдалось. Достоверные отклонения были установлены на 7-е сут наблюдения. После введения метотрексата (I группа) были выявлены изменения морфоструктуры: уменьшились масса и объем органа, линейные размеры долей, что свидетельствует об активной реакции со стороны органа и угнетении его функции, связанной с тормозным действием препарата на синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. После изолированного введения иммуномодулятора (II группа) и при коррекции иммуносупрессивного состояния с помощью имунофана (III группа) на 1-е и 7-е сут наблюдения выявлены изменения морфоструктуры и органомерических параметров щитовидной железы, свидетельствующие о благоприятном влиянии имунофана на морфофункциональное состояние органа: увеличились масса и объем органа, а также линейные размеры долей.*

*Выводы. На ранних сроках наблюдения после введения метотрексата динамика изменения щитовидной железы свидетельствует об угнетении функции органа. Положительная динамика изменения структуры щитовидной железы выявлена после введения иммуномодулятора, однако она не имела ярко выраженного характера.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, метотрексат, имунофан, иммуносупрессия, иммуномодуляция, коррекция, органомерия.

**Введение.** Щитовидная железа – эндокринный орган, оказывающий важное регуляторное действие на организм в целом. Деятельность щитовидной железы зависит не только от экзогенных и эндогенных факторов, но и от иммунного статуса организма, так как эндокринная и иммунная системы находятся в

тесной взаимосвязи. Следовательно, параллельно с ростом распространенности и разнообразия иммунопатологических процессов увеличивается и пораженность щитовидной железы, что может проявляться как нарушениями функции органа, так доброкачественными и злокачественными опухолями [1].

Однако в доступной литературе данных, описывающих морфофункциональное состояние щитовидной железы в условиях иммуномодуляции и иммуносупрессии, недостаточно, в связи с чем возникает необходимость детального изучения влияния изменения иммунного статуса на структуру и функцию органа.

Среди препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему, выделяют иммуномодуляторы, иммуносупрессоры и иммуностимуляторы. К первой группе относится имунофан, применяемый при иммунодефицитах различного происхождения, оказывающий регулирующее действие на иммунную систему, а также влияющий на окислительно-антиокислительную систему организма и улучшающий дезинтоксикационную функцию [2]. Из препаратов второй группы широкую распространенность получил метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, оказывающий выраженное действие даже в относительно низких дозах [3]. Данное лекарственное средство используется для лечения не только онкологической патологии, но также и псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и ряда других аутоиммунных заболеваний [4].

**Цель исследования.** Установление особенностей морфологической структуры и органомерических параметров щитовидной железы в условиях применения иммуносупрессивного препарата (метотрексат) и иммуномодулирующего препарата (имунофан), а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут).

**Материалы и методы.** В ходе эксперимента использовались белые беспородные крысы-самцы молодого возраста, репродуктивного периода, массой 180–220 г, разделенные на 4 группы по 12 животных [5]. Животным I группы однократно внутримышечно вводился метотрексат в дозировке 10 мг/см<sup>2</sup>; II группы – имунофан в дозировке 50 мкг (на 1, 3, 5, 7, 9-е сут). В III группе через сутки после однократного внутримышечного применения метотрексата в дозировке 10 мг/см<sup>2</sup>

пятикратно вводился имунофан в дозировке 50 мкг (на 2, 4, 6, 8, 10-е сут); в IV группе (контрольной) – внутримышечно вводились эквивалентные объемы 0,9 % раствора NaCl [6]. Дозировка препарата рассчитывалась с учетом константы видовой устойчивости, рекомендованной Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевыми (1979).

Содержание и манипуляции над животными проводились в строгом соответствии с положениями правил, установленных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), а также с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (ст. 27), требованиями и рекомендациями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, USA, 2011).

После введения указанных выше препаратов на 1-е и 7-е сут животные выводились из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Взвешивание животных производилось на технических весах ВА-4М. Правая и левая доли щитовидной железы извлекались с последующим определением их массы на торсионных весах WT-1000. С помощью штангенциркуля ШЦ-1 измерялись линейные параметры органа: длина – от верхнего края до нижнего, ширина – от латерального края до медиального, толщина – от передней поверхности до задней. Затем железы фиксировались в 10 % растворе формалина с последующей парафиновой проводкой, изготовлением гистологических срезов и окраской их гематоксилином-эозином [7]. Рассчитывались относительная масса и объем органа.

Изготовленные микропрепараты изучались с использованием микроскопа Olympus CX41LF и фотоаппарата Olympus BX 41. Ввиду того что динамика функциональной активности щитовидной железы сопровождается изменениями ее структуры, в ходе изучения использовались алгоритмы гистологического описания, разработанные О.К. Хмельницким [8].

Полученные данные обрабатывались с использованием лицензионной компьютерной программы StatSoft Statistica v6.0. Применялись методы параметрической статистики, так как с помощью критерия Шапиро–Уилка было установлено нормальное распределение показателей в выборке. С использованием критерия Стьюдента–Фишера определялась достоверность различий между показателями экспериментальных и контрольной групп, достоверными считались различия при вероятности ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

На всех сроках наблюдения достоверных отличий между исследуемыми органометрическими параметрами и морфологической структурой правой и левой долей щитовидных желез животных экспериментальных и контрольной групп выявлено не было, в связи с чем далее будет приведено описание только правых долей органов.

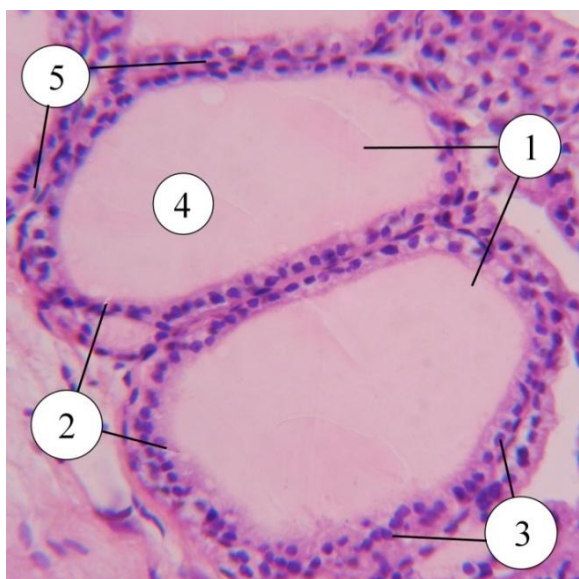
**Результаты и обсуждение.** Щитовидная железа расположена спереди от щитовидного хряща. В ее структуре различают две доли, соединенные перешейком [9]. Снаружи орган покрыт соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходят перегородки, делящие орган на дольки. Структурной единицей паренхимы железы являются фолликулы, образованные одним слоем эпителиальных клеток (тироцитов) и полостью внутри, которая заполнена коллоидом [10, 11].

Изучение микроскопических срезов щитовидной железы контрольной группы животных на 1-е и 7-е сут наблюдения позволило установить, что гистоархитектоника щитовидной железы была органотипической и характеризовалась наличием стабильных показателей. Фолликулы в толще ткани железы распределены равномерно, однако в периферических отделах долек органа они более крупные и неправильной формы, а в центральных участках долек – более мелкие, преимущественно округлые. Форма тироцитов – преимущественно кубическая, цитоплазма – оксифильная, с мелкодисперсной зернистостью. Форма ядер большинства тироцитов приближалась к округлой, сами ядра располагались неподалеку от базальной по-

верхности клеток, параллельно с ней, содержали по одному ядрышку, реже по два. У апикальной части тироцитов наблюдалась вакуолизация. Коллоид в фолликулах был гомогенным, бледно-розового цвета, распределен равномерно, каких-либо включений в нем не наблюдалось. Количество межфолликулярного эпителия было небольшим. Эндотелий капилляров между фолликулами расположен равномерно и повсеместно. Дольки щитовидной железы визуализировались хорошо за счет умеренной выраженности стромального компонента (рис. 1).

Изучение микроскопических срезов щитовидной железы у групп животных, подвергшихся воздействию иммуносупрессивного препарата (метотрексат), иммуномодулирующего препарата (имунофан), а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния выявило в структуре щитовидной железы динамику на всех сроках наблюдений. Так, изменения фолликулов и тироцитов в ткани органа на 1-е сут после введения препаратов были незначительными по сравнению с контрольной группой. Достоверные отклонения органометрических параметров щитовидной железы установлены на 7-е сут наблюдения [12, 13].

На 7-е сутки наблюдения фолликулы щитовидной железы животных, подвергшихся воздействию метотрексата, были деформированы, их размеры значительно варьировали – от мелких в центре долек железы до крупных на периферии, сформированных за счет слияния соседних фолликулов. Форма тироцитов изменялась на низкопризматическую и уплощенную, их ядра становились овальными и смещались ближе к базальной поверхности клеток. Наблюдались участки разрушения тироцитов с образованием клеточного детрита, границы между фолликулами становились нечеткими. Коллоид в фолликулах становился глыбчатым, слоистым, распределенным неравномерно, в мелких фолликулах наблюдалась его фрагментация за счет массивных зон лизиса. Изредка просветы фолликулов были пусты. Стромальный компонент визуализировался слабо, определялись спавшиеся сосуды (рис. 2).

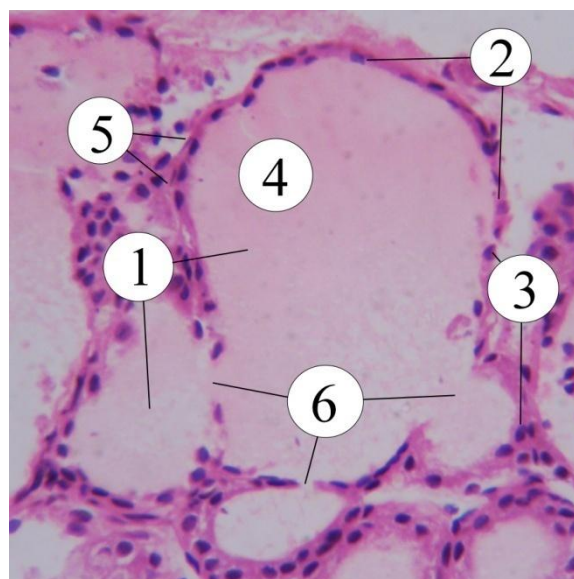


**Рис. 1.** Фрагмент щитовидной железы крысы контрольной группы на 1-е сут наблюдения: 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22



**Рис. 2.** Фрагмент щитовидной железы крысы на 7-е сут наблюдения (метотрексат): 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров; 6 – участок разрушения стенки фолликула.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22

После введения метотрексата наблюдалось уменьшение абсолютной массы щитовидной железы по сравнению с контрольной группой уже с 1-х сут – на 2,44 %, на 7-е сут разница составляла 8,50 %. Сходные изменения претерпевали и линейные размеры долей щитовидной железы: длина правой доли на 7-е сут наблюдения была меньше показателей контрольной группы на 10,13 %, ширина – на 8,58 %, толщина – на 12,05 %. Объем щитовидной железы у животных, подвергшихся воздействию метотрексата, также уменьшался в сравнении с контрольной группой животных: на 1-е сут наблюдения разница составляла 10,43 %, на 7-е сут – 27,38 %.

На 7-е сут в щитовидной железе группы животных, которым вводился имунофан, значительных изменений формы и размеров фолликулов по сравнению с контрольной группой выявлено не было, однако имелась тенденция к увеличению количества мелких и средних фолликулов округло-овальной формы. Тироциты были как кубической, так и призматической формы. Ядра клеток имели

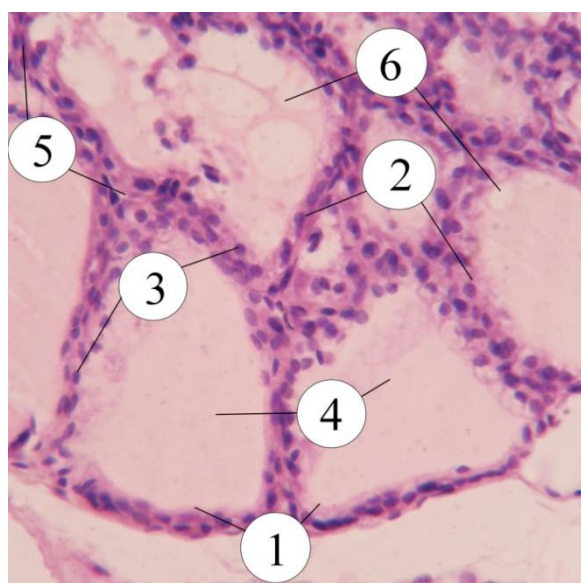
не только округлую, но и овальную форму с неровными контурами, зачастую располагались в центральной части клетки, параллельно базальной мембране. Чаше встречалось одно ядрышко, изредка два. Коллоид в фолликулах становился светлыми и однородным. Наблюдались многочисленные резорбционные вакуоли средних размеров, располагающиеся на границе между коллоидом и апикальной поверхностью фолликулярных тироцитов. Кроме того, наблюдалось увеличение количества межфолликулярного эпителия (рис. 3).

Абсолютная масса щитовидной железы животных, которым был введен имунофан, увеличивалась по сравнению с показателями контрольной группы с 2,56 % на 1-е сут до 6,16 % на 7-е сут наблюдения. Подобная динамика наблюдалась и при изучении линейных размеров долей щитовидной железы: длина правой доли на 7-е сут наблюдения стала больше показателей контрольной группы на 6,64 %, ширина – на 4,41 %, толщина – на 4,23 %. Объем щитовидной железы жи-

вотных, которым был введен иммунофан, также увеличивался по сравнению с показателями контрольной группы – с 6,55 % на 1-е сут наблюдения до 15,37 % на 7-е сут.

На 7-е сут наблюдения в щитовидной железе животных, подвергшихся коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором, форма фолликулов приближалась к овальной, а размеры варьировали от более мелких в центре долек щитовидной железы до крупных на периферии. Тироциты имели преимущественно плоскую форму,

изредка кубическую. Ядра тироцитов были уплощены, смещены к базальной мембране и располагались параллельно с ней. Количество ядрышек не превышало одного. В ряде случаев на границе между коллоидом и апикальной поверхностью фолликулярных тироцитов наблюдались единичные мелкие резорбционные вакуоли. Коллоид в фолликулах был неоднородным, на фоне светлых участков имелись глыбчатые скопления. Стромальный компонент был выражен умеренно (рис. 4).

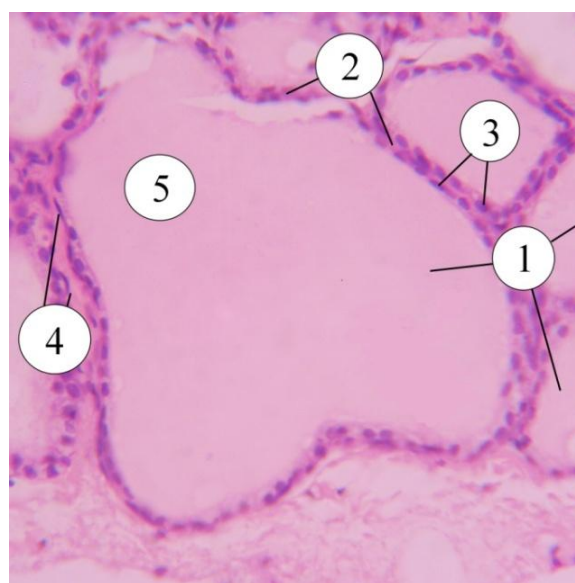


**Рис. 3.** Фрагмент щитовидной железы крысы на 7-е сут наблюдения (иммунофан): 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров; 6 – резорбционные вакуоли.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22



**Рис. 4.** Фрагмент щитовидной железы крысы на 7-е сут наблюдения (метотрексат и иммунофан): 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров.

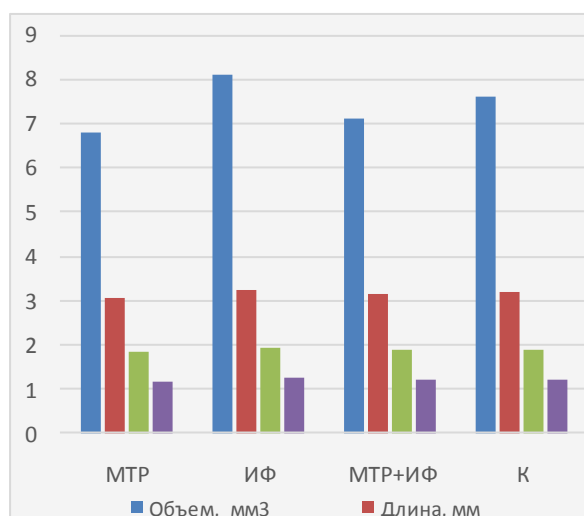
Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

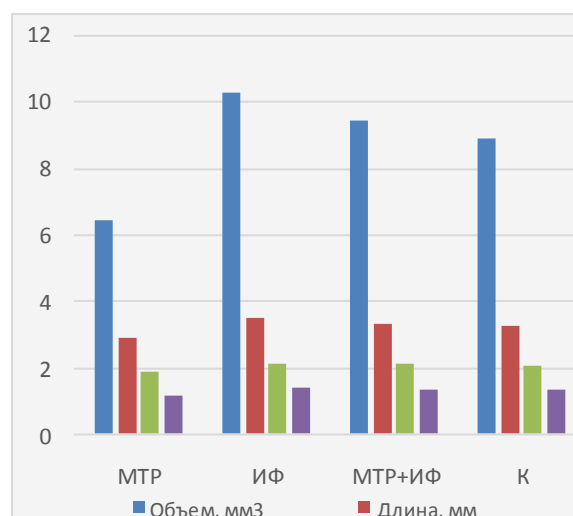
Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22

На 1-е сут после коррекции действия метотрексата с помощью иммунофана абсолютная масса щитовидной железы была незначительно меньше показателей контрольной группы – на 1,44 %, к 7-м сут динамика изменилась и данный параметр превысил показатели контрольной группы на 1,71 % (рис. 5). Сходные изменения претерпевали и линейные размеры долей щитовидной железы: длина правой доли на 1-е сут наблюдения стала меньше показателей контрольной груп-

пы на 1,57 %, к 7-м сут превышала их на 1,8 %; ширина – на 1-е сут меньше на 1,67 %, на 7-е сут больше на 2,61 %; толщина – на 1-е сут меньше на 2,57 %, на 7-е сут больше на 2,05 % (рис. 6). На 1-е сут наблюдения объем щитовидной железы у животных, которым после метотрексата была введена терапевтическая доза иммунофана, также уменьшился в сравнении с контрольной группой животных – на 6,28 %, но к 7-м сут превысил показатели контрольной группы на 6,08 %.



**Рис. 5.** Изменения органомерических показателей щитовидных желез крыс на 1-е сут наблюдения после применения метотрексата (МТР), иммунофана (ИФ), коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором (МТР+ИФ) и контрольной группы животных (К)



**Рис. 6.** Изменения органомерических показателей щитовидных желез крыс на 7-е сут наблюдения после применения метотрексата (МТР), иммунофана (ИФ), коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором (МТР+ИФ) и контрольной группы животных (К)

Полученные результаты коррелируют с данными литературы. Изменение морфоструктуры щитовидной железы под действием иммуносупрессивного препарата метотрексата сходно с изменениями, полученными Г.Ж. Бильжановой, И.В. Чекуровым и Т.Я. Вишенской (2016) в рамках исследования экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс»: было доказано, что изменения тиреоидного статуса взаимосвязаны с нарушениями механизмов адаптации организма при воздействии экстремальных факторов окружающей среды [14].

А.А. Антипов, А.А. Дельцов и Д.Н. Уразаев (2014) в своем исследовании показали, что изменения органа, сходные с влиянием иммуномодулирующего препарата иммунофана, наблюдались при воздействии йодсодержащих препаратов и проявлялись усилением функциональной активности щитовидной железы, которое реализуется последовательно синхронной активацией пролиферативных, гормонсинтетических и резорбтивных процессов [15]. Данный эффект применения иммунофана можно объяснить его регуляторным действием на две защитные системы организма: иммунную и окислительно-восстановительную, – которое опосредуется его

участием в механизмах инактивации свободнорадикальных и перекисных соединений, нормализацией перекисидации липидов и продукции медиаторов воспаления. Данные о схожем влиянии на периферические эндокринные железы при коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором имеются в работе С.А. Кашенко и В.В. Ерохиной (2013), где приводится динамика основных морфометрических параметров белых крыс после введения им циклофосфана и иммунофана: доказано, что имеется тесная связь между эндокринной и иммунной системами [16].

#### **Выводы:**

1. Введение метотрексата в дозировке 50 мкг по схеме белым беспородным крысам-самцам молодого возраста репродуктивного периода на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут) сопровождается выраженными изменениями как морфоструктуры, так и органомерических параметров щитовидной железы, что свидетельствует об активной реакции со стороны органа и угнетении его функции.

2. На 1-е и 7-е сут после введения иммуномодулятора наблюдаются изменения морфоструктуры щитовидной железы, указывающие на усиление ее функциональной ак-

тивности. Статистически значимых отличий органомерических показателей по сравнению с данными контрольной группы не выявлено.

3. При коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут) отмечаются изменения морфоструктуры и органомерических параметров щитовидной железы, свидетельствующие о благоприятном влия-

нии иммунофана на морфофункциональное состояние органа и возможности коррекции эффекта от предшествующего применения цитостатического препарата.

В последующих публикациях планируется осветить динамику морфологических и органомерических изменений щитовидной железы крыс в условиях иммуносупрессии и иммуномодуляции на поздних сроках воздействия.

### Литература

1. Eisenbarth G.S. Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects. Contemporary endocrinology. NY: Humana press; 2011. 345.
2. Кащенко С.А., Семенчук С.Н. Влияние иммунофана на органомерические параметры надпочечников лабораторных животных в эксперименте. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018; 17 (1): 19–23.
3. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 421–433.
4. Яглова Н.В., Яглов В.В., Березов Т.Т. Проблемы экспериментального моделирования гипо- и гипертиреозных состояний. Вестник РАМН. 2009; 3: 30–35.
5. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные: учебное пособие для биологических специальностей вузов. Киев: Вища школа; 1983. 383.
6. Камиллов Ф.Х., Ганеев Т.И., Козлов В.Н., Кузнецова Е.В., Максюттов Р.Р. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс. Биомедицина. 2018; 1: 59–70.
7. Fancy T., Gallagher T., Hornig J. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngologic clinics of North America. 2010; 43: 221–227.
8. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика неопухолевых заболеваний щитовидной железы: пособие для врачей. СПб.: МАПО; 2000. 55.
9. Mcglashan J.A. The thyroid gland: anatomy and physiology. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. 7<sup>th</sup> Edition. London Hodder Arnold; 2008. 314.
10. Алексеев Ю.Д., Савенкова Е.Н., Ефимов А.А., Ивахина С.А., Райкова К.А. К вопросу о синхронности возрастных изменений некоторых желез человека. Современные проблемы науки и образования. 2015; 1 (1): 1326–1332.
11. Бессалова Е.Ю. Анатомия щитовидных желез белых крыс в норме и при парентеральном введении спинномозговой жидкости. Патология. 2011; 8 (3): 100–103.
12. Смелова И.В., Головнева Е.С. Изучение морфофункциональных изменений фолликулов щитовидной железы крыс в норме и при гипотиреозе после воздействия среднеинтенсивного лазерного излучения. Вестник РГМУ. 2018; 3: 67–74.
13. Здор В.В., Тихонов Я.Н. Иммунологические и гистологические изменения в железах внутренней секреции при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе. КЭТ. 2014; 1: 55–60.
14. Бильжанова Г.Ж., Чекуров И.В., Вишневецкая Т.Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс». Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016; 2: 58.
15. Антипов А.А., Дельцов А.А., Уразаев Д.Н. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у лабораторных животных под влиянием йодсодержащих препаратов. Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. 2014; 2: 11–13.
16. Кащенко С.А., Ерохина В.В. Основные морфометрические параметры парашитовидных желез белых крыс после введения им циклофосфана и иммунофана. Морфология. 2013; 7 (2): 53–56.

## STRUCTURAL AND ORGANOMETRIC CHANGES IN RAT THYROID GLAND UNDER EARLY IMMUNOSUPPRESSIVE AND IMMUNOMODULATORY THERAPY

S.A. Kashchenko, D.V. Mosin

*St Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine*

e-mail: Dneik@yandex.ru

*One of the factors affecting the prevalence of thyroid disease is the immunopathological process, in particular immunosuppression.*

*The purpose of the study is to determine the characteristics of thyroid gland morphological structure and organometric parameters under immunosuppressive (methotrexate) and immunomodulatory (imunofan) drugs, and immunomodulatory management of immunosuppressive state during early follow-up period (1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days).*

*Materials and Methods. The study was carried out on 48 white outbred young male rats of the reproductive period, which were divided into 4 groups. The dynamics of structural and organometric parameters of the thyroid gland was studied during the early stages of observation (1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day) after administration of immunosuppressive (methotrexate) and immunomodulating (imunofan) drugs.*

*Results. When studying microscopic sections of the thyroid gland in animals exposed to methotrexate (group I), imunofan (group II), and after immunomodulatory management of immunosuppressive state (group III), the dynamics in the structure of the thyroid gland was observed during the whole follow-up period. Experimental animals demonstrated insignificant changes in follicles and thyrocytes on the 1<sup>st</sup> day after the drug administration when compared with those of the control group. The authors didn't observe any statistically significant deviations in the dynamics of the organometric indicators. Significant deviations were seen on the 7<sup>th</sup> day of observation. Changes in the morphostructure were revealed after administration of methotrexate (group I): organ mass and volume as well as lobe linear dimensions decreased, indicating an active response of the organ and its depression, which was associated with the drug inhibitory effect on the synthesis, DNA repair and cell mitosis. After isolated administration of an immunomodulator (group II) and in case of immunosuppression management with imunofan (group III) changes in thyroid morphostructure and organometric parameters were revealed on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days of observation. Such changes indicated a favorable effect of imunofan on the organ morphofunctional state: organ mass and volume as well as lobe linear dimensions increased.*

*Conclusion. In the early stages of methotrexate administration, the dynamics of thyroid changes indicated the organ depression. Positive dynamics in the thyroid structure was detected after administration of the immunomodulator, however, it was not clear-cut.*

**Keywords:** *thyroid gland, methotrexate, imunofan, immunosuppression, immunomodulation, correction, organometry.*

### References

1. Eisenbarth G.S. Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects. *Contemporary endocrinology*. NY: Humana press; 2011. 345.
2. Kashchenko S.A., Semenchuk S.N. Vliyanie imunofana na organometricheskie parametry nadpochechnikov laboratornykh zhivotnykh v eksperimente [Influence of imunofan on the organometric parameters of the adrenal glands of laboratory animals in the experiment]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2018; 17 (1): 19–23 (in Russian).
3. Nasonov E.L. Metotreksat pri revmatoidnom artrite: novye fakty i idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis: new facts and ideas]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (4): 421–433 (in Russian).
4. Yaglova N.V., Yaglov V.V., Berezov T.T. Problemy eksperimental'nogo modelirovaniya gipo- i gipertireoidnykh sostoyaniy [Problems of experimental modeling of hypo- and hyperthyroid states]. *Vestnik RAMN*. 2009; 3: 30–35 (in Russian).
5. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A. *Laboratornye zhivotnye: uchebnoe posobie dlya biologicheskikh spetsial'nostey vuzov* [Laboratory animals: training manual for biological university specialties]. Kiev: Vishcha shkola; 1983. 383 (in Russian).



6. Kamilov F.Kh., Ganeev T.I., Kozlov V.N., Kuznetsova E.V., Maksyutov R.R. Vybor sposoba primeni-niya i dozy tiamazola dlya modelirovaniya gipotireoza u laboratornykh kryss [The way of administration and dosage of thiamazole for hypothyroidism modeling in laboratory rats]. *Biomeditsina*. 2018; 1: 59–70 (in Russian).
7. Fancy T., Gallagher T., Hornig J. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010; 43: 221–227.
8. Khmel'nitsky O.K. *Histological diagnosis of non-neoplastic diseases of the thyroid gland: a manual for doctors* [Histological diagnosis of non-neoplastic thyroid diseases: physician's manual]. St. Petersburg: MAPO; 2000. 55 (in Russian).
9. Mcglashan J.A. *The thyroid gland: anatomy and physiology*. *Otorhinolatyngology, Head and Neck Surgery*. 7<sup>th</sup> Edition. London Hodder Arnold; 2008. 314.
10. Alekseev Yu.D., Savenkova E.N., Efimov A.A., Ivakhina S.A., Raykova K.A. K voprosu o sinkhron-nosti vozrastnykh izmeneniy nekotorykh zhelez cheloveka [Some words about synchronization of age-related changes in some human glands]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 1 (1): 1326–1332 (in Russian).
11. Bessalova E.Yu. Anatomiya shchitovidnykh zhelez belykh kryss v norme i pri parenteral'nom vvedenii spinnomozgovoy zhidkosti [Thyroid anatomy of white rats in the norm and under parenteral administration of cerebrospinal fluid]. *Patologiya*. 2011; 8 (3): 100–103 (in Russian).
12. Smelova I.V., Golovneva E.S. Izuchenie morfofunktsional'nykh izmeneniy follikulov shchitovidnoy zhelezy kryss v norme i pri gipotireoze posle vozdeystviya sredneintensivnogo lazernogo izlucheniya [The study of morphological and functional changes in the thyroid follicles of healthy rats and rats with experimentally introduces hypothyroidism following exposure to medium power radiation]. *Vestnik RGMU*. 2018; 3: 67–74 (in Russian).
13. Zdor V.V., Tikhonov Ya.N. Immunnye i gistologicheskie izmeneniya v zhelezakh vnutrenney sekretsii pri eksperimental'nom tireotoksikoze i gipotireoze [Immune and histological changes in the endocrine glands in experimental thyrotoxicosis and hypothyroidism]. *KET*. 2014; 1: 55–60 (in Russian).
14. Bil'zhanova G.Zh., Chekurov I.V., Vishnevskaya T.Ya. Morfofunktsional'nyy profil' shchitovidnoy zhelezy samtsov kryss Wistar v ramkakh eksperimental'noy modeli «Gipotireoz-stress» [Morphofunctional profile of thyroid gland in Wistar male rats within the framework of experimental “Hypothyroidism-stress” model]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016; 2: 58 (in Russian).
15. Antipov A.A., Del'tsov A.A., Urazaev D.N. Morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy u laboratornykh zhyvotnykh pod vliyaniem yodsoderzhashchikh preparatov [Morphofunctional changes of the thyroid gland in laboratory animals under iodine-containing drugs]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennye zhyvotnye*. 2014; 2: 11–13 (in Russian).
16. Kashchenko S.A., Erokhina V.V. Osnovnye morfometricheskie parametry parashchitovidnykh zhelez belykh kryss posle vvedeniya im tsiklofosfana i imunofana [The main morphometric parameters of the parathyroid glands in white rats after cyclophosphamide and imunofan administration]. *Morfologiya*. 2013; 7 (2): 53–56 (in Russian).