

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЧКИ И ПЕЧЕНИ НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОПИЛТИОУРАЦИЛА*

Побеленский К. О.^{1,2}, Легащ Е. И.¹, Побеленский О. М.², Побеленская Л. А.²

¹ Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков, Украина;

² Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина, pobelensky@gmail.com

Как показывает масштабное эпидемиологическое исследование, в мире увеличивается распространенность гипер- и гипотиреоза, особенно в районах с неблагоприятным йодным статусом [1]. Например, в США клинически манифестированный тиреотоксикоз регистрируется в 100–200 случаях на 100000 населения в год, хотя ранее этот показатель составлял 30 случаев на то же количество. Распространенность гипотиреоза колеблется от 0,2% до 5,3% населения в Европе и от 0,3% до 3,7% — в США. Учитывая, что гормональная дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) повышает риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) [2], актуальной является разработка экспериментальных моделей на животных, сочетающих оба вида патологий.

Спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR широко используются для изу-

чения целого ряда патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, резистентность к инсулину, нарушения липидного обмена [3, 4]. Патологические и патоморфологические признаки АГ у данной линии крыс наиболее близки к таковым у человека [5, 6]. При этом, повышенные показатели систолического давления у животных начинают развиваться с 5–6 недель, окончательно стабилизируясь на уровне в 1,6 раза выше нормального к 4,5 месяцам [6].

Пропилтиоурацил (ПТУ) является одним из препаратов тиреостатического действия, ранее широко использовавшимся при лечении диффузного и узлового токсического зоба. И хотя в настоящее время его применение в клинической практике ограничено первым триместром беременности у пациенток с тиреотоксикозом, он продол-

* Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Свойства криоконсервированных первичных культур клеток эндокринных желез неонатальных животных *in vitro* и *in vivo* при трансплантации» (№ государственной регистрации 0116U003494).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 20.11.2019.

жают применяться в экспериментальной практике для моделирования гипотиреоза и гиперплазии ЩЖ у крыс [7, 8]. ПТУ подавляет синтез тиреоидных гормонов путем ингибирования активности тиропероксидазы в ЩЖ и блокирует превращение тироксина в трийодтиронин на периферии [8]. Наблюдаемое при этом повышение уровня ТТГ приводит к характерным патоморфологическим изменениям паренхимы ЩЖ, которые выражаются в увеличении высоты фолликулярного эпителия, возрастании ядерно-цитоплазматического отношения тироцитов, фолликулярной гипертрофии и гиперплазии [7, 9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали самок крыс линии SHR 6-месячного возраста. Поскольку данная линия крыс получена путем селективного инбридинга крыс Вистар [14], последние использовались в качестве нормотензивного контроля. Животные содержались в виварии Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины со свободным доступом к сбалансированному сухому корму («Гора», Украина). На протяжении всего эксперимента ПТУ («Sigma», США) в концентрации 0,1% давали в составе питьевой воды по методу Polychronakos C. и соавт. [7]. Животные были разделены на 2 экспериментальные группы (n = 12 в каждой): 1 группа (гипертензивные) — крысы линии SHR с введением ПТУ; 2 группа (нормотензивные) — крысы Вистар с введением ПТУ. Интактные крысы обеих линий служили контролем. Крыс декапитировали на 17-е, 25-е, 31-е и 39-е эксперимента. Щитовидные железы, почки и печень животных фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, после чего подвергали гистологической проводке. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Исследование гистологических срезов проводили с использованием светового микроскопа AmScore XYL-403 («AmScore», Китай) с цифровой камерой.

В гистологических препаратах ЩЖ измеряли высоту фолликулярного эпителия

В ряде работ показано системное токсическое действие ПТУ, которое приводит к уменьшению массы тела, лейкопении, анемии, нарушению свертываемости крови и повреждению печени [10–13]. Учитывая данный факт, необходимо изучать системные эффекты от введения ПТУ при разработке новой модели на животных.

Цель работы — сравнительное изучение морфологических характеристик щитовидной железы, почки, печени и биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, мочевины, билирубина, креатинина) у нормо- и гипертензивных крыс на фоне введения пропилтиоурацила.

(ВФЭ), количество фолликулов с сосочковыми структурами на 1 поле зрения при увеличении $\times 200$ (0,15 мм²). В гистологических препаратах почки измеряли площадь капиллярных клубочков (Skk), в препаратах печени — большую и малую оси центральной вены печеночных долек. Подсчеты проводили на 5 срезах каждого органа. Для измерений использовали программу AxioVision Rel. 4.8 («CarlZeiss», Германия). В 10 полях зрения накапливали не менее 100 измерений каждого морфологического показателя. Среднюю площадь центральной вены печеночных долек (Scв) определяли по формуле площади эллипса: $Scв = \pi \cdot a \cdot b$, где a — большая полуось, b — малая полуось центральной вены.

Биохимические показатели печени и почек определяли в сыворотке крови крыс на 39 сутки эксперимента. Измеряли АСТ и АЛТ с использованием тест-наборов производства «Erba Lachema» (Чехия), общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин — тест-наборов производства «High Tecnology, Inc» (США). Измерения показателей проводили в соответствии с инструкциями производителя.

При выполнении экспериментов на животных придерживались национальных «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперименталь-

ных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.).

Для статистического анализа данных использовали программы Statistica и Excel. Нормальность распределения дат определяли с помощью W-критерия Шапиро–Уилки. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения \pm стандартное

отклонение и медианы \pm интерквартильный размах (разность между квартилями 3 и 1 порядка). Статистическую значимость отличий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После применения ПТУ у крыс обеих линий увеличивались размеры (по визуальной оценке) и масса ЩЖ по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$) (рис. 1, а, б). Эти данные совпадают с результатами других авторов, которые также установили возрастание массы ЩЖ вследствие гипертрофических и гиперпластических процессов на фоне приема ПТУ [10, 15].

Гистологические образцы ЩЖ контрольных животных 1-й и 2-й групп выявили фолликулы разных размеров, полости которых содержали ацидофильный коллоид с вакуолями резорбции (рис. 2, а). Фолликулы выстланы кубическими фолликулярными эпителиальными клетками с округлыми ядрами.

У экспериментальных крыс обеих групп на 17-е сутки от начала приема ПТУ обнаружены изменения в ткани ЩЖ. У крыс линии SHR (1-я группа) наблюдались фолликулы в основном без коллоидного содержимого, выстланные призматическим эпителием.

Часто присутствуют пролиферирующие фолликулярные клетки, заполняющие просвет фолликула (рис. 2, б). В некоторых фолликулах обнаруживается несколько слоев клеток.

У крыс Вистар (2-я группа) в ткани ЩЖ на 17-е сутки установлено присутствие фолликулов переменного размера, частично или полностью заполненных коллоидом (рис. 2, в). Большинство фолликулов выстланы кубическим эпителием; некоторые — призматическим эпителием. Изредка наблюдаются фолликулы с многослойным эпителием, а также крупные фолликулы с развитием сосочковой пролиферации эпителия. В строме органа выявляются признаки венозной гиперемии.

На 31-е сутки в обеих группах наблюдается сходная картина (рис. 2, г, д), которая характеризуется интенсивной интрафолликулярной гиперплазией эпителия. В ЩЖ преобладают мелкие фолликулы без коллоида, выстланные призматическим эпителием, практически полностью заполняющим их просвет. В строме ЩЖ наблюдаются множественные расширенные застойные кровеносные капилляры. На 39-е сутки в ЩЖ животных обеих групп продолжали определяться вышеописанные признаки гиперплазии (рис. 2, е), однако застойные явления в кровеносных сосудах стромы были менее выраженными, чем на предыдущих сроках наблюдения.

Пролиферация интрафолликулярного эпителия ЩЖ с образованием внутрифолликулярных сосочковых структур и признаки гиперемии в строме органа также были обнаружены другими авторами при введении тиомочевины и ее производных, к которым относится ПТУ, крысам, мышам, овцам [16–18]. Авторы объясняют данные изменения стимуляцией пролиферативной активности фолликулярного эпителия на фоне низкого уровня Т4 и повышенного уровня ТТГ. Вследствие активного деления клеток фолликулярного эпителия образуются его проекции в просвет фолликула (сосочки). Просвет фолликула при этом приобретает неправильную извитую форму либо отсутствует вовсе.

Хорошо известна гепатотоксичность ПТУ [11–13]. Предполагаемый механизм ПТУ-индуцированного повреждения печени, как считается, состоит в нарушении процесса детоксикации из-за снижения активности уридин-дифосфоглюкуронозилтрансферазы [12, 13]. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что ПТУ

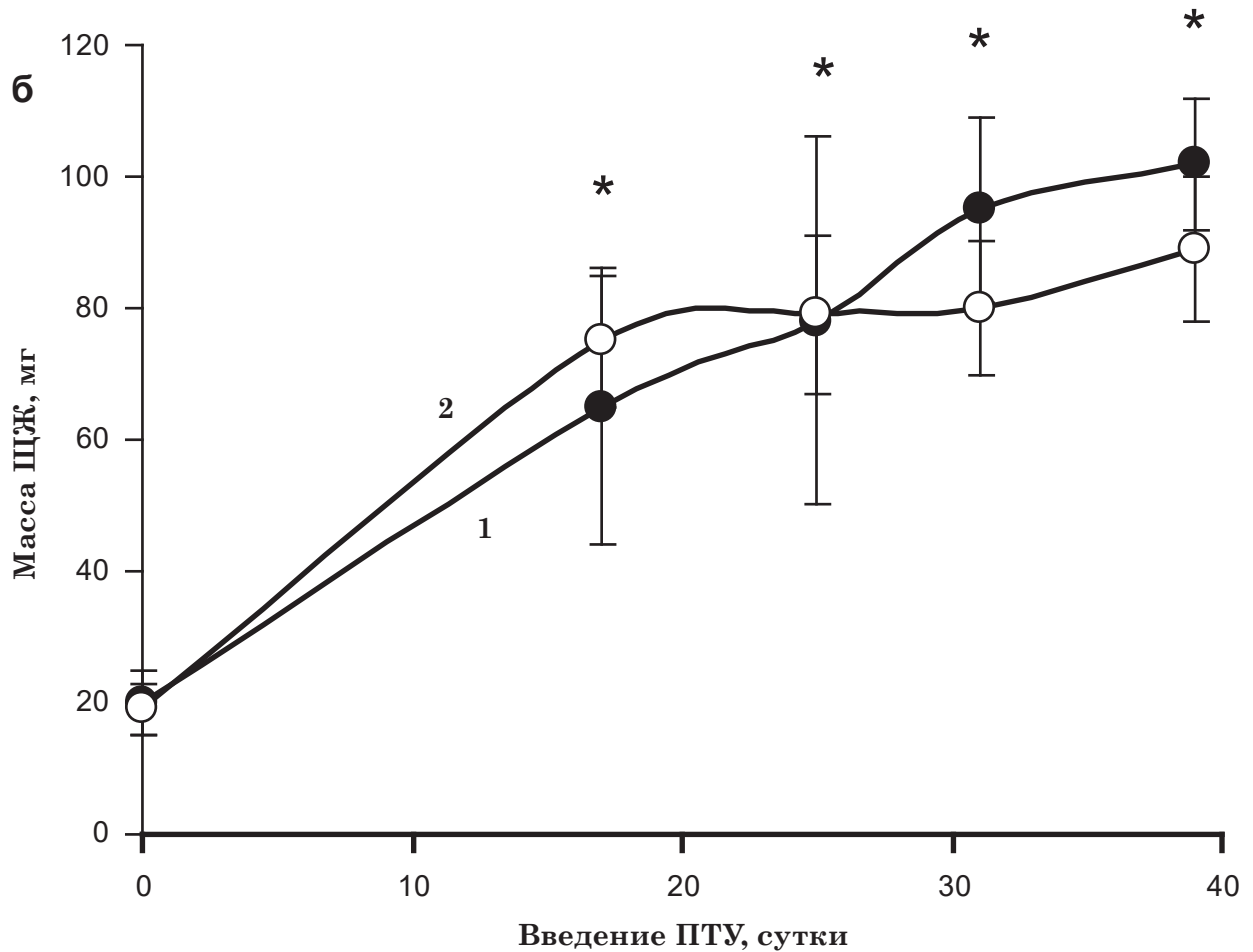
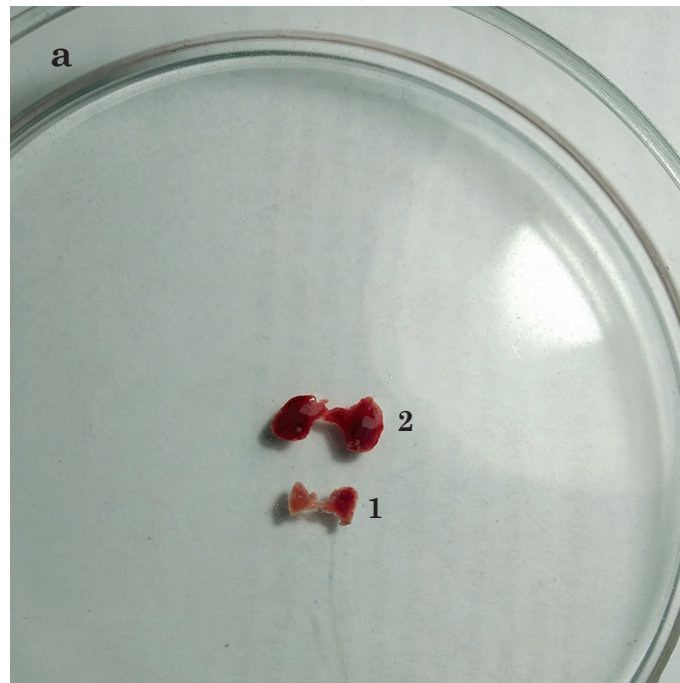


Рис. 1. Изменение размера и массы ЩЖ под действием 0,1 % ПТУ.

А — визуальная оценка ЩЖ intactной крысы линии SHR (1) и крысы той же линии на 39 сутки введения ПТУ (2).

Б — изменение массы ЩЖ у крыс 1-й (1) и 2-й (2) групп с различными сроками введения ПТУ;
* — отличия значимы по сравнению с контролем.

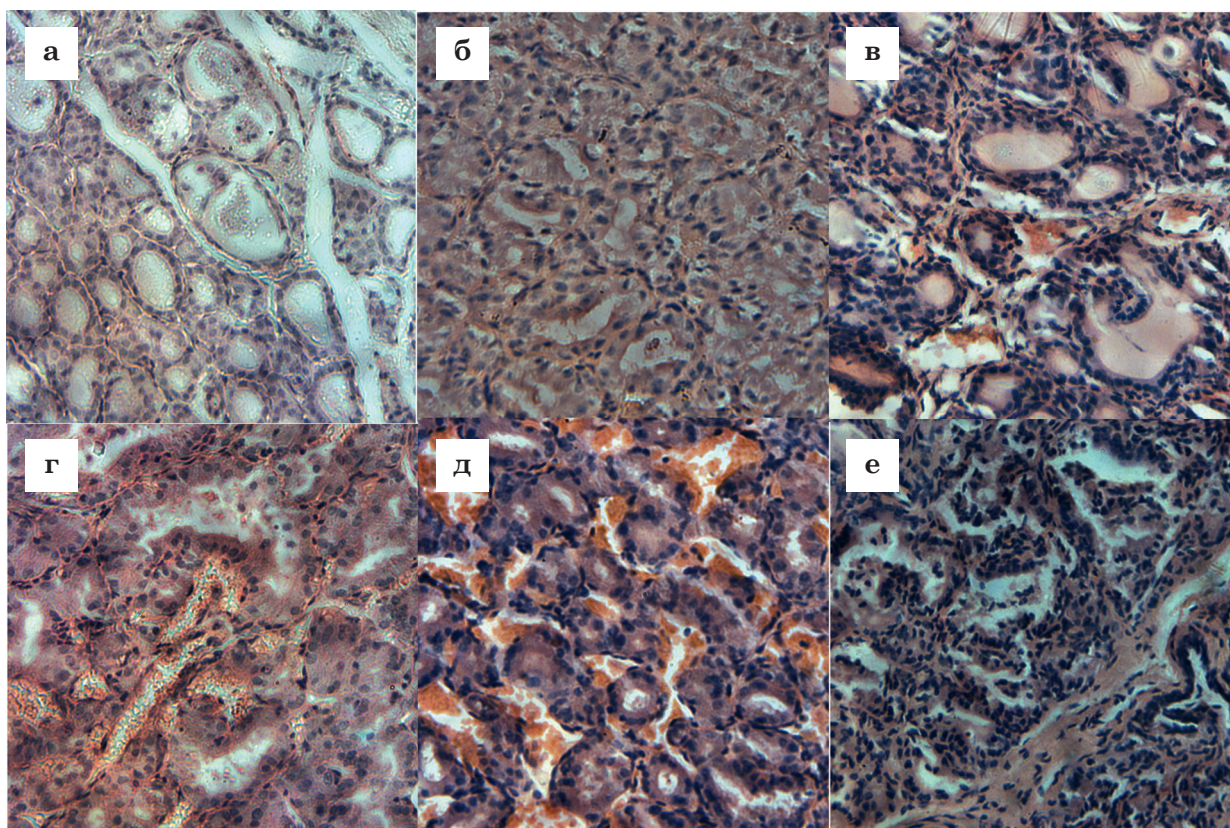


Рис. 2. Микрофотографии срезов ЩЖ контрольной крысы (а) и крыс 1-й (б, г) и 2-й (в, д, е) групп на 17-е (б, в), 31-е (г, д) и 39-е (е) сутки введения 0,1 % ПТУ.

вызывает в печени паренхиматозный некроз, кровоизлияние, разрушение дольчатой архитектуры, иммуноопосредованные реакции в виде появления воспалительного инфильтрата в органе и аутоантител в крови [13]. Исходя из этого, нами был проведен гистологический анализ печени нормо- и гипертензивных крыс, получавших ПТУ на протяжении 39-ти суток.

В гистологической структуре печени животных 1-й группы были обнаружены патологические изменения (рис. 3, б). Клетки имели признаки жировой вакуолизации цитоплазмы. Обращали на себя внимание полнокровные центральные вены и расширенные синусоидные капилляры печени. Во многих из них наблюдалось присутствие эритроцитов. В паренхиме органа выявлялся фокальный некроз в виде небольших участков увеличенных в размерах клеток со слабо-окрашенной цитоплазмой, ядрами с признаками кариопикноза или кариорексиса. У животных 2-й группы полнокровные сосуды было менее выраженным (рис. 3, в), однако наблюдалось утолщение стенок

центральных вен. Наблюдения предыдущих авторов также выявили венозную гиперемия ЩЖ, легких, печени, селезенки, кожи при введении ПТУ [16, 18, 19]. До сих пор до конца не ясен механизм, посредством которого ПТУ вызывает васкулит и кровоизлияния, однако известно о ведущей роли аутоимунных процессов в патогенезе данного осложнения [19].

В почках животных 1-й и 2-й групп на 39-е сутки эксперимента не наблюдалось значительных изменений по сравнению с контролем (рис. 3, г–е). В корковом слое почек определялись почечные тельца с капиллярными клубочками, окруженным мочевым пространством и однослойным плоским эпителием капсулы Шумлянско–Боумана. Эпителий проксимальных и дистальных канальцев не имел выраженных патологических изменений.

В таблице представлены некоторые морфометрические показатели ЩЖ, печени, почек и биохимические показатели сыворотки крови крыс 1-й и 2 групп на 39-е сутки эксперимента.

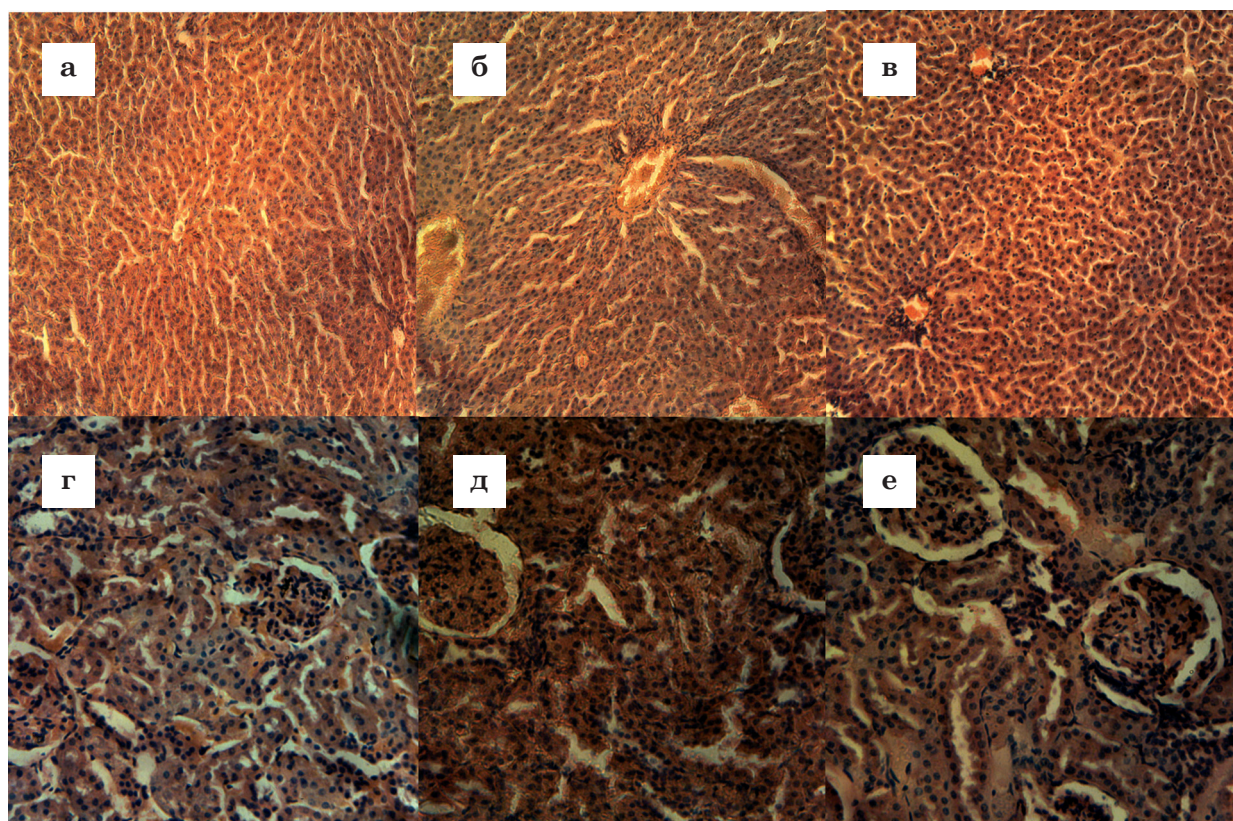


Рис. 3. Микрофотографии срезов печени (а–в) и почек (г–е) контрольной крысы линии SHR (а, г) и крыс 1-й (б, д) и 2-й (в, е) групп на 39-е сутки введения 0,1 % ПТУ.

У животных обеих экспериментальных групп наблюдалось значимое увеличение показателей ВФЭ, площади центральной вены печеночной дольки (Сцв), АСТ и АЛТ по сравнению с контролем (табл.). У крыс 1-й группы показатели ВФЭ и количества фолликулов с интрафолликулярными сосочковыми структурами были значимо выше по сравнению с крысами 2-й группы. Эти данные в комплексе с результатами гистологического исследования свидетельствуют о более высокой чувствительности крыс линии SHR к моделированию гипертрофических (увеличение размера тироцитов) и гиперпластических (увеличенное количество патологических фолликулов) процессов в ЩЖ под воздействием ПТУ.

Значимое повышение уровней АЛТ (в 1,8 раза) и АСТ (в 2 раза) было зафиксировано в сыворотке крови гипертензивных крыс по сравнению с нормотензивными на 39-е сутки введения ПТУ (см. табл.). Оно сопровождалось увеличением показателя Сцв в 1,6 раза у животных 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

При этом значимых отличий в уровнях общего и прямого билирубина выявлено не было. Это в целом говорит о том, что под воздействием ПТУ в большей мере протекают процессы цитолиза гепатоцитов с выходом индикаторных ферментов, чем холестаза.

В наших экспериментах не было выявлено явных структурных и функциональных нарушений почек под действием введения ПТУ у крыс обеих групп, о чем свидетельствуют результаты гистологического исследования и биохимический анализ уровней мочевины и креатинина (см. табл.).

В настоящее время наличие АГ отмечается приблизительно у 30% больных гипотиреозом [2]. Комплексный механизм ее развития включает изменение сердечного выброса, атерогенную дислипидемию, снижение эластичности стенки сосудов, а также уменьшение эндотелий- и NO-зависимой вазодилатации. АГ на фоне гипотиреоза значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированную с ними летальность.

Морфометрические показатели ЩЖ, печени, почек и биохимические показатели сыворотки крови крыс 1-й и 2-й групп на 39-е сутки введения 0,1 % пропилигиурацила

Показатели	SHR (1-я группа)		Вистар (2-я группа)		SHR (контроль)		Вистар (контроль)	
	М	ИР	М	ИР	М	ИР	М	ИР
ВФЭ, мкм	13,90 #*	4,72	8,60 #	2,65	5,01	1,43	6,10	1,69
КПФ	8,0 *	3,0	4,0	4,0	—	—	—	—
СЦВ, мкм ²	1805,1 #*	1936,9	1102,6 #	1547,7	284,9	235,8	252,9	191,7
СКК, мкм ²	4627,0	2432,5	4502,0	1326,0	4534,5	1019,8	4412,1	1211,3
АСТ, МЕ/л	195,5 #*	49,2	97,5 #	12,5	56,5	5,1	35,8	4,9
АЛТ, МЕ/л	71,0 #*	6,7	39,5 #	4,5	36,2	5,2	30,1	3,1
Билирубин общий, мкмоль/л	2,0	0,3	1,3	0,7	2,56	0,2	1,6	0,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,15	0,60	0,35	0,17	0,17	0,09	0,25	0,70
Мочевина, ммоль/л	6,8	1,3	5,0	0,4	5,8	0,7	4,9	0,9
Креатинин, мкмоль/л	44,0	9,4	36,4	18,2	47,6	6,9	40,1	11,3

Примечание:

М — медиана;

ИР — интерквартильный размах;

КПФ — количество патологических фолликулов с сосочковыми структурами на 0,15 мм²;

— показатель значимо различается по сравнению с контролем соответствующей группы, $p < 0,05$;

* — показатель 1-й группы значимо различается по сравнению с показателем 2-й группы, $p < 0,05$.

В связи с этим, модели на животных, сочетающие АГ и дисфункцию ЩЖ, являются востребованными в качестве экспериментальной платформы для медицинских и фармакологических исследований.

В представленной работе установлено, что введение 0,1 % ПТУ вызывает у крыс линии SHR изменения, характерные для ТТГ-индуцированной гипертрофии и гиперплазии ткани ЩЖ. Это позволяет использовать их в качестве вышеназванных модельных

животных. При этом крысы линии SHR являются более чувствительными к тиреостатическому действию ПТУ, чем нормотензивные крысы той же генетической основы (линии Вистар). Гепатотоксический эффект ПТУ у крыс затрагивает паренхиму печени и ее сосудистое русло, причем у животных линии SHR изменения уровней аминоксифераз и площади центральной вены печени значимо выше по сравнению с крысами линии Вистар.

ВЫВОДЫ

1. При введении 0,1% ПТУ в течение 39-ти суток у гипертензивных крыс линии SHR и нормотензивных крыс линии Вистар наблюдались увеличение массы ЩЖ, высоты фолликулярного эпителия, количе-

ства патологических фолликулов с сосочковыми структурами, а также другие морфологические признаки ТТГ-индуцированных гипертрофических и гиперпластических процессов ЩЖ.

2. Для обеих линий крыс подтверждена гепатотоксичность ПТУ, которая выражалась в появлении очагов патологических изменений гистологической структуры печени, венозной гиперемии и возрастании уровней аминотрансфераз.
3. Крысы линии SHR оказались более чувствительными к тиреостатическому и гепатотоксическому действию ПТУ, чем крысы линии Вистар, что проявлялось в статистически значимом увеличении показателей высоты фолликулярного эпителия, количества патологических фолликулов с сосочковыми структурами, площади центральной вены печеночной доли и уровней аминотрансфераз.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Taylor P, Albrecht D, Scholz A, et al. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(5): 301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
2. Berta E, Lengyel I, Halmi S, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482.
3. Diaz AI, Moyon B, Coan PM, et al. *Dis Model Mech* 2016; 9(4): 463-471. doi: 10.1242/dmm.024208.
4. Aitman TJ, Glazier AM, Wallace CA, et al. *Nat Genet* 1999; 21(1): 76-83. doi: 10.1038/5013.
5. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, et al. *Circulation* 1995; 91(1): 161-170. doi: 10.1161/01.cir.91.1.161.
6. Bianchi G, Fox U, Imbasciati E. *Life Sci* 1974; 14(2): 339-347.
7. Polychronakos C, Guyda HJ, Patel B, et al. *Endocrinology* 1986; 119(3): 1204-1209. doi: 10.1016/0006-291X(88)90219-7.
8. Shiroozu A, Taurog A, Engler H, et al. *Endocrinology* 1983; 113(1): 362-370.
9. Pobelensky KO, Kolot NV, Protsenko ES, et al. *Morphologia* 2019; 13(3): 93-98. doi: 10.26641/1997-9665.2019.3.93-98.
10. Mellert W, Deckardt K, Walter J, et al. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003; 38(3): 368-377. doi: 10.1016/j.yrtph.2003.07.003.
11. Malozowski S, Chiesa A. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7): 3161-3163. doi: 10.1210/jc.2010-1141.
12. Gomez-Peralta F, Velasco-Martínez P, Abreu C, et al. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 17: 0173. doi: 10.1530/EDM-1.
13. Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, et al. *Advanced Pharm Bull* 2015; 5(1): 1-11. doi: 10.5681/apb.2015.001.
14. Bianchi G, Fox U, Imbasciati E. *Life Sci* 1974; 14(2): 339-347.
15. Hood A, Liu YP, Gattone VH, et al. *Toxicol Sci* 1999; 49(2): 263-271.
16. Elkalawy SA, Abo-Elnour RK, El Deeb DF, et al. *Egyp J Histol* 2013; 36(1): 92-102.
17. Ferreira E, Silva AE, Serakides R, et al. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2007; 59(5): 1245-1249.
18. Mostaghni K, Badii K, Khodakaram-Tafti A, et al. *Veterinarski Arhiv* 2008; 78(3): 209-216.
19. Griswold WR, Mendoza SA, Johnston W. *West J Med* 1978; 128(6): 543-546.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЧКИ И ПЕЧЕНИ НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОПИЛТИОУРАЦИЛА

Побеленский К. О.^{1,2}, Легач Е. И.¹, Побеленский О. М.², Побеленская Л. А.²

¹ *Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков, Украина;*

² *Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,
г. Харьков, Украина,
pobelensky@gmail.com*

Целью работы было сравнительное изучение морфологических характеристик щитовидной железы (ЩЖ), почки, печени и биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, мочевины, общего и прямого билирубина, креатинина) у нормо- и гипертензивных крыс на фоне введения пропилтиоурацила (ПТУ).

Материалы методы. Эксперименты проводили на самках крыс линии SHR 6-месячного возраста. Крысы линии Вистар использовались в качестве нормотензивного контроля. Гипотиреоз вызывали в течение 39-ти дней с помощью 0,1 % раствора ПТУ, добавленного в питьевую воду. На разные сутки эксперимента крыс забивали; брали кровь для определения биохимических показателей и образцы ЩЖ, почки, печени для приготовления гистологических срезов.

Результаты. У крыс обеих групп наблюдалось значимое (в 5 раз) увеличение массы ЩЖ по сравнению с интактными животными. Гистопатологически фолликулярный эпителий ЩЖ характеризовался выраженными признаками гипертрофии и гиперплазии. В печени наблюдались жировая вакуолизация гепатоцитов и фокальный некроз. Отмечено появление венозной гиперемии в ЩЖ и печени на фоне приема ПТУ. В почках не было выявлено явных патологических изменений. Крысы линии SHR оказались более чувствительными к тиреостатическому и гепатотоксическому действию ПТУ, чем крысы линии Вистар. Об этом свидетельствовало значимое увеличение высоты фолликулярного эпителия и количества патологических фолликулов с сосочковыми структурами, повышение уровней АЛТ, АСТ, увеличение средней площади центральной вены печени у гипертензивных крыс.

Выводы. Таким образом, введение ПТУ вызывает у крыс линии SHR характерные морфологические изменения в ткани ЩЖ, что позволяет использовать крыс данной линии в качестве модельных животных при изучении дисфункции ЩЖ на фоне гипертензии.

Ключевые слова: щитовидная железа, печень, почки, гипертензивные крысы, пропилтиоурацил.

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, НИРКИ Й ПЕЧІНКИ НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ПРОПІЛТІОУРАЦИЛУ

Побеленський К. О.^{1,2}, Легач Є. І.¹, Побеленський О. М.², Побеленська Л. А.²

¹ *Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України,
м. Харків, Україна;*

² *Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
м. Харків, Україна,
pobelensky@gmail.com*

Метою роботи було порівняльне вивчення морфологічних характеристик щитовидної залози (ЩЗ), нирки, печінки і біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, сечовини, загального і прямого білірубіну, креатиніну) у нормо- та гіпертензивних щурів на тлі введення пропілтіоурацилу (ПТУ).

Матеріали і методи. Експерименти проводили на самицях щурів лінії SHR 6-місячного віку. Щури лінії Вистар були використані в якості нормотензивного контролю. Гіпотиреоз викликали протягом 39-ти днів за допомогою 0,1% розчину ПТУ, доданого в питну воду. На різну добу експерименту щурів знеживлювали; збирали кров для визначення біохімічних показників і зразки ЩЗ, нирки, печінки для приготування гістологічних зрізів.

Результати. У щурів обох груп спостерігалось значуще (в 5 разів) збільшення маси ЩЗ в порівнянні з інтактними тваринами. Гістопатологічно фолікулярний епітелій ЩЗ характеризувався вираженими ознаками гіпертрофії і гіперплазії. В печінці спостерігалися жирові вакуолізація гепатоцитів і фокальний некроз. Відзначено появу венозної гіперемії в ЩЗ і печінці на тлі прийому ПТУ. У нирках не було виявлено явних патологічних змін. Щури лінії SHR виявилися більш чутливими до тиреостатичної та гепатотоксичної дії ПТУ, ніж щури лінії Вистар. Про це свідчило значуще збільшення висоти фолікулярного епітелію і кількості патологічних фолікулів з сосочковими структурами, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, збільшення середньої площі центральної вени печінки у гіпертензивних щурів.

Висновки. Таким чином, введення ПТУ викликає у щурів лінії SHR характерні морфологічні зміни в тканині ЩЗ, що дозволяє використовувати щурів даної лінії в якості модельних тварин при вивченні дисфункції ЩЗ на тлі гіпертензії.

Ключові слова: щитовидна залоза, печінка, нирки, гіпертензивні щури, пропілтіоурацил.

BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE THYROID GLAND, KIDNEY AND LIVER OF NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE RATS ON THE BACKGROUND OF PROPYLTHIOURACIL APPLICATION

K. O. Pobelensky^{1,2}, E. I. Legach¹, O. N. Pobelensky², L. A. Pobelenskaya²

¹ *Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine,*

² *Kharkiv National University by V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine
pobelensky@gmail.com*

The aim of the work was a comparative study of the morphological characteristics of the thyroid gland (TG), kidney, liver, and blood biochemical indicators (ALT, AST, urea, total and direct bilirubin, creatinine) in normo- and hypertensive rats with propylthiouracil (PTU) application.

Materials. The experiments were performed on female SHR rats of 6 months of age. Wistar rats were used as a normotensive control. Hypothyroidism was induced for 39 days using 0.1% PTU added to drinking water. On different days of the experiment, the rats were killed; blood was taken to determine biochemical indicators and samples of the thyroid gland, kidney, liver for the preparation of histological slides.

Results. In rats of both groups, a significant (5-fold) increase in thyroid mass was observed in comparison with intact animals. Histopathologically, the follicular epithelium of TG was characterized by pronounced signs of hypertrophy and hyperplasia. Fatty vacuolization of hepatocytes and focal necrosis were observed in the liver. The appearance of venous hyperemia in the TG and the liver was noted with the intake of PTU. No obvious pathological changes were detected in the kidneys. SHR rats were found to be more sensitive to the thyrostatic and hepatotoxic effects of PTU than Wistar rats. This was evidenced by a significant increase in the height of the follicular epithelium and the number of pathological follicles with papillary structures, an increase in the levels of ALT, AST, and an increase in the average area of the central vein of the liver in hypertensive rats. Thus, PTU application induces characteristic morphological changes in the TG in SHR rats, which allows the use of rats of this line as model animals when studying thyroid dysfunction against hypertension.

Key words: thyroid gland, liver, kidney, hypertensive rats, propylthiouracil.