

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОПРЕПАРАТІВ ЕМБРІОФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ КРОЛІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Малова Н. Г., Комарова І. В.,<sup>1</sup> Юрченко Т. М., Сергієнко Л. Ю., Сиротенко Л. А.,  
Бречка Н. М., Таранова К. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;  
<sup>1</sup>Інститут кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

Відомо, що на теперішній час не існує ефективної патогенетичної терапії гіпотиреозу, а лікування зводиться до заходів замісної терапії, засобами якої є різні варіанти лікарських форм тиреоїдних гормонів. Однак тривале застосування гормональних препаратів може призводити до побічних ефектів і, як наслідок, до важких ускладнень. Крім того, замісна терапія не тільки не сприяє відновленню функціональної активності щитовидної залози (ЩЗ), а й навпаки, за механізмом зворотного зв'язку викликає пригнічення тиреоїдної функції [1–3].

Останнє десятиріччя характеризується інтенсивним розвитком нового напрямку в медицині — клітинної і тканинної терапії, яка є ефективним методом, що нормалізує патологічні процеси в організмі. Це особливо актуально у зв'язку із зростанням частоти захворювань, які супроводжуються імунною та ендокринною недостатністю [4].

Як альтернативний шлях відновлення функціональної активності ЩЗ може розглядатися використання препаратів із кріоконсервованих фетальних клітин та тканин. Терапія біопрепаратами сприяє відновленню гормонального гомеостазу, адекватній нейроендокринній та імунній регуля-

ції функцій організму [5–9], що підтверджується результатами експериментальних та клінічних досліджень [10–14]. Тканини фетоплацентарного комплексу містять велику кількість різних активаторів регенерації: фактор росту фібробластів, фактор росту нервів, фактор, стимулюючий ріст макрофагальних та еритроїдних колоній, а також антипроліферативні цитокіни [15]. Механізм дії кріоконсервованих біопрепаратів ембріофетоплацентарного комплексу заснований на зберіганні метаболічно активних речовин природного походження, що корегують імунологічний статус пацієнта і мають поліфармакологічні властивості. Білково-пептидний комплекс, виділений з фетальних тканин, має виразну антиоксидантну активність, імуностимулюючу дію, протизапальний і ранозагоюючий ефект [16–17]. Тому кріоконсервовані біопрепарати — суспензія фетальних тканин (СФТ) та фетальний тимус (ФТ) розглядалися нами як можливі коректори тиреоїдної патології.

Виходячи з вищевказаного, метою нашого дослідження була порівняльна оцінка впливу біопрепарату суспензії фетальних тканин (СФТ) та фетального тимуса (ФТ) на тиреоїдний статус кролів з експериментальним гіпотиреозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Отримання біологічного матеріалу, приготування біопрепаратів, а також кріоконсервування і зберігання контейнерів з препаратами ФТ та СФТ здійснювали за технологією, розробленою Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАНУ [18]. Донорами трансплантату фетальної за грудинної залози і СФТ були абортвані плоди людини (при відсутності патології розвитку і інфікованості плоду). Вагітність зі строком гестації від 20–24 тижнів переривалася за соціальними показниками. До складу препарату СФТ входили: ембріональний тимус, селезінка, серце, легені, нирки, кишечник та печінка. Фрагменти тканин ФТ масою від 500 мг та ін'єкційні дози СФТ об'ємом 1,5 мл з дотриманням правил асептики та антисептики розміщувались у стерильні одноразові контейнери фірми «Nunc» для низькотемпературного консервування.

Біологічну дію кріоконсервованих ФТ та СФТ вивчали в двох серіях експериментів на 30 самиць кролів породи Шиншилла, які були розподілені на групи.

*Група 1* — інтактний контроль (ІК).

*Група 2* — еутиреоїдний контроль (ЕК). Еутиреоїдним тваринам проводили маніпуляції, аналогічні тим, що робили піддослідним кролям (удавана операція — в серії з підсадки тимуса або ін'єкції фізіологічного розчину в серії з уведенням СФТ).

*Група 3* — мерказоліловий контроль (МК). Для досягнення стану гіпотиреозу кролям протягом двох місяців перорально за допомогою зонду вводили мерказоліл в дозі 10 мг/кг у 2 % розчині крохмалю [19]. Гіпотиреоїдний стан верифікувався гормональними дослідженнями рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу виробництва «Алкор-Біо» (Росія) та імуноферментного аналізатора Stat Fax 2100.

*Група 4* — дослідження дії ФТ. На фоні експериментального гіпотиреозу здійснювалась підсадка біопрепарату тимуса (МК+ФТ). Імплантація препарату проводилась хірургічним шляхом, для чого кролям на спині, в області лопатки, під місцевим но-

вокаїновим наркозом робили підшкірну кишню, в яку вносили стерильний фрагмент людського фетального тимуса масою 700–800 мг на одну тварину. Розріз зашивали та обробляли антисептиками. Через два тижні після операції у кролів відбирали з вусної вени зразки крові для проведення гормональних досліджень для контролю за тиреоїдним статусом.

*Група 5* — дослідження дії СФТ (МК+СФТ). На фоні експериментального гіпотиреозу проводилась процедура ін'єкції фетальних тканин, яка складалась з трикратного, з інтервалом 2–3 доби, внутрішньом'язового уведення ксенопрепарату в дозі 250 мкг/кг на одне уведення.

Алгоритм відбору зразків крові у всіх тварин був аналогічним. Вищевказані маніпуляції проводилися паралельно, одночасно.

Вагу кролів контролювали щотижня, корекцію доз проводили відповідно до зміни маси тіла. Після виведення з експерименту у кролів проводився відбір крові та зразків ШЗ для гормональних і гістологічних досліджень.

Гістоморфологічний аналіз стану ШЗ кролів проводився згідно з вимогами до морфологічних досліджень у гігієні [20]. Залози вилучали, зважували, фіксували в 10 % формаліні та заливали у парафін. Серійні гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Оцінювали морфоструктуру ШЗ та здійснювали морфометрію її структурних компонентів у 30 полях зору за допомогою світлового мікроскопу «Jenaval» (Німеччина). Вимірювали розміри 300 фолікулів на препаратах від кожної окремої тварини. Для морфометрії застосовано окуляр мікрометр МОВ-1  $\times 16^{\times}$ , фотографування препаратів виконано за допомогою мікрофотонасадки МФН-11.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою параметричних методів з використанням пакету програм Statistica 6.0 (Stat Soft, USA). Нормальність розподілу перемінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для

порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосовували непарний *t* критерій Стьюдента. Данні, наведені як середне значення  $\pm$  похибка се-

редньої ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ). Різниця вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Двохмісячне пероральне уведення мерказолілу призводило до виразного пригнічення функціональної активності ЩЗ у кролів. Ознаки гіпофункції залози простежувалися не тільки під час уведення препарату, але зберігались і після його відміни. Показники вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові та результати гістоморфологічного аналізу дозволяли верифікувати у експериментальних кролів стан гіпотиреозу протягом усього експерименту (рис. 1, 2, табл. 1 та 2).

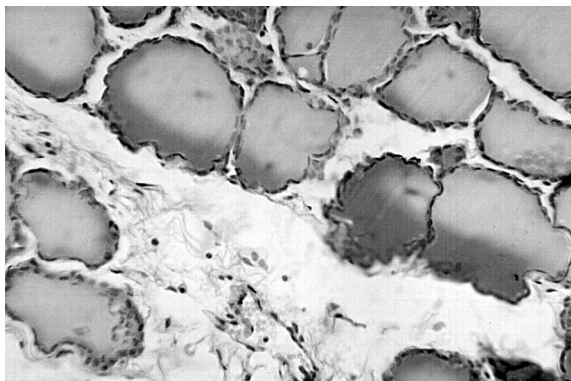


Рис. 1. Щитовидна залоза кроля після 2-місячного уведення мерказолілу. Фарбування гематоксилін-еозином,  $\times 150$ .

Так, у кролів, які отримували мерказоліл протягом 2 місяців, ЩЗ демонструє ознаки гіпофункціонального стану, а саме: фолікули у своїй більшості (90 %) значно (в 1,5–4 рази) збільшені у розмірах, заповнені щільним еозинофільним колоїдом, майже без ознак розсмоктування. Тиреоцити плескаті, їх ядра видовжені, ущільнені. В поодиноких фолікулах має місце формування подушок Сандерсона. Інтерфолікулярного епітелію надзвичайно мало. Сполучнотканинні прошарки в залозах цих тварин різні, мають ознаки фіброзу (рис. 1).

Подібні зміни в структурі ЩЗ та значне гальмування її функціональної активності спостерігалися у тварин і через 2 місяці після відміни мерказолілу. Залози цих кролів характеризуються, по-перше, наявністю ви-

разних прошарків сполучної тканини та лімфоїдної інфільтрації, по-друге, в ділянках фолікулярної будови відмічалася наявність переважно середніх за розміром фолікулів, заповнених доволі щільним колоїдом з практично відсутністю вакуолей розсмоктування. Однак, поряд з цим спостерігалися місця утворення нових фолікулів, що свідчить про здатність до репарації клітин ЩЗ та певне відновлення функціональної її активності після відміни мерказолілу (рис. 2).

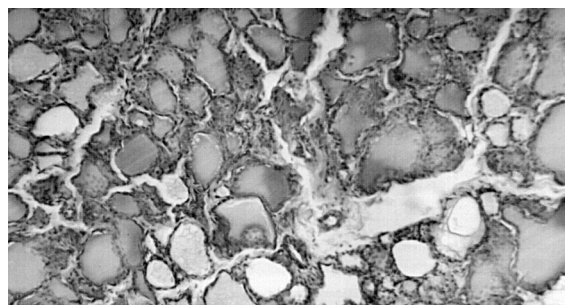


Рис. 2. Щитовидна залоза кроля через 2 місяці після відміни мерказолілу. Фарбування гематоксилін-еозином,  $\times 150$ .

При порівнянні вмісту загальних  $T_3$  та  $T_4$  у сироватці крові еутиреоїдних кролів та тварин з гіпотиреозом виявилася досить чітка закономірність змін в обох групах (табл. 1). На початку експерименту, на ранніх строках (2 тижні) та через один місяць після відміни мерказолілу спостерігається вірогідне зниження рівня  $T_3$ , яке в подальшому (через два місяці) зберігалось лише у вигляді тенденції. Через три місяці простежувалося деяке його зростання відносно показників в групі еутиреоїдного контролю. Така картина може бути, в першу чергу, пов'язана із припиненням безпосередньої дії мерказолілу на тиреоїдну систему, а також з тим, що і після відміни препарату у кролів до кінця експерименту спостерігалася тиреоїдна недостатність (значуще падіння рівня  $T_4$  у порівнянні з контролем), що може призводити до компенсаторної активації процесів периферійної конверсії  $T_4$  у  $T_3$ .

Вплив ФТ на вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові кролів  
з експериментальним гіпотиреозом,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Строк дослідження після підсадки ФТ	Показник (n = 5)			
	Загальний T <sub>3</sub> , нмоль/л		Загальний T <sub>4</sub> , нмоль/л	
	Значення показника	Зміна показника, %	Значення показника	Зміна показника, %
Група 1 (ІК)				
2 тижні	3,56 ± 0,29		61,25 ± 5,63	
1 місяць	3,73 ± 0,41		70,14 ± 6,26	
2 місяці	2,82 ± 0,19		80,04 ± 6,77	
3 місяці	1,73 ± 0,22		94,16 ± 10,21	
Група 2 (ЕК)				
2 тижні	3,93 ± 0,41	—	58,76 ± 4,22	—
1 місяць	3,80 ± 0,29	—	66,17 ± 5,38	—
2 місяці	3,02 ± 0,27	—	76,70 ± 7,18	—
3 місяці	1,75 ± 0,21	—	111,56 ± 8,94	—
Група 3 (МК) Групи, що порівнюються: 2–3				
2 тижні	2,75 ± 0,18 <sup>1)</sup>	-30	39,69 ± 4,70 <sup>1)</sup>	-33
1 місяць	2,45 ± 0,20 <sup>1)</sup>	-35	40,82 ± 3,37 <sup>1)</sup>	-39
2 місяці	2,34 ± 0,21 <sup>3)</sup>	-23	38,74 ± 4,04 <sup>1)</sup>	-50
3 місяці	2,05 ± 0,18	+17	64,10 ± 8,09 <sup>1)</sup>	-43
Група 4 (МК+ФТ) Групи, що порівнюються: 3–4				
2 тижні	1,66 ± 0,18 <sup>2)</sup>	-40	54,73 ± 4,26 <sup>2)</sup>	+38
1 місяць	3,31 ± 0,27 <sup>2)</sup>	+35	39,65 ± 4,20	-3
2 місяці	2,54 ± 0,14	+8	54,08 ± 3,66 <sup>2)</sup>	+39
3 місяці	2,15 ± 0,16	+5	82,40 ± 7,20	+28

П р и м і т к а. <sup>1)</sup> — значущість змін показників відносно еутиреоїдного контролю ( $P \leq 0,05$ ); <sup>2)</sup> — значущість змін показників відносно мерказолілового контролю ( $P \leq 0,05$ ); <sup>3)</sup> — тенденція до вірогідності змін показників.

Для визначення ймовірного впливу удаваної операції у кролів групи ЕК нами було проведено вибіркоче порівняння вмісту тиреоїдних гормонів з даними інтактних тварин (ІК). Результати досліджень вказували

на повну відсутність розбіжностей між характеристиками тиреоїдного профілю у групах, що порівнювалися (табл. 1).

Трансплантація ФТ кролям з гіпотиреозом (група 4) на ранніх строках дослідже-

ння (2 тижні) викликає пікове підвищення вмісту  $T_4$  в крові та падіння концентрації  $T_3$  (табл. 1). Через місяць після підсадки рівень  $T_4$  знижується до показників, отриманих в групі МК, при цьому концентрація  $T_3$  підвищується вдвічі у порівнянні із двотижневим строком. Пояснення відмічених протягом першого місяця значних коливань обох показників потребує додаткових досліджень. Особливо це стосується різних перепадів вмісту  $T_3$ , оскільки в подальші строки під впливом підсадки ФТ він практично не відрізнявся від показників, отриманих у групі МК. Не можна виключати того, що подібні коливання гормонального фону можуть бути тісно пов'язані із фактором дії саме ксенотрансплантації чужорідного білкового матеріалу та процесами його приживлення та адаптації в організмі кролів-реципієнтів. Можна припустити, що після закінчення цього процесу відбувається нормалізація та відновлення функції ЩЗ, оскільки, на відміну від  $T_3$ , простежується тривалий приріст  $T_4$ , який набуває максимальних значень через 2 міс. після підсадки тимуса. До третього місяця після підсадки трансплантату ступінь приросту  $T_4$  відносно попереднього строку дослідження починає поступово знижуватись. При цьому абсолютні величини цього показника, хоча і не досягають контрольних значень, залишаються майже на третину вищими, ніж в групі МК (табл. 1).

Отримані нами дані гормональних досліджень підтверджуються результатами гістологічного аналізу. При трансплантації тимуса на тлі відміни мерказолілу у багатьох ділянках ЩЗ відмічалася наявність полів дрібних фолікулів (від 6 до 25 клітин) та невеликої кількості застійних фолікулів, що є наслідком тривалого впливу мерказолілу (рис. 3). Разом з тим у кожній з часточок від 30 до 50 % площі зайнято мікрофолікулами з відсутнім колоїдом або його дуже незначною кількістю. Такі ділянки паренхіми свідчать про активну проліферацію та функціональну перебудову в бік мікрофолікулярної структури паренхіми залози під впливом факторів ФТ.

Таким чином, можна зробити висновок про наявність виразного стимулюючого

впливу тканини ФТ на тиреоїдну паренхіму кролів з пригніченою функцією ЩЗ, який спостерігається протягом трьох місяців після підсадки. Максимальний тиреоїдстимулюючий ефект відмічено на другому місяці після операції, при цьому найістотніші зміни відмічено з боку показника загального  $T_4$ , який є основним маркером стану змін гормоноутворення в ЩЗ.

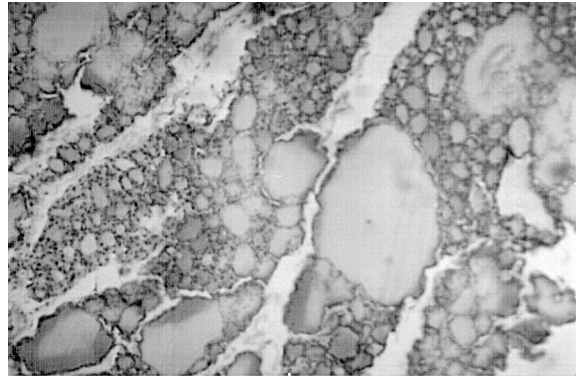


Рис. 3. Щитовидна залоза кроля після підсадки ФТ на тлі відміни мерказолілу. Фарбування гематоксилін-еозином,  $\times 150$ .

Дані, що характеризують особливості впливу біопрепарату СФТ на тиреоїдну систему, представлені у табл. 2.

Через два тижні після завершення процедури уведення СФТ на фоні відміни мерказолілу, у кролів простежувався значний (на 66 %) приріст вмісту загального  $T_4$  при практично незміненому рівні загального  $T_3$ .

Через місяць після уведення СФТ спостерігалось деяке зниження концентрації загального  $T_4$  порівняно з його значенням у термін два тижні, при цьому цей показник значуще перевищував його рівень в крові тварин з експериментальним гіпотиреозом, що свідчить про наявність стимуляції функціональної активності ЩЗ під впливом біопрепарату. Рівень  $T_3$  на цьому терміні залишався практично незміненим відносно попереднього строку дослідження, але мав тенденцію до падіння порівняно з даними, отриманими в групі мерказолілового контролю. Треба відмітити, що в цій серії експериментів також відмічено певне гальмування гормонпродукуючої активності залози у порівнянні з двотижневим строком. Аналогічні закономірності описані нами вище і в групі тварин, яким була здійсне-

на трансплантація ФТ. Можна припустити, що це явище є характерним для дії біологічних ксенотрансплантатів різного походження на тиреоїдну систему кролів з пригніченою функцією ЩЗ. Слід при цьому підкреслити, що після уведення СФТ виявлений ефект носить більш помірний (згладжений) характер.

Через два місяці після уведення СФТ спостерігалось майже дворазове зростання

показника загального  $T_4$  — як у порівнянні з групою 3 (МК), так і відносно попереднього строку дослідження. Вміст загального  $T_3$  залишався практично незмінним. Через три місяці досліджень, як і в групі 4 (МК+ФТ), відновлююча дія СФТ, зберігається. Отримані дані гормонального фону підтверджують факт пролонгованого стимулюючого впливу біопрепарату на тиреоїдну паренхіму (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Вплив СФТ на тиреоїдну систему кролів з експериментальним гіпотиреозом,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$**

Строк дослідження після підсадки ФТ	Показник (n = 5)			
	Загальний $T_3$ , нмоль/л		Загальний $T_4$ , нмоль/л	
	Значення показника	Зміна показника, %	Значення показника	Зміна показника, %
Група 2 (ЕК)				
2 тижні	2,30 ± 0,19	—	57,00 ± 0,52	—
1 місяць	2,25 ± 0,21	—	60,70 ± 5,21	—
2 місяці	2,20 ± 0,08	—	68,20 ± 6,60	—
3 місяці	2,36 ± 0,10	—	87,27 ± 8,61	—
Група 3 (МК) Групи, що порівнюються: 2–3				
2 тижні	2,15 ± 0,14	-7	36,09 ± 2,85 1)	-37
1 місяць	2,87 ± 0,34	+27	33,13 ± 2,77 1)	-46
2 місяці	3,06 ± 0,34 1)	+39	43,80 ± 3,94 1)	-36
3 місяці	3,32 ± 0,27 1)	+40	67,50 ± 7,88 3)	-23
Група 5 (МК+ФТ) Групи, що порівнюються: 3–5				
2 тижні	1,92 ± 0,11	-11	60,04 ± 7,50 2)	+66
1 місяць	2,16 ± 0,08 3)	-25	47,26 ± 3,62 2)	+42
2 місяці	2,48 ± 0,16	-19	83,90 ± 6,41 2)	+91
3 місяці	3,06 ± 0,19	-8	85,15 ± 8,59	+26

П р и м і т к а. <sup>1)</sup> — значущість змін показників відносно еутиреоїдного контролю ( $P \leq 0,05$ ); <sup>2)</sup> — значущість змін показників відносно мерказолілового контролю ( $P \leq 0,05$ ); <sup>3)</sup> — тенденція до вірогідності змін показників.

Хоча нами і відмічено певне гальмування приросту утворення  $T_4$  (+ 91 % через два міс. та + 26 % через три міс.) , все ж таки можна і в цьому терміні після уведення СФТ говорити про зберігання стиму-

люючої активності біопрепарату. Так, вміст тироксину у сироватці крові піддослідних тварин, хоч і не мав вірогідних відмінностей від групи мерказолілового контролю, практично не відрізнявся від даних, отри-

маних в групі еутиреоїдних тварин. Зменшення темпів приросту  $T_4$  в першу чергу пов'язане із зростанням його рівня у сироватці крові кролів в групі порівняння (з експериментальним гіпотиреозом). На фоні поступового падіння приросту загального  $T_4$ , рівень загального  $T_3$  і на цьому етапі залишався практично без змін.

Таким чином, аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про наявність достатньо тривалого пролонгованого стимулюючого ефекту СФТ на пригнічену мерказолілом щитовидну залозу кролів. При цьому препарат переважно впливає на біосинтез тироксину, практично не діючи на систему утворення  $T_3$ .

Дослідження гістоструктури тиреоїдної паренхіми показали, що застосування СФТ після відміни мерказолілу стимулює як функціональну активність, так і ростові процеси в ЩЗ (рис. 4). В багатьох фолікулах має місце активний розподіл тиреоцитів і формування інтерфолікулярних симпластів, за рахунок чого фолікули втрачають

правильну форму. Третину площі зрізів займають поля інтерфолікулярного епітелію на різних стадіях формування мікрофолікулів. Сполучнотканинні прошарки всередині окремих часточок паренхіми ЩЗ невідмінні, лімфоцитарна інфільтрація зустрічається дуже рідко. Мікроструктура ЩЗ кролів даної групи наближається до гістоструктури органу тварин контрольної групи. Іншими словами, в експерименті у препараті СФТ відмічена наявність реституційного впливу на ЩЗ.

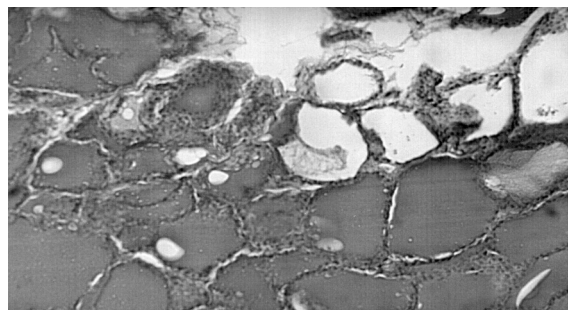


Рис. 4. Щитовидна залоза кроля після ін'єкції СФТ на фоні відміни мерказолілу. Фарбування гематоксилін-еозином,  $\times 150$ .

## ВИСНОВКИ

1. Препарати фетального тимуса і суспензії фетальних тканин мають виразний нормалізуючий вплив на гормонпродукуючу активність щитовидної залози кролів з експериментальним гіпотиреозом. Найістотніші зміни відмічено з боку показника загального тироксину, який є основним маркером гормоноутворення.

2. Відмічено позитивний вплив препаратів фетального тимуса та суспензії фетальних тканин на морфофункціональні ха-

рактеристики гіпотиреоїдної щитовидної залози кролів. Вони здатні знижувати гальмуючий вплив речовин з тиреостатичними властивостями та відновлювати мікроструктуру залози майже до стану інтактного організму.

3. Дія біопрепарату суспензії фетальних тканин, що направлена на відновлення функціональної активності тиреоїдної паренхіми, більш ефективна, ніж дія препарату фетального тимуса.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Pearse, E. N.* Subclinical Hyperthyroidism [Text] / E. N. Pearse // N. Engl. Journ. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 512–516.  
 2. *Александрова, Г. Ф.* Клиническая эндокринология: Руководство [Текст] / Г. Ф. Александрова — СПб., 2002. — С. 165–176.  
 3. *Фадеев, В. В.* Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых / В. В. Фадеев [Текст] // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 20. — С. 37–54.  
 4. *Васильева, Н. В.* О возможных механизмах метода терапевтического использования фетальных кле-

ток и тканей [Текст] / Н. В. Васильева, Т. И. Коляда, Ю. А. Волянский [и др.] // Трансплантация фетальных тканей и клеток человека: Сб. науч. трудов. — М., 1996. — С. 28–31.  
 5. *Репин, В. С.* Медицинская клеточная биология: новые фундаментальные прикладные исследования [Текст] / В. С. Репин / Трансплантация фетальных тканей и клеток: Сб. науч. трудов. — М., 1996. — С. 19–26.  
 6. *Репин, В. С.* Медицинская клеточная биология [Текст] / В. С. Репин, Г. Т. Сухих. — М.: Медицина, 1998. — 199 с.

7. Скалецкий, Н. Н. Трансплантация органов. [Текст] / Н. Н. Скалецкий — К., 1985. — 340 с.
8. Скалецкий, Н. Н. Трансплантологические методы лечения сахарного диабета [Текст] / Н. Н. Скалецкий, Б. И. Шальнев. — Рига, 1988. — 56 с.
9. Сухих, Г. Т. Трансплантация фетальных клеток: настоящее и будущее [Текст] / Г. Т. Сухих // Трансплантация фетальных тканей и клеток. Сб. науч. трудов. — М., 1998. — С. 3–7.
10. Farkas, G. Long Term Effects of Fetal Islet Transplantation on Complication of Diabetes, as Compared with Effects of Intensive Insulin Therapy [Text] / G. Farkas, R. Degi, P. Voros // Transplant. Proc. — 1995. — № 10. — P. 31–45.
11. Lafferty, K. J. Fetal Pancreas Transplantation for Treatment of IDDM Patients [Text] / K. J. Lafferty, L. Hao // Diabetes Care. — 1993. — № 1. — P. 383–386.
12. Mahowald, M. Placing Wedges Along a Slipper Slope: Use of Fetal Neural Tissue for Transplantation [Text] / M. Mahowald // Clin. Res. — 1988. — № 2. — P. 220–222.
13. Dordevic, P. V. Human Fetal Islet Transplantation of IDDM Patients: an 8-year Experience [Text] / P. V. Dordevic // Transplant. Proc. — 1995. — № 12. — P. 3146–3147.
14. Грищенко, В. І. Фундаментальні дослідження і нові біотехнології одержання клітинних і тканинних алотрансплантатів [Текст] / В. І. Грищенко // Трансплантологія. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 16–20.
15. Dordevic, P. V. Human Fetal Islet Transplantation of IDDM Patients: an 8-year Experience [Text] / P. V. Dordevic. // Transplant. Proc. — 1995. — № 12. — P. 3146–3147.
16. Юрченко, Т. Н. Клеточная и тканевая трансплантация. Биопрепараты [Текст] / Т. Н. Юрченко, О. С. Прокопюк, В. В. Ломако. — Харьков: ИПКиК НАНУ; МНС криобиологии и криомедицины НАН; АМН и МОЗ Украины, 2003. — 67 с.
17. Клеточная и тканевая трансплантация. Биопрепараты / Под ред. Т. Н. Юрченко. — Харьков: ИПКиК НАНУ; МНЦ криобиологии и криомедицины НАН; АМН и МОЗ Украины, 2003. — 67 с.
18. Грищенко, В. І. Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине [Текст] / В. І. Грищенко, Т. Н. Юрченко, О. С. Прокопюк // Трансплантологія. — 2004, № 3. — С. 123–129.
19. Доклінічне вивчення тиреостатичних та тиреоїд-стимулюючих засобів [Текст] / О. С. Ром-Бугославська, Т. С. Божко, І. В. Комарова [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2001. — С. 409–420.
20. Бонашевская, Т. И. Морфофункциональное исследование в гигиене [Текст] / Т. И. Бонашевская, Н. Н. Беляева, Н. Б. Кумпан [и др.] — М.: Медицина, 1984. — 214 с.
21. Плохинский, Н. А. Математические методы в биологии [Текст] / Н. А. Плохинский — М.: Изд-во МГУ, 1978. — 285 с.

### ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОПРЕПАРАТІВ ЕМБРІОФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ КРОЛІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Малова Н. Г., Комарова І. В.,<sup>1</sup> Юрченко Т. М., Сергієнко Л. Ю., Сиротенко Л. А.,  
Бречка Н. М., Таранова К. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;  
<sup>1</sup>Інститут криобіології і криомедицини АН України, Харків

Здійснено співставлення впливу кріоконсервованих препаратів фетального тимуса та суспензії фетальних тканин на функціональну активність щитовидної залози кролів з експериментальним мерказоліловим гіпотиреозом. Виявлено виразний тиреотропний ефект обох біопрепаратів: зниження гальмуючого впливу речовин з тиреостатичними властивостями, відновлення мікроструктури залози майже до інтактного стану. Дія біопрепарату суспензії фетальних тканин була більш ефективною відносно відновлення функціональної активності тиреоїдної паренхіми.

К л ю ч о в і с л о в а : щитовидна залоза, мерказоліловий гіпотиреоз, фетальний тимус, суспензія фетальних тканин, тиреоїдні гормони, гістоструктура щитовидної залози.

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ  
БИОПРЕПАРАТОВ ЭМБРИОФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА  
НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
КРОЛЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ**

Малова Н. Г., Комарова И. В.,<sup>1</sup> Юрченко Т. Н., Сергиенко Л. Ю., Сиротенко Л. А.,  
Бречка Н. М., Таранова Е. С.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;

<sup>1</sup> Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Проведено сопоставление влияния криоконсервированных биопрепаратов фетального тимуса и суспензии фетальных тканей на функциональную активность щитовидной железы кролей с экспериментальным мерказолиловым гипотиреозом. Выявлен значительный тиреотропный эффект обоих биопрепаратов: снижение тормозящего влияния веществ с тиреостатическими свойствами, восстановление микроstructures железы почти до интактного состояния. Действие биопрепарата суспензии фетальных тканей более эффективно относительно восстановления функциональной активности тиреоидной паренхимы.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** щитовидная железа, мерказолиловый гипотиреоз, фетальный тимус, суспензия фетальных тканей, тиреоидные гормоны, гистоструктура щитовидной железы.

**THE PECULIAR FEATURES ACTION OF CRYOPRESERVED EMBRYOFETAL  
COMPLEX BIOPREPARATIONS ON THE THYROID FUNCTIONAL ACTIVITY  
OF RABBITS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM**

N. G. Malova, I. V. Komarova,<sup>1</sup> T. N. Yurchenko, L. Y. Sergienko, L. A. Sirotenko,  
N. M. Brechka, K. S. Taranova

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv;

<sup>1</sup> Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine NAS of Ukraine

The influence of the cryopreserved fetal thymus biopreparation was correlated with the suspended fetal tissues action on the thyroid functional activity of rabbits with the suppressed thyroid function (merkazolil experimental hypothyroidism). Profound thyroid-stimulating effects of the both biopreparations have been revealed. Their ability to have an effect upon the hypothyroid function was detected to decrease the blockaged action of thyrostatic substances after their application having been resulted in the thyroid microstructure restitution. The influence of the suspended fetal tissues biopreparation was noted to be more effective about renewing the thyroid parenchyma functional activity.

**Key words:** thyroid gland, merkazolil, hypothyroidism, fetal thymus, suspended fetal tissues, thyroid hormones, thyroid histostructure.