

Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс

Ф.Х. Камилов¹, Т.И. Ганеев¹, В.Н. Козлов², Е.В. Кузнецова²,
Р.Р. Максютлов²

¹ – ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

² – Башкирский институт технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского (Первый казачий университет)», Мелеуз

Контактная информация: д.м.н. Камилов Феликс Хусаинович, bro-raops@yandex.ru

Изучено влияние тиамазола в суточных дозах 20; 10; 5; 2,5 и 1 мг/100 г массы тела на гистоструктуру щитовидной железы, печени и уровень гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (свободного тироксина, общего 3,5,3'-трийодтиронина и тиреотропного гормона). Проведенное исследование показало, что высокие дозы тиреостатика (20, 10 и 5 мг/100 г массы тела) индуцируют симптомы полиорганной патологии токсического генеза и не отражают процессы, характерные для гипотиреоза. Для моделирования тиреоидной дисфункции по типу эндемического эффекта рекомендуется тиамазол в дозе 2,5 мг/100 г массы тела, обеспечивающей устойчивое снижение мезора циркадианных ритмов температуры тела и функциональной активности тиреоидной системы на фоне незначительно выраженных микроморфологических трансформаций в щитовидной железе и печени. Относительно низкие дозы тиамазола (1 мг/100 г массы тела) в те же сроки введения не обеспечивают устойчивого снижения температуры тела во все фазы циркадианного ритма (7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰ и 23⁰⁰ ч).

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, тиамазол, нарушения микроциркуляции, циркадианные биоритмы, крысы.

Введение

Одна из задач экспериментальной биологии – получение данных, наиболее полно и объективно отражающих суть происходящих патофизиологических сдвигов в организме подопытного животного в ходе получения экспериментальной модели заболевания. Не последнюю роль в научной методологии играет моделирование функциональной активности щитовидной железы. Оно позволяет изучать влияние тиреоидного статуса на интенсивность метаболических процессов, дифференцировку и рост клеток в пренатальном и постнатальном периодах. В настоящее время существует множество способов моде-

лирования дисфункций гипофизарно-тиреоидной системы [16].

С целью получения модели экспериментального гипотиреоза широко используются химические модели [2, 3, 11]. К веществам, подавляющим активность щитовидной железы, относятся калия перхлорат, калия тиоцианат, производные тиоурацила и мерказолил [17, 18]. По мнению ведущих специалистов в области клинической и экспериментальной тиреологии, ключевым в создании модели экспериментального гипотиреоза является вопрос об определении разовой и курсовой доз тиреостатика, обеспечивающих устойчивое снижение функциональной активности

щитовидной железы. Для верификации гипотиреоза у лабораторных животных широко используются данные о скорости метаболических процессов (гликолиза, цикла трикарбоновых кислот), но ведущим критерием считается значительное и устойчивое снижение (на 40-80%) содержания T_4 и T_3 на фоне повышения тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови [16]. Анализ литературных данных, посвященных проблемам моделирования гипотиреоза, показывает, что в экспериментах достигается необходимое снижение уровней тиреоидных гормонов, в т.ч., за счет введения относительно высоких доз (50,0 и 20,0 мг/100 г массы тела (МТ)) тиреостатика [4, 8]. Однако авторы не акцентируют внимание на выраженные морфофункциональные трансформации в органах и тканях у экспериментальных животных, однозначно зависящие от схем введения мерказолила [14]. Существенный недостаток химической модели с применением мерказолила – несоответствие патогенеза созданной модели механизмам развития йодной недостаточности в организме человека [5, 13].

Цель настоящего исследования – выявление разовой и курсовой доз тиамазола, обеспечивающих моделирование гипотиреоза при минимизации побочных эффектов тиреостатика.

Материалы и методы

Исследования проводили на нелинейных белых крысах-самцах (72 особи) массой 180-220 г, полученных из ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Длительность карантина для животных составляла 14 дней. Крысы содержались в

клетках группами по 5 особей. В качестве подстилки использовали древесные опилки хвойных пород деревьев. Температура воздуха в помещениях вивария поддерживалась в диапазоне 18-20°C при относительной влажности 60-70%. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на 6 групп: первая – контрольная, у животных 2-й, 3-й, 4-й, 5-й и 6-й групп вызывали гипотиреоз ежедневным внутрижелудочным введением тиамазола соответственно в разовых дозах 20,0; 10,0; 5,0; 2,5 и 1,0 мг/100 г (МТ). Высокие дозы тиреостатика (20,0 и 10,0 мг/100 г МТ) вводили в течение двух недель, а относительно низкие (5,0; 2,5 и 1,0 мг/100 г МТ) – трех недель [8]. Исследования проводили с соблюдением этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и др. научных целях (приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»). Забой крыс 1-й, 2-й и 3-й групп осуществляли на 15-е сутки эксперимента, а 4-й, 5-й и 6-й – на 22-е сутки декапитацией под эфирным наркозом. Кусочки ткани щитовидной железы и печени фиксировали в 10% нейтральном формалине. После стандартной гистологической проводки материал заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Гематологические и биохимические исследования крови проводили по общепринятым методикам [15]. С целью определения функционального состояния щитовидной железы в сыворотке крови подопытных крыс определяли уровни гормонов щитовидной железы – свободного ти-

роксина (cT_4), общего 3,5,3'-трийодтиронина (oT_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) – методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем: «ТироидИФА-свободный T_4 », «ТироидИФА-трийодтиронин-01», «ТироидИФА-ТТГ-1» (ЗАО «Алкор Био», Россия) с помощью иммуноферментного автоматического анализатора «УНИПЛАН» (Россия). Исследования суточных биоритмов температуры тела у лабораторных крыс проводили на протяжении двух суток подряд с интервалом 4 ч – в 7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰ и 23⁰⁰, следуя рекомендациям [1]. Термометрию производили миниатюрным максимальным электрическим термометром, вставляемым в прямую кишку (перед введением термометр дезинфицировали и смазывали вазелином). Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 6.0 фирмы «Soft» с расчетом при нормальном распределении признака средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований

Щитовидная железа клинически здоровых крыс (1-я группа) покрыта соединительнотканной капсулой, от которой вглубь железы отходят тонкие перегородки, разделяющие железу на дольки. Структурно-функциональной единицей щитовидной железы является фолликул (рис. 1), форма их округлая или угловатая. Фолликулы представлены в виде замкнутых пузырьков, выстланных однослойным эпителием. Между фолликулами встречаются малодифференцированные клетки – тироциты, образующие интерфолликулярные островки. Тироциты, имеющие кубическую форму, содержат ядро, которое располагается в базальной половине клетки. Цитоплазма тироцитов окрашивается оксифильно, клетки плотно прилегают друг к другу.

Щитовидная железа у крыс 2-й группы, получавших тиамазол в дозе 20 мг/100 г МТ, имеет измененные мелкие и крупные кровеносные сосуды. В большинстве случаев они свободны от крови и зияют (рис. 2), что свидетельствует о нарушениях в системе микроцир-

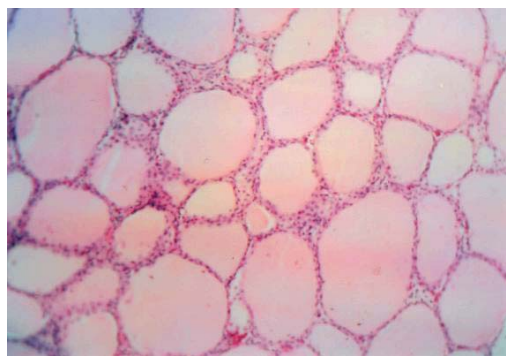


Рис. 1. Фолликулы с коллоидом в щитовидной железе крыс контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

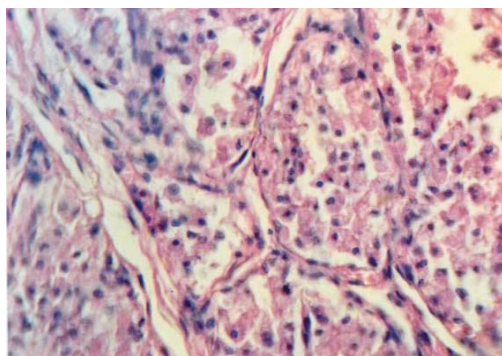


Рис. 2. Деструктивные процессы в щитовидной железе у крыс при применении тиреостатика в дозе 20 мг/100 г МТ. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

куляции железы. Как в центральной, так и в краевой части щитовидной железы коллоид в фолликулах отсутствует. Отдельные деструктивно измененные тироциты расположены на базальной мембране и имеют цитоплазматические выросты различной конфигурации, устремленные в полость фолликула. При этом вокруг ядра сохраняется узкий ободок цитоплазмы. Ядра деформированных тироцитов подвергаются кариопикнозу и уменьшены в размерах – хроматин плотный, окрашивается в темно-синий цвет. Некоторые остатки ядра тироцитов свободно располагаются внутри фолликулов. В стенках фолликулов определяются участки, лишенные железистых клеток, где к ним прилегают фибробластические клетки рыхлой соединительной ткани. В центральной части железы наблюдаются фолликулы с деформированной полостью, а в периферической части тироциты полностью выстилают стенку фолликулов, лишенных интрафолликулярного коллоида. При этом фолликулы как бы сжаты, что придает стенке сетчатое строение. Часть деформированных тироцитов лишена связей с базальной мембраной и

свободно располагается в интрафолликулярной полости в виде скоплений, а в подкапсулярных зонах железы определяют хорошо сохранившуюся стенку и полость, содержащую следы коллоида. В центральной части железы встречаются скопления плотно расположенных клеток кубической или полигональной формы, содержащих равномерно окрашиваемую цитоплазму и центрально расположенное ядро округлой формы: данные структуры, вероятно, представляют интерфолликулярные островки. Кровеносные сосуды периферических участков характеризуются умеренным кровенаполнением, а центральных участков – отсутствием форменных элементов крови. Наблюдаемые гемодинамические нарушения способствуют развитию деструктивно-дистрофических процессов в паренхиме железы.

Печень животных контрольной группы покрыта соединительнотканной капсулой (рис. 3). Дольки печени разделены слабо развитой междольковой соединительной тканью. В центре дольки находится центральная вена, от которой начинаются печеночные пластинки, образованные двумя рядами

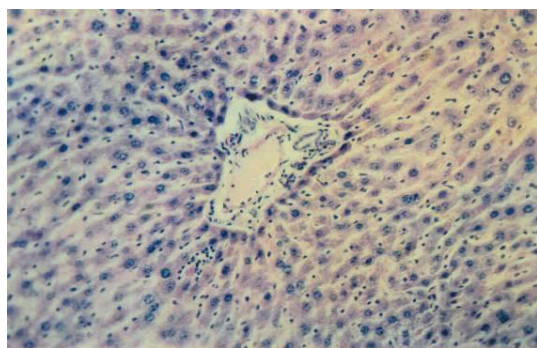


Рис. 3. Центральная вена дольки печени крыс контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

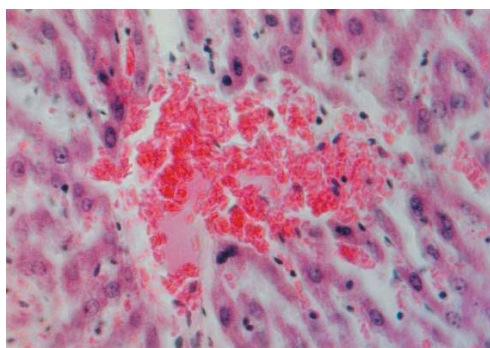


Рис. 4. Полнокровие центральной вены печени после применения тиамазола в дозе 20 мг/100 г МТ. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

гепатоцитов. Гепатоциты имеют кубическую или полигональную форму. В центре гепатоцитов располагается ядро округлой формы. Внутريدольковые синусоидные гемокапилляры умеренного кровенаполнения. Лимфоидная ткань представлена в виде мелких очагов, диффузно расположенных по ходу гемокапилляров.

У 2-й группы животных, получавших тиреостатик в дозе 20,0 мг/100 г МТ в течение 14-ти дней, наблюдаются выраженные деструктивные процессы в печеночной ткани. В кровеносных сосудах долек печени наблюдаются явления застоя; при этом синусоидные капилляры расширены, что создает условия для выхода плазмы крови в периваскулярную зону (рис. 4). Введение крысам такого ксенобиотика как тиамазол вызывает реакцию со стороны иммунокомпетентных клеток. Так, гистоструктура печеночной ткани в данной группе животных характеризуется скоплением лимфоидной ткани вокруг триады печени. Иммунокомпетентные клетки плотно прилегают к стенкам кровеносных сосудов. Аналогичные результаты получены при изучении гистоструктуры печени у крыс в состоянии гипотиреоза, индуцированного по схеме: 10,0 мг/кг МТ животного ежедневно в течение 8-ми недель [7, 9, 10]. Авторы отмечают мелкоочаговый некроз паренхимы печени, усиление фагоцитарной функции печеночных макрофагов, явления гидропической и баллонной дистрофии. Гистоструктура печени через 28 дней после отмены тиамазола характеризовалась продолжающимся некрозом гепатоцитов, который, как указывают авторы, является следствием прямого токсического действия тиреостатика.

Введение тиамазола вызывало у экспериментальных животных снижение уровня тиреоидных гормонов при одновременном повышении концентрации ТТГ в сыворотке крови. Концентрация общего 3,5,3'-трийодтиронина в сыворотке крови гипотиреоидных животных составляла $1,44 \pm 0,10$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л у контрольных животных ($p < 0,05$), а содержание свободного тироксина (cT_4) – $6,00 \pm 0,23$ пмоль/л и $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л соответственно ($p < 0,001$). При этом уровень ТТГ у крыс экспериментальной группы составил $0,196 \pm 0,020$ мкМЕ/мл, а в контрольной – $0,124 \pm 0,010$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$). Однако нельзя считать, что в данном случае была получена модель гипотиреоза по типу эндемического эффекта. Животные с подобного рода осложнениями в структуре печени, безусловно, не пригодны для дальнейшего использования в качестве экспериментальной модели исследуемой патологии. Таким образом, вышеуказанная доза антитиреоидного препарата вызывает явление острой интоксикации и глубокие патофизиологические сдвиги у животных исследуемой группы.

Вышеуказанный спектр исследований был проведен и при введении крысам в течение 21-х суток более низких доз тиреостатика (10,0 и 5,0 мг/100 г МТ). Указанные дозы также способствуют развитию симптомов острой интоксикации, вызывая неадекватные природе гипотиреоза выраженные дистрофические процессы, сопровождающиеся венозной гиперемией, стазом, лимфоидно-клеточной инфильтрацией и десинхронизмом в суточных биоритмах терморегуляции. При этом функциональное истощение гипотифарно-тире-

оидной системы проявляется отсутствием интрафолликулярного коллоида в центральных и периферических зонах щитовидной железы, снижением уровня тиреоидных гормонов (oT_3 , cT_4) и повышением содержания ТТГ.

Животным 5-й группы вводили исследуемый тиреостатик в разовой дозе 2,5 мг/100 г МТ в течение 3-х недель. Щитовидная железа данной группы животных характеризуется выраженными гистологическими изменениями. Прежде всего, в центральной части железы определяется уменьшенное количество коллоида в фолликулах (рис. 5). При этом коллоид, уменьшаясь в объеме, постепенно отдалается от тироцитов. Между тироцитами и коллоидом образуется свободное пространство. Иногда масса фолликулярного коллоида смещается в одну сторону и прилегает к апикальному концу тироцитов. В некоторых фолликулах коллоид полностью отсутствует, что обусловлено прекращением синтеза тиреоидных гормонов. Одновременно с уменьшением количества интрафолликулярного коллоида в тироцитах отмечаются признаки де-

струкции. Часто уменьшается высота тироцитов, которые приобретают овальную форму и характеризуются плотным хроматином.

Некоторые тироциты, имеющие уплощенную форму и неровную апикальную часть, смещаются в полость фолликулов. Вокруг деструктивно измененных фолликулов с деформированными стенками в виде различной формы складок и выпячиваний наблюдаются отдельные лимфоциты и макрофаги, иногда они могут располагаться в полости фолликулов. Межфолликулярные эпителиоциты – также в состоянии деструкции и постепенно вклиниваются в общую массу измененных клеток. Результаты ИФА свидетельствовали о гиподисфункциональном состоянии тиреоидной системы у крыс 5-й группы: концентрация cT_4 составляла $6,88 \pm 0,18$ пмоль/л ($p < 0,001$) против $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л у контрольных, а концентрация oT_3 – $2,10 \pm 0,19$ нмоль/л и $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л соответственно. При этом уровень ТТГ при гипотиреозе составил $0,169 \pm 0,008$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$), в контроле – $0,124 \pm 0,010$ мкМЕ/мл.

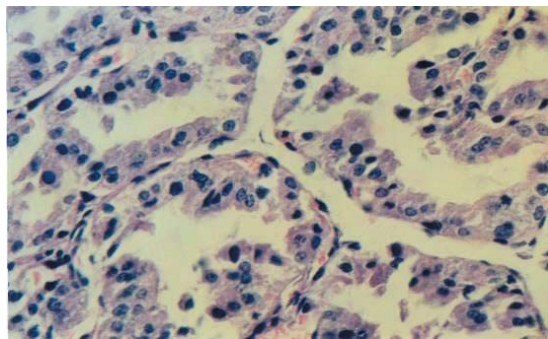


Рис. 5. Отсутствие коллоида в щитовидной железе крыс 5-й группы при гипотиреозе – тиамазол 2,5 мг/100 г МТ. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

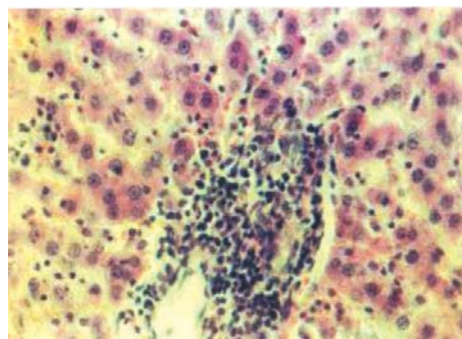


Рис. 6. Лимфоидные скопления в области центральной вены долики печени крыс при гипотиреозе – тиамазол 2,5 мг/100 г МТ. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

У подопытных животных в гистологических структурах печени существенных изменений определить не удалось (рис. 6). Во всех участках долики печени гепатоциты окрашиваются равномерно с базофильным оттенком цитоплазмы, что указывает на высокую функциональную активность. В гепатоцитах определяются митозы и полиплоидные ядра. В кровеносных капиллярах в определенной степени выявляются застойные явления, тогда как в большинстве случаев полнокровие не определяется. В различных участках печени наблюдаются лимфоидные клетки. Их количество, особенности расположения и размеры сильно варьируют. Чаще всего, они небольшого размера, образуют лимфоидные скопления, которые могут располагаться внутри долики между печеночными пластинками, что создает препятствие кровотоку по внутривольковому синусоидным капиллярам. Внут-

ридолевое лимфоидное скопление приходится на 3-5 долек печени одного среза толщиной 7 мкм. Встречаются они около центральной вены долики печени, достигая значительного размера, сдавливают стенку центральной вены и затрудняют отток крови, деформируют печеночные пластинки и синусоидные капилляры.

Ранее проведенными исследованиями было установлено, что структура, уровень, а также положение акрофазы и батифазы суточных ритмов терморегуляции отражают функциональную активность щитовидной железы, что позволяет использовать хронобиологические методы исследований для диагностики состояний гипо- и гипертиреоза [6]. С целью получения данных, подтверждающих устойчивое снижение температуры тела крыс 5-й группы, во все фазы суточного ритма были реализованы хронобиологические исследова-

Таблица
Температура тела крыс на 22-е и 23-и сутки при суточной дозе тиамазола 1,0 и 2,5 мг/100 г массы животного ($M \pm m$, $n=12$)

Время суток (ч)	7 ⁰⁰	11 ⁰⁰	15 ⁰⁰	19 ⁰⁰	23 ⁰⁰	7 ⁰⁰	11 ⁰⁰	15 ⁰⁰	19 ⁰⁰	23 ⁰⁰	7 ⁰⁰
Температура тела, °C (контрольная группа)	37,9 ± 0,09	36,9 ± 0,06	37,8 ± 0,11	38,2 ± 0,08	37,2 ± 0,08	37,9 ± 0,13	36,8 ± 0,10	38,1 ± 0,10	38,3 ± 0,05	37,4 ± 0,12	37,0 ± 0,16
Температура тела, °C (экспериментальная группа – тиамазол 1,0 мг/100 г МТ)	*** 36,5 ± 0,09	*** 36,4 ± 0,08	*** 37,8 ± 0,08	*** 37,2 ± 0,06	*** 35,8 ± 0,07	*** 36,6 ± 0,10	*** 36,3 ± 0,08	*** 37,5 ± 0,07	*** 37,5 ± 0,10	*** 36,3 ± 0,06	*** 35,7 ± 0,06
Температура тела, °C (экспериментальная группа – тиамазол 2,5 мг/100 г МТ)	*** 35,6 ± 0,10	*** 35,9 ± 0,08	** 37,3 ± 0,08	*** 37,4 ± 0,05	*** 36,1 ± 0,07	*** 36,5 ± 0,11	*** 35,9 ± 0,09	*** 37,4 ± 0,09	*** 37,8 ± 0,07	*** 36,1 ± 0,09	*** 36,1 ± 0,07

Примечание: ** и *** – различие с контролем статистически достоверно при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

ния. Как видно из данных, приведенных в табл., у крыс в состоянии гипотиреоза, индуцированного разовой дозой тиамазола в 2,5 мг/100 г МТ, среднеарифметические значения температуры тела на 22-е и 23-е сутки от начала введения тиреостатика были ниже относительно контроля во все фазы суточного ритма (7^{00} , 11^{00} , 15^{00} , 19^{00} и 23^{00}).

С целью минимизации (уменьшения) побочных эффектов тиреостатика крысам 6-й группы вводили тиамазол из расчета 1,0 мг/100 г МТ. Как и следовало ожидать, крысы сравнительно легко переносили малую дозу тиреостатика: как в общем физическом статусе животных, так и в их поведении не было замечено явных отклонений. При этом в 6-й группе крыс значения температуры тела в отдельные фазы ритма (15^{00}) оставались на уровне аналогичных показателей контроля, что свидетельствует о том, что изучаемая доза тиамазола в 1,0 мг/100 г МТ не приводит к устойчивой и выраженной гипотермии (табл.).

При применении тиамазола в дозе 1,0 мг/100 г МТ у крыс на 22-е сутки от начала введения тиреостатика активизировались процессы дейодирования T_4 с образованием более активной формы тиреоидного гормона oT_3 . Так, концентрация oT_3 в сыворотке крови крыс 6-й группы составила $2,32 \pm 0,07$ нмоль/л ($p < 0,01$), cT_4 – $8,19 \pm 0,80$ пмоль/л ($p < 0,001$), ТТГ – $0,216 \pm 0,010$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$) против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л, $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л и $0,124 \pm 0,010$ мкМЕ/мл в контроле соответственно.

Обсуждение результатов

Результаты наших собственных исследований согласуются с выводами др. авторов, отмечающих, что при экспери-

ментальном гипотиреозе развивается малокровие за счет снижения содержания гемоглобина и числа эритроцитов, выраженная лейкопения. В исследованиях, посвященных изучению влияния экспериментального гипотиреоза на функциональные свойства эритроцитов и ретикулоцитов крыс, установлено, что фармакологическая блокада щитовидной железы мерказолилом угнетает эритропоэз на фоне сдвига ретикулоцитарной формулы в сторону более молодых форм [12]. В свою очередь уменьшение числа эритроцитов и тромбоцитов на фоне снижения содержания в крови альбуминов и повышения уровня глобулинов сопровождается уменьшением величины отрицательного заряда эритроцитов, что приводит к снижению суспензионной стабильности крови, агрегации эритроцитов, вызывающих нарушения микроциркуляции. Наблюдаемые очаговые кровоизлияния в тканях при интоксикации тиамазолом преимущественно обусловлены состоянием свертываемости крови. Такое представление согласуется со сведениями о состоянии свертываемости крови при гипотиреозе. Исследованиями ряда авторов установлено, что гипокоагулемия при гипо- и атиреозе обуславливается снижением концентрации факторов I, V, VII, агрегационной активности тромбоцитов, а также повышением уровня гепарина за счет роста активности тучных клеток [3, 19, 20]. Токсичные дозы тиамазола (20,0; 10,0 и 5,0 мг/100 г МТ) индуцируют синдром полиорганной патологии за счет гемодинамических нарушений, способствующих развитию деструктивно-дистрофических процессов.

Хронобиологические исследования находят все более широкое применение при оценке патофизиологических

сдвигов у лабораторных животных. Измерение теплообразования остается одним из наиболее часто применяемых методов оценки функциональной активности щитовидной железы. Этот метод дает одинаково ценные результаты как при пониженной функции щитовидной железы – гипотиреоидизме, так и при повышенной гипертиреоидизме.

Показано, что тиамазол в высоких разовых и курсовых дозах вызывает десинхронизацию суточных ритмов теплопродукции – смещение акро- и батифаз температуры тела гипотиреоидных крыс относительно контроля [11]. Данные по оценке структуры и мезора суточных ритмов теплопродукции позволяют с высокой степенью достоверности судить о развитии экспериментального гипотиреоза в сочетании с определением ТТГ и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови.

Выводы

1. Тиамазол в суточных дозах 20,0; 10,0 и 5,0 мг/100 г МТ индуцирует развитие полиорганной патологии токсичного генеза, не соответствующей процессам, характерным для гипотиреоза.

2. Тиамазол в относительно низких разовых дозах (1,0 мг/100 г МТ) не обеспечивает развитие одного из основных симптомов гипотиреоза – устойчивого и выраженного снижения температуры тела у лабораторных животных во все фазы суточного ритма (7^{00} , 11^{00} , 15^{00} , 19^{00} и 23^{00} ч).

3. Эффективной для создания модели гипотиреоза может считаться доза тиамазола в 2,5 мг/100 г МТ, вводимая перорально в течение 3-х недель. Тиамазол в вышеуказанной дозе обеспечивает развитие симптомов, характерных для

тиреоидной дисфункции по эндемическому типу, когда на фоне дефицита йода активизируются процессы конверсии T_4 в T_3 с повышением концентрации общего 3,5,3'-трийодтиронина на фоне гиперпродукции ТТГ и дефицита sT_4 . Указанная доза тиреостатика (2,5 мг/100 г МТ) обеспечивает устойчивое снижение мезора суточных ритмов температуры тела животных в состоянии гипотиреоза относительно контроля во все фазы суточного ритма (7^{00} , 11^{00} , 15^{00} , 19^{00} и 23^{00} ч).

4. При использовании оптимальных схем введения тиамазола (2,5 мг/100 г МТ) в течение 21-х суток в щитовидной железе развиваются характерные для гипотиреоза патоморфологические изменения с уменьшением количества коллоида в фолликулах на фоне незначительных гистологических трансформаций в тканях печени, где отмечались слабовыраженные явления застоя крови в синусоидных гемокапиллярах отдельных долек, очаги скопления лимфоцитов и макрофагов по ходу крупных кровеносных сосудов.

Список литературы

1. Асланян Н.Л., Багдасарян Р.А., Шухян В.М., Ерицян Г.Ж. Методика исследования биологических ритмов в клинике: методич. реком.– Ереван. 1978. 20 с.
2. Басалаева Н.Л., Стрижиков В.К., Мифтахутдинов Н.Т., Сычугов Г.В., Кузнецова Ю.М., Таужанова Т.В. Особенности влияния йодида калия на функциональные параметры тиреоидной и репродуктивной систем самок-крыс // Вестник ЮУрГУ. 2010. № 19. С. 77-79.
3. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на систему протеолиза // Вестник ВГМУ. 2012. Т. 11. № 3. С. 42-51.
4. Каде А.Х., Смеянова Л.А., Лиева К.А., Заинин С.А., Трофименко А.И., Джиджи-

- хия К.М. Моделирование гипотиреоидного состояния у крысы посредством коагуляции верхней и нижней щитовидной артерии справа // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 12. С. 116-121.
5. **Козлов В.Н., Мамцев А.Н., Бондарева И.А.** Способ диагностики экспериментального гипотиреоза у лабораторных животных. 2007. Патент РФ № 2290859.
 6. **Колесников С.И., Макарова Н.Г.** Нарушения тиреоидного статуса, процессов липопероксидации и структуры гепатоцитов при экспериментальном гипотиреозе // *Сибирский медицинский журнал*. 2014. № 8. С. 47-50.
 7. **Кузьмак Н.И.** Влияние тиреостатических препаратов и тиреоидэктомии на содержание сиаловых кислот в сыворотке крови и печени крыс // *Вопросы медицинской химии*. 1978. Т. 24. Вып.1. С. 52-56.
 8. **Лобанок Л.М., Лукиа Л.С., Соловьева Н.Г., Крылова И.И.** Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилататорных реакций аорты при экспериментальном гипотиреозе у крыс // *Проблемы эндокринологии*. 2002. Т. 48. № 1. С. 41-42.
 9. **Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Выборова И.С., Гармаева Д.В.** Структура печени при стрессе у животных с гипотиреозом // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 69-71.
 10. **Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В.** Структура печени при экспериментальном гипотиреозе // *Сибирский медицинский журнал*. 2010. № 3. С. 70-73.
 11. **Пономарева Л.Ф.** Суточные ритмы терморегуляции у крыс при атиреозе и биологическая активность йод-полисахаридных соединений: автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Уфа. 2005. 23 с.
 12. **Петрова Н.Б., Турубанова В.С.** Влияние экспериментального гипотиреоза на функциональные свойства эритроцитов и ретикулоциты крыс // *Вестник Сыктывкарского университета*. 2013. № 3. С. 84-100.
 13. **Попова Н.М., Якушева Е.Н., Щулькин А.В., Чумаченко П.А.** Морфофункциональное состояние щитовидной железы при назначении симвастатины на фоне экспериментального гипотиреоза // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2010. № 4. С. 46-51.
 14. **Робинсон М.В., Обут Т.А., Мельникова Е.В., Труфакин В.А.** Влияние тироксина и мерказолила на иммунологические показатели лимфоцитов крови и лимфоидных органов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 156. № 8. С. 203-205.
 15. **Симонян Г.А., Хисамутдинов Ф.Ф.** Ветеринарная гематология. – М.:Колос. 1995. 256 с.
 16. **Яглова Н.В., Яглов В.В., Березов Т.Т.** Проблемы экспериментального моделирования гипо- и гипертиреоидных состояний // *Вестник РАМН*. 2009. № 3. С.30-35.
 17. **Broedel O., Eravci M., Fuxius S., et al.** Effect of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentration in regions of rat brain // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. No. 285. Pp. 470-480.
 18. **Zbucki R.L., Winnicka M.M., Sawicki B., Szytna B., Andrzejewska A., Puchalski Z.** Alteration of parafollicular (C) cells activity in experimental model of hypothyroidism in rats // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2007. No. 45(2). Pp. 115-121.
 19. **Silberbauer K.F., Sinzinger H., Ring F., Willvonseder R., Weissel M.** Platelet retention and hypothyroidism: an investigation in patients with thyroid carcinoma treated by total thyroidectomy // *Wien Klin Wochenschr.* 1977. No. 89(17). Pp. 590-594.
 20. **Masunaga R., Nagasaka A., Nakai A., Kotate M., Sawai Y., Oda N., Mokuno T., Shimazaki K., Hayakawa N., Kato R., Hirano E., Hagiwara M., Hidaka H.** Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders // *Metabolism*. 1997. No. 46(10). Pp. 1128-1131.

References

1. **Aslanyan N.L., Bagdasaryan R.A., Shukhyan V.M., Yeritsyan G.J.** Metodika issledovaniya biologicheskikh ritmov v klinike: metodich. rekom. [Study methodology of biological rhythms in the clinic: guidelines]. Erevan. 1978. 20 p. (In Russian).
2. **Basalayeva N.L., Strizhikov V.K., Miftakhutdinov N.T., Sychugov G.V., Kuznetsova Yu.M., Tauzhanova T.V.** Osobennosti vliyanija jodida kalija na funkcional'nye parametry tireoidnoj i reproduktivnoj sistem samokrysa [Effect of potassium iodide on the functional parameters of the thyroid and reproductive systems of female rats]. *Vestnik YUUrGU [Bulletin of SUSU]*. 2010. No.19. Pp. 77-79. (In Russian).
3. **Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.** Vliyanie jod-soderzhashchih gormonov shhitovidnoj zhelezy

- na sistemu proteoliza [Effect of iodine-containing thyroid hormones on the system of proteolysis]. Vestnik VGMU [Bulletin of VSMU]. 2012. V.11. No. 3. Pp. 42-51. (In Russian).
4. **Kade A.K., Smeyanova L.A., Liyeva K.A., Zanin S.A., Trofimenko A.I., Dzhidzhikhiya K.M.** Modelirovanie gipotireoidnogo sostojanija u krysy posredstvom koaguljicii verhnej i nizhnej shhitovidnoj arterii sprava [Gipotireoid modeling of the condition at the rat by means of coagulation of the top and bottom thyroid artery on the right]. Fundamental'nye issledovanija [Basic research]. 2013. No. 12. Pp. 116-121. (In Russian).
 5. **Kozlov V.N., Mamtsev A.N., Bondareva I.A.** Sposob diagnostiki jeksperimental'nogo gipotireoza u laboratornyh zhivotnyh [A method for diagnosing experimental hypothyroidism in laboratory animals]. 2007. Patent of the Russian Federation No. 2290859. (In Russian).
 6. **Kolesnikov S.I., Makarova N.G.** Narushenija tireoidnogo statusa, processov lipoperoksidacii i struktury gepatocitov pri jeksperimental'nom gipotireoze [Disorders of thyroid status, lipid peroxidation processes and hepatocyte structure in experimental hypothyroidism]. Sibirskij medicinskij zhurnal [Siberian medical Journal]. 2014. No. 8. Pp. 47-50. (In Russian).
 7. **Kuzmak N.I.** Vlijanie tireostaticheskikh preparatov i tireoidjektomii na sodержanie sialovyh kislot v syvorotke krovi i pecheni krysa [Effect of thyreostatic drugs and thyroidectomy on the content of sialic acids in the blood serum and liver of rats]. Voprosy medicinskoj himii [Questions of Medical Chemistry]. 1978. V. 24. Issue 1. Pp. 52-56. (In Russian).
 8. **Lobanok L.M., Luksha L.S., Solov'eva N.G., Krylova I.I.** Rol' jendotelija v reguljácii sokratitel'nyh i dilatatornyh reakcij aorty pri jeksperimental'nom gipotireoze u krysa [The role of the endothelium in the regulation of contractile and dilator aortic reactions in experimental hypothyroidism in rats]. Problemy jendokrinologii [Problems of endocrinology]. 2002. V. 48. No. 1. Pp. 41-42. (In Russian).
 9. **Makarova N.G., Vasilyeva L.S., Vyborova I.S., Garmayeva D.V.** Struktura pecheni pri stresse u zhivotnyh s gipotireozom [The structure of the liver of animals with hypothyroidism under stress]. Sibirskij medicinskij zhurnal [Siberian medical Journal]. 2011. No. 2. Pp. 69-71. (In Russian).
 10. **Makarova N.G., Vasilyeva L.S., Garmayeva D.V.** Struktura pecheni pri jeksperimental'nom gipotireoze [The structure of the liver in experimental hypothyroidism]. Sibirskij medicinskij zhurnal [Siberian medical Journal]. 2010. No. 3. Pp. 70-73. (In Russian).
 11. **Ponomareva L.F.** Sutochnye ritmy termoreguljicii u krysa pri atireoze i biologicheskaja aktivnost' jod-polisaharidnyh soedinenij: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [Daily rhythms of thermoregulation in rats with athyreosis and bioactivity of iodine-polysaccharide compounds: Diss., Cand. Sc. (Biology)]. Ufa. 2005. 23 p. (In Russian).
 12. **Petrova N.B., Turubanova V.S.** Vlijanie jeksperimental'nogo gipotireoza na funkcional'nye svoystva jeritrocitov i retikulocitov krysa [Effect of experimental hypothyroidism on functional properties of erythrocytes and reticulocytes of rats]. Vestnik Syktyvskarskogo universiteta [Bulletin of Syktyvkar University]. 2013. No. 3. Pp. 84-100. (In Russian).
 13. **Popova N.M., Yakusheva E.N., Shchulkin A.V., Chumachenko P.A.** Morfofunkcional'noe sostojanie shhitovidnoj zhelezy pri naznachenii simvastatina na fone jeksperimental'nogo gipotireoza [Morphofunctional state of the thyroid gland in the administration of simvastatin on the background of experimental hypothyroidism]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova [Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlov]. 2010. No. 4. Pp. 46-51. (In Russian).
 14. **Robinson M.V., Obut T.A., Melnikova E.V., Trufakin V.A.** Vlijanie tiroksina i merkazolila na imunologicheskie pokazateli limfocitov krovi i limfoidnyh organov [Influence of thyroxin and mercazolil on immunological parameters of lymphocytes of blood and lymphoid organs]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2013. V. 156. No. 8. Pp. 203-205. (In Russian).
 15. **Simonyan G.A., Khisamutdinov F.F.** Veterinarnaja gematologija [Veterinary Hematology]. Moscow: Kolos. 1995. 256 p. (In Russian).
 16. **Yaglova N.V., Yaglov V.V., Berezov T.T.** Problemy jeksperimental'nogo modelirovanija gipo- i gipertireoidnyh sostojanij [Problems of experimental simulation of hypo- and hyperthyroidism]. Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Science]. 2009.No. 3. Pp. 30-35. (In Russian).
 17. **Broedel O., Eravci M., Fuxius S., et al.** Effect of hyper- and hypothyroidism on thyroid hor-

- hormone concentration in regions of rat brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. No. 285. Pp. 470-480.
18. *Zbucki R.L., Winnicka M.M., Sawicki B., Szynaka B., Andrzejewska A., Puchalski Z.* Alteration of parafollicular (C) cells activity in experimental model of hypothyroidism in rats. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2007. No. 45(2). Pp. 115-121.
19. *Silberbauer K.F., Sinzinger H., Ring F., Willvonseder R., Weissel M.* Platelet retention and hypothyroidism: an investigation in patients with thyroid carcinoma treated by total thyroidectomy. *Wien Klin Wochenschr.* 1977. No. 89 (17). Pp. 590-594.
20. *Masunaga R., Nagasaka A., Nakai A., Kotate M., Sawai Y., Oda N., Mokuno T., Shimazaki K., Hayakawa N., Kato R., Hirano E., Hagiwara M., Hidaka H.* Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders. *Metabolism.* 1997. No. 46(10). Pp. 1128-1131.

The choice of a method of application and dosage of thiamazole for modeling hypothyroidism in laboratory rats

F.Kh. Kamilov, T.I. Ganeyev, V.N. Kozlov, E.V. Kuznetsova,
R.R. Maksyutov

The effect of thiamazole in daily doses of 20; 10; 5; 2,5 and 1 mg / 100 g of body weight on thyroid, liver and hormone levels of the pituitary-thyroid system (free thyroxine, total 3,5,3'-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone) has been studied. The study has shown that high doses of thyrostatics (20; 10 and 5 mg / 100 g of body weight) induced symptoms of a multi-organ pathology of toxic origin and do not reflect the processes characteristic of hypothyroidism. In order to simulate thyroid dysfunction by the type of endemic effect, it is recommended that thiamazole at a dose of 2,5 mg / 100 g of body weight ensure a steady decrease in the mesic circadian rhythms of body temperature and the functional activity of the thyroid system against the background of micromorphological transformations in the thyroid and liver. Relatively low doses of thiamazole (1 mg / 100 g of body weight) at the same time of administration do not provide a steady decrease of body temperature in all phases of the circadian rhythm (7 am, 11 am, 15 pm, 19 pm, 23 pm).

Key words: experimental hypothyroidism, thiamazole, microcirculation disorders, circadian biorhythms, rats.