

На правах рукописи



Козлов Валерий Николаевич

**ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ ТИРЕОИДЗАВИСИМЫХ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖИВОТНЫХ**

16.00.02 – патология, онкология и морфология животных

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

16 ОКТ 2008

Москва – 2008

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина»

Научный консультант: заслуженный деятель науки РБ,
доктор ветеринарных наук, профессор
Байматов Валерий Нурмухаметович

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Поляков Виктор Филиппович

заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор
Журавлев Александр Иванович

заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор
Тельцов Леонид Петрович

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Оренбургский государственный аграрный университет»

Защита диссертации состоится «29» октября 2008 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 220.042.02 при ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина» по адресу: 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23; тел. 377-93-83

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина»

Автореферат разослан «29» сентября 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.И. Торба

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Республика Башкортостан относится к биогеохимической зоне с дефицитом йода, кобальта, меди в почвенных и водных экосистемах [Поляков В.Н., 1964; АскарOVA Я.Н., 1966; Ивановский С.А., 1980; Мамцев А.Н., 2005; Байматов В.Н., 2006]. В условиях дефицита струмотропных микроэлементов наблюдается увеличение удельного веса тиреоидной патологии в общей структуре незаразных болезней у животных, что негативно влияет на продуктивность, воспроизводительную способность, реактивность и резистентность популяций животных [Клевец Е.И., 1995; Маннапова Р.Т., Аухатова С.Н., 2004; Исмагилова Э.Р., 2006; Salmen I.A., Kamel G.M., Ali A.M., 1975; Roche D., 1982]. Низкая эффективность мероприятий по профилактике нарушений обмена микроэлементов в организме животных связана как с отсутствием четко отработанных методов диагностики этих расстройств, так и ограниченным спектром препаратов, содержащих стабильные и биодоступные формы йода [Шарабрин И.Г., 1975; Уразаев Н.А., 1978; Самохин В.Т., 2003].

Несмотря на многочисленные исследования в области тиреоидологии, проблемы йододефицитных состояний в животноводстве не получили окончательного решения и остаются актуальными. К числу наиболее перспективных направлений следует отнести разработку новых способов стабилизации йода в составе рационов путем его связывания с субстанциями органического генеза, в частности с полисахаридами, наделенными энтеросорбционной активностью к струмогенам. Остаются актуальными вопросы регуляции системы цепного свободнорадикального перекисного окисления липидов при заболеваниях щитовидной железы. Показано, что в условиях хронического и острого воздействия струмогенов выявляются патофизиологические сдвиги в функциональном состоянии окислительного гомеостаза [Гильманов А.Ж., 2000; Камиллов Ф.Х., 2000; Журавлёв А.И., 2003; Кармолиев Р.Х., 2005; Capen C.C. et al., 1991; Kelly G.S., 2000; Walsh P.H., 2001]. Показано, что явления гипо- и гипертиреоза сопровождаются накоплением продуктов липидпероксидации в тканях, а также повышенным уровнем хемилюминесценции плазмы крови [Rom-Bugoslavskaja E.C. et al., 1998; Sewerynek J. et al., 2000]. Изучению анти- и прооксидантных свойств йодосодержащих препаратов и биологически активных добавок посвящены немногочисленные исследования [Мамцев А.Н., 2006]. Между тем без выяснения роли струмотропных микроэлементов в формировании функционального состояния окислительного гомеостаза невозможна разработка патогенетически обоснованных методов предупреждения и лечения эндемического зоба.

В целях получения моделей тиреоидной патологии по типу эндемического эффекта используют тиреостатик мерказолил в суточной дозе от 1,0 до 20,0 мг/100 г МТ животного [Кузьмак Н.И., 1978; Москвина Н.И. и др., 1993; Конопля Е.Ф. и др., 1993; Лобанок Л.М. и др., 2002]. Следовательно, необходимы исследования по совершенствованию модели экспериментального гипотиреоза, направленные на определение оптимальной дозы тиреостатика, которая, с одной стороны, сводит к минимуму побочные эффекты тиреостатика, с другой – обеспечивает наиболее полное воспроизведение морфофункциональных нарушений, свойственных

гипотиреодному состоянию. Остаются актуальными вопросы хронодиагностики гипотиреодных состояний у животных.

Цель работы состояла в разработке модели экспериментального гипотиреоза у животных с изучением у них биохимических и морфологических показателей, а также после применения органически связанных форм йода в составе рационов.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Определить характер морфофункциональных нарушений при экспериментальной гипофункции щитовидной железы, вызванной введением мерказолила в суточных дозах – 1,0; 2,5; 5,0; 10,0 и 20,0 мг на 100 г массы тела.

2. Усовершенствовать способ экспериментального моделирования гипотиреоза на лабораторных животных.

3. Оценить диагностическую ценность хронобиологических исследований в экспериментальной тиреологии.

4. Выявить функциональные зависимости между уровнями содержания тиреоидных гормонов (cT_4 , oT_3), ТТГ и кортизола у клинически здоровых и животных с гипотиреозом.

5. Установить направленность морфофункциональных изменений у крыс и кроликов при введении органически связанных форм йода в рацион соответственно в суточных дозах 3 мкг и 10 мкг/100 г массы тела.

6. Показать интенсивность реакций свободнорадикального окисления в фагоцитирующих клетках крови методом хемилюминесцентного анализа у здоровых животных и при коррекции экспериментального гипотиреоза.

7. Изучить состояние коры надпочечников в условиях применения мерказолила и йод-пектиновых соединений.

8. Оценить влияние «Йодпектина» и «Йодказеина» на функциональное состояние системы свободнорадикального окисления в гомогенатах почки крыс.

9. Определить возможность коррекции тиреоидзависимых метаболических нарушений путем использования рационов, обогащенных стабильными формами йода.

Научная новизна.

- В эксперименте на крысах определены дозы антитиреодного препарата, обеспечивающие получение модели гипотиреоза по эндемическому типу.

- Проведена интегральная оценка структурно-функциональных изменений в органах у животных при тиреоидзависимых нарушениях. Предложена коррекция метаболизма йод-пектиновыми соединениями (патент РФ № 2265377 «Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности и способ ее получения» от 10.12.2005 г).

- Разработан «Способ диагностики экспериментального гипотиреоза у лабораторных животных» с использованием хронобиологических методов исследования (патент № 2290859 от 10.01.2007).

- Методом регрессионного анализа впервые установлены функциональные зависимости между уровнями содержания cT_4 , oT_3 , ТТГ и кортизола у клинически здоровых и животных с гипотиреозом.

- Определено состояние клеточного звена иммунитета у животных при коррекции гипотиреоза органически связанными формами йода.

- Дана оценка процессов свободнорадикального окисления при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции «Йодпектином» (патенты РФ № 2265376 «Биологически активная пищевая добавка для профилактики йодной недостаточности и способ её получения» от 10.12.2005; № 2271725 «Способ получения биологически активной добавки к пище для оптимизации йодного обмена» от 20.03.2006; № 2271727 «Способ получения энтеросорбционной биологически активной добавки к пище» от 20.03.2006).

Научно-практическая значимость работы. На крысах установлены оптимальные суточные дозы тиреостатика, которые обеспечивают наиболее полное воспроизведение морфофункциональных нарушений при гипотиреозе. Детальное изучение механизмов формирования биологических ритмов терморегуляции у крыс позволило разработать способ хронодиагностики экспериментального гипотиреоза, что является объективным критерием достоверной модели. На усовершенствованных моделях гипотиреоза показана возможность патогенетической коррекции тиреоидзависимых нарушений органически связанными формами йода.

Научные положения работы вошли в методические рекомендации, одобренные РАСХН: «Диагностика и профилактика нарушений минерального обмена у крупного рогатого скота» (Москва, 2005) и «Хемилюминесцентные методы оценки функционального состояния животных» (Москва, 2005) – издания рассмотрены, обсуждены и рекомендованы к печати решением секции «Патология, фармакология и терапия» РАСХН, протокол №7 от 20 января 2005 г.

Работа включена в государственную научно-техническую программу Академии Наук Республики Башкортостан: «Профилактика заболеваний, медицинские технологии, здоровый образ жизни» в рамках подпрограммы «Разработка пищевых технологий для производства продуктов, обогащенных йодосодержащими органическими соединениями и пищевыми волокнами».

Внедрение результатов исследования в практику. В научно-исследовательских учреждениях РАСХН внедрены методические рекомендации Министерства сельского хозяйства РФ: «Диагностика нарушений минерального обмена у крупного рогатого скота» (Уфа, 2005), Российской академии сельскохозяйственных наук: «Диагностика и профилактика нарушений минерального обмена у крупного рогатого скота» (Москва, 2005) и «Хемилюминесцентные методы оценки функционального состояния животных» (Москва, 2005).

По материалам диссертации получено семь патентов Российской Федерации, издана монография. Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций студентам филиала Московского государственного университета технологий и управления в г. Мелеузе, Башкирского государственного педагогического университета, ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина».

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на ряде научных форумов: XII Всероссийском конгрессе «Политика здорового питания в России» (Москва, 2003); Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы и перспективы обеспечения продовольственной безопасности регионов России» (Уфа, 2003); Всероссийской научно-практической конференции

«Актуальные проблемы развития промышленности на современном этапе» (Мелеуз, 2003); научно-практической конференции «Достижения аграрной науки - производству» (Уфа, 2004); научно-практической конференции «Наука, техника и высшее образование: проблемы и тенденции развития» (Ростов-на-Дону, 2004); Российской научно-практической конференции «Интеграция науки и производства как важнейшее условие повышения качества подготовки специалистов» (Уфа, 2004); III Российском конгрессе по патофизиологии «Дизрегуляторная патология органов и систем» (Москва, 2004); X Международной научно-практической конференции «Стратегия развития пищевой промышленности» (Москва, 2004); VII конгрессе Международной ассоциации морфологов (Казань, 2004); Всероссийской научно-практической конференции «Перспективы развития пищевой промышленности России» (Оренбург, 2005); Всероссийской конференции «Трансформация общества: наука, педагогика, производство» (Уфа, 2005); Международной научной конференции по патофизиологии животных (Санкт-Петербург, 2006); 3-й конференции по учебно-методической, воспитательной и научно-практической работе академии (Москва, 2006); Всероссийской научно-практической конференции «Интеграционные евразийские процессы в науке, образовании и производстве» (Кумертау, 2006); V Международной научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2006); Всероссийской научной конференции «Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства» (Мелеуз, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития инновационной деятельности в агропромышленном производстве» (Уфа, 2007); XIII Международной научно-практической конференции «Стратегия развития пищевой промышленности» (Москва, 2007).

Публикации результатов исследования. Основные положения работы опубликованы в 65 научных работах, из них 1 монография (Уфа, 2005), 11 публикаций в центральной печати (журнал «Морфология», № 4, 2004; «Вестник Оренбургского государственного университета», № 12, 2005; «Сибирский медицинский журнал», № 5, 2006; «Ветеринария», № 11, 2006; «Российский ветеринарный журнал», № 1, 2, 3, 2007; «Эфферентная терапия», № 2, 2007; «Вестник Башкирского университета», № 3, 2007; «Достижения науки и техники АПК», № 12, 2007; 7 патентов ФИПС.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 370 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, обсуждения полученных результатов исследований, выводов и практических предложений. Работа иллюстрирована 162 рисунками, 47 таблицами и диаграммами. Список литературы включает 526 источников (311 отечественных и 215 зарубежных авторов).

Положения и результаты, выносимые на защиту.

1. Высокие суточные дозы мерказолила (10,0 и 20,0 мг на 100 г массы тела вызывают симптомы острой интоксикации у крыс, способствуют развитию выраженных деструктивных процессов в органах, искажая модель тиреоидной патологии.

2. Тиреостатик мерказолил, вводимый белым крысам в суточной дозе 1,0 мг/100 г массы тела в течение 21-х суток, позволяет получить модель гипотиреоз по типу эндемического эффекта в эксперименте.

3. Структура и уровень суточных ритмов терморегуляции отражают функциональную активность щитовидной железы, что позволяет использовать хронобиологические методы исследований в диагностике гипотиреоза (патент № 2290859 от 10.01.2007).

4. Применение математических расчетов, с использованием метода наименьших квадратов, позволяет с высокой достоверностью определять уровни cT_4 и кортизола у клинически здоровых крыс по известным уровням oT_3 , ТТГ и cT_4 , oT_3 соответственно, а у крыс с гипотиреозом – ТТГ от концентраций oT_3 и cT_4 .

5. «Йодпектин» в составе рационов крыс и кроликов обладает биологической активностью, способствует улучшению структуры тканей животных с гипотиреозом.

6. «Йодпектин» в составе рационов оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние системы свободнорадикального окисления, увеличивая интенсивность хемилюминесцентного ответа фагоцитов у животных с гипотиреозом в эксперименте.

7. Йод-пектиновые соединения в составе рационов нормализуют глюкокортикоидную функцию коры надпочечников.

8. Физиологические эффекты биологически активной добавки, содержащей органически связанные формы йода, проявляются в регуляции скорости и интенсивности реакций перекисного окисления липидов в тканях.

9. При сравнительном изучении физиологических эффектов органически связанных форм йода установлено, что «Йодпектин» по показателям биодоступности не уступает аналогу «Йодказеину» и является патогенетическим средством для восстановления гематологических и биохимических показателей у крыс и кроликов при тиреоидзависимых морфофункциональных нарушениях.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящая работа выполнена в комплексе с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» филиала МГУТУ в г. Мелеузе в рамках выполнения программы исследований Академии Наук Республики Башкортостан за № 19/3 от 15.01.2004 г по теме: «Разработка пищевых технологий для полноценного питания в условиях природноочаговой зобной эндемии населения Южного региона Республики Башкортостан». Нами выполнялся самостоятельный раздел. В период с 2000 по 2007 года в условиях вивария филиала МГУТУ в г. Мелеузе было проведено 3 серии опытов на 360 беспородных крысах-самцах массой 150-180 г четырехмесячного возраста, 40 кроликах в возрасте 2,5 месяца и 10 козах. Кормление животных проводили по стандартному рациону вивария.

I-я серия опытов включала определение на крысах оптимально-допустимых суточных доз тиреостатика, обеспечивающих, с одной стороны, получение модели гипотиреоза по типу эндемического эффекта, с другой – исключаящих развитие симптомов острой интоксикации мерказолилом. Крысам контрольной группы вводили ежедневно перорально с помощью металлического зонда 1,0 мл дистиллированной воды.

II-я серия экспериментов на крысах и кроликах проводилась в два этапа:

I-й этап – экспериментальное воспроизведение гипотиреоза с помощью мерказолила. Препарат вводили ежедневно в желудок животных с помощью металлического зонда. Суточная доза тиреостатика и продолжительность его введения варьировали в зависимости от поставленных задач – схема проведения опытов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Схема проведения опытов

Группа животных	Количество животных в группе	Продолжительность введения тиреостатика (сутки)	Срок содержания на йодобогащенном или общевиварном рационе (сутки)
I-я серия опытов: определение оптимально-допустимой дозы введения мерказолила на крысах			
I-я - контроль (введение 1 мл дистиллированной воды)	36		
II-я - экспериментальный гипотиреоз, индуцированный ежедневным введением мерказолила в дозе 20 мг/100 г МТ	36	14	
III-я - экспериментальный гипотиреоз, индуцированный ежедневным введением мерказолила в дозе 10 мг/100 г МТ	36	14	
IV-я - экспериментальный гипотиреоз, индуцированный ежедневным введением мерказолила в дозе 5 мг/100 г МТ	36	21	
V-я - экспериментальный гипотиреоз, индуцированный ежедневным введением мерказолила в дозе 1,0 мг/100 г МТ	36	21	
II-я серия опытов: изучение биологической активности «Йодпектина» и «Йодказеина» на крысах			
I-я – контроль (введение 1 мл дистиллированной воды)	36		
II-я – экспериментальный гипотиреоз, индуцированный ежедневным введением мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г МТ	36	21	
III-я – содержание на общевиварном рационе	36		30
IV-я – содержание на рационах, обогащенных «Йодпектином»	36		30
V-я - содержание на рационах, обогащенных «Йодказеином»	36		30
II-я серия опытов: изучение биологической активности "Йодпектина" на кроликах			
I-я – контроль (введение 3 мл дистиллированной воды)	10		
II-я – экспериментальный гипотиреоз, индуцированный ежедневным введением мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г МТ	10	30	
III-я – содержание на общевиварном рационе	10		30
IV-я – содержание на рационе, обогащенном «Йодпектином»	10		30

Животным контрольной группы вводили ежедневно перорально с помощью металлического зонда дистиллированную воду: крысам - 1,0 мл, кроликам – 3,0 мл.

II-й этап – оценка морфофункционального статуса животных при коррекции экспериментального гипотиреоза органически связанными формами йода – «Йодпектином» и «Йодказеином» согласно схемы, представленной в таблице 1.

III-я серия - гипотиреоз у коз индуцировали ежедневным введением мерказолила из расчета 5,0 мг/100 г МТ на протяжении 30-и суток. Козам контрольной группы вводили ежедневно перорально с помощью металлического зонда 5,0 мл дистиллированной воды. У клинически здоровых и коз с гипотиреозом рассчитывали уровни оТ_3 , сТ_4 и ТТГ методом регрессионного анализа.

Интегральную оценку морфофункционального статуса животных проводили при коррекции экспериментального гипотиреоза «Йодпектином», содержащим йод в органической связи с полисахаридами растительного генеза, в частности с пектином в соответствии с формулой изобретения по патенту № 2265377 «Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности и способ ее получения» от 10.12.2005 г. Исследуемое йодосодержащее органоминеральное соединение имеет следующий химический состав: пектин – 23,1-25,0 мас. %; йод кристаллический (I_2) – 5,0-10,25 мас. %; йодид калия (KI) – 10,0-20,5 мас. %; вода дистиллированная – остальное.

«Йодказеин» - биологически активная добавка к пище на основе йодированных белков молока, изготовленная по патенту РФ № 2192150 от 14.05.2001 г.

В биологически активной добавке «Йодпектин» определяли содержание органического йода с использованием метода инверсионной постоянноточковой вольтамперометрии с углеродным электродом на вольтамперометрическом анализаторе «Экотест-ВА» по 3-х электродной схеме (Методические указания по выполнению измерений массовой концентрации йода в пищевых продуктах, продовольственном сырье, пищевых и биологически-активных добавках, разработанные ООО «Эконикс-Эксперт», Москва, 2001 г). Метод связан с изучением поляризации микроэлектрода на основании кривых «ток - напряжение», называемых вольтамперными полярографическими волнами. Измерение массовой концентрации йода в пробах проводят после их минерализации и перевода йода из всех степеней окисления в йодид-ионы (степень окисления -1).

В сыворотке крови животных определяли содержание тиреоидных гормонов – общего 3,5,3'-трийодтиронина (оТ_3), свободного тироксина (сТ_4), а также тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов тест-систем ОАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном автоматическом анализаторе УНИПЛАН (Россия).

Выявление взаимосвязей между содержанием гормонов щитовидной железы и коры надпочечников осуществляли методом регрессионного анализа (Прохоров Ю.В., 1998) с использованием полиномиальной модели: $g(x) = k_0 + k_1x + K + k_m x^m$. Оценку неизвестных коэффициентов регрессии k_0, K, k_m осуществляли методом наименьших квадратов на основе экспериментальных данных.

Суть метода заключается в рассмотрении семейства $y = g(x, k_0, K, k_m)$ и решении

экстремальной задачи $\Phi(k_0, K, k_m) = \sum_{i=0}^n (\varphi(x, k_0, K, k_m) - y_i)^2 \rightarrow \min$ (где $m \leq n-1$) для поиска значений параметров k_0, K, k_m . Оптимальный набор параметров k_0, K, k_m находили из системы

$$\begin{cases} \left. \sum_{i=0}^n (\varphi(x, k_0, K, k_m) - y_i) \frac{\partial \varphi}{\partial k_0} \right|_{x=x_i} = 0 \\ \left. \sum_{i=0}^n (\varphi(x, k_0, K, k_m) - y_i) \frac{\partial \varphi}{\partial K} \right|_{x=x_i} = 0 \\ \left. \sum_{i=0}^n (\varphi(x, k_0, K, k_m) - y_i) \frac{\partial \varphi}{\partial k_m} \right|_{x=x_i} = 0 \end{cases},$$

представляющей необходимые условия экстремума функции $\Phi(k_0, K, k_m)$, в силу ее специфики являющиеся достаточными условиями ее минимума. Используя найденную зависимость, прогнозировали значения $g(x)$ во всех точках.

Исследование крови проводили по общепринятым методам [Симонян Г.А., Хисамутдинов Ф.Ф., 1995]. Для исследования люминол-зависимого свечения цельной крови крыс использовали метод регистрации хемилюминесценции – свечения, возникающего при взаимодействии радикалов. Также в качестве биологических моделей использовали гомогенаты почек крыс, где инициировали процессы перекисного свободнорадикального окисления липидов [Фархутдинов Р.Р., 2004].

Исследования суточных биоритмов температуры тела у крыс проводили в течение двух суток с 07⁰⁰ до 23⁰⁰ ч: 7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰, 23⁰⁰ [Асланян Н.Л. и др., 1978]. В конце опыта животных выводили из эксперимента одномоментным декапитированием с соблюдением правил эвтаназии, согласно Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Кусочки органов фиксировали в 10 %-ном нейтральном водном растворе формалина, срезы изготавливали толщиной 7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике [Афанасьев Ю.И., 1967]. Гистохимические исследования включали определение в тканях гликогена по Мак-Манусу, гликозаминогликанов – по Хейлу и железа – по методу Перлса [Кононский А.И., 1976].

Результаты экспериментов подвергали вариационно-статистической обработке с использованием описательной статистики в программе Microsoft Excel. По всем количественным данным определяли критерий достоверности t_{st} по Стьюденту.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Особенности терморегуляции у крыс при тиреодной патологии

Нами изучены особенности воспроизведения тиреодной патологии при суточных дозах мерказолила: 1,0; 2,5; 5,0; 10,0 и 20,0 мг на 100 г МТ.

Установили, что в течение эксперимента значения температуры тела у крыс претерпевают значительные колебания в течение суток. Размах этих колебаний у здоровых животных может достигать от 35,9⁰С до 38,9⁰С. Показатель температуры

тела у здоровой крысы в одних случаях можно рассматривать как признак гипотиреоза, ($35,9^{\circ}\text{C}$ при измерении в 07^{00} ч), а в других – как признак гипертиреоза ($38,7^{\circ}\text{C}$ и $38,9^{\circ}\text{C}$ при измерении соответственно в 19^{00} ч и 23^{00} ч). При сохранении общей структуры температурной кривой отмечали значительную разницу в показаниях температуры тела, измеренных в одно и тоже время. Более того, акрофаза и батифаза ритма могут смещаться в течение суток.

Крысам 2-й группы вводили мерказолил из расчета $20 \text{ мг}/100 \text{ г}$ МТ. Особенности поведения животных в ходе эксперимента: на вторые сутки от начала эксперимента крысы снизили свою повседневную активность – не реагировали на обычные внешние раздражители, отказывались от грубых кормов (пшеница, овёс, семена подсолнечника), большую часть времени проводили в состоянии сна; на третьи сутки у животных отмечали агрессивное поведение; на 9-е сутки у 2-х крыс наблюдали расстройство двигательных функций, у 3-х крыс был отмечен летальный исход. Через семь дней от начала введения мерказолила у крыс изучали структуру суточных ритмов терморегуляции. У крыс 2-й группы наблюдали десинхроноз терморегуляции. Кроме того, в этой группе во все фазы исследования имели место более высокие значения температуры тела на 9-е сутки. Рисунок температурной кривой не был аналогичен контролю. Наблюдалось смещение акрофазы и батифазы, что свидетельствует о патофизиологических сдвигах в системах химической и физической терморегуляции. Содержание общего $3,5,3'$ -трийодтиронина (сТ_3) в сыворотке крови у животных при гипотиреозе составляло $1,44 \pm 0,10$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л у животных контрольной группы ($p < 0,05$), а свободного тироксина (сТ_4) – $6,0 \pm 0,23$ пмоль/л и $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л соответственно ($p < 0,001$). При этом уровень ТТГ у крыс 2-й группы составил $0,196 \pm 0,02$ мкМЕ/мл, а у контрольных – $0,124 \pm 0,01$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$). Животные с такими функциональными нарушениями, безусловно, не пригодны в качестве моделей гипотиреоза по типу эндемического эффекта.

Животным 3-й экспериментальной группы вводили мерказолил из расчета $10 \text{ мг}/100 \text{ г}$ МТ. При наблюдении у них отмечали явления, присущие животным предыдущей группы: выпадение волос в области хвоста, задних лапок и грудной клетки, агрессивность, однако они были менее выраженные. На 14-е сутки эксперимента наблюдали летальный исход у 2-х крыс; симптомы острой интоксикации тиреостатиком не позволяют рассматривать данный вариант для моделирования тиреоидной дисфункции в эксперименте.

Животным 4-й экспериментальной группы вводили мерказолил из расчета $5 \text{ мг}/100 \text{ г}$ МТ. Крысы на протяжении всего исследования вполне удовлетворительно переносили эту дозу препарата. Они не отказывались от привычного для них корма, были спокойны и уравновешены. В этой группе, в отличие от двух предыдущих, не отмечали таких осложнений, как алопеция, паралич конечностей, выпадение волос и зубов. Хронобиологические исследования, проведенные на 22-е и 23-и сутки эксперимента, позволили прогнозировать развитие гипотиреоза: развивался симптом относительной гипотермии во все фазы ритма при совпадении положений акрофаз и батифаз в опыте и контроле. Мезор температуры тела у крыс в состоянии гипотиреоза был на $3,5 \%$ ниже по отношению к аналогичному показателю клинически здоровых животных. В свою очередь данные иммуноферментного анализа сыворотки крови свидетельствовали о получении в данной группе крыс

модели тяжелой формы гипотиреоза с дефектом конверсии T_4 в T_3 при дефиците йода: концентрация oT_3 в сыворотке крови у животных при гипотиреозе составляла $1,6 \pm 0,02$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л в контроле ($p < 0,05$), а содержание $cT_4 - 3,4 \pm 0,12$ пмоль/л и $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л соответственно ($p < 0,001$). При этом уровень ТТГ у крыс 5-й группы составил $0,164 \pm 0,01$ мкМЕ/мл, а в контроле $- 0,124 \pm 0,01$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$).

Животным 5-й группы вводили мерказолил из расчета $1,0$ мг/100 г МТ. 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 на 22-е сутки эксперимента наблюдали снижение температуры тела у крыс при гипотиреозе во все фазы ритма при сохранении положений акро- и батифаз по отношению к контролю. Мезор температуры тела крыс в состоянии гипотиреоза снизился на $2,45$ % по отношению к аналогичному показателю клинически здоровых животных. Структура, уровень, а также положения акрофазы и батифазы суточных ритмов терморегуляции отражают функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы, что позволяет рекомендовать хронобиологические методы исследования для диагностики гипотиреоидных состояний (патент № 220859). Концентрация oT_3 у крыс 5-й группы составляла $2,32 \pm 0,07$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л в контроле ($p < 0,01$), содержание $cT_4 - 8,19 \pm 0,80$ пмоль/л и $16,68 \pm 0,50$ пмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Уровень ТТГ у крыс 5-й группы составил $0,216 \pm 0,01$ мкМЕ/мл, а в контроле $- 0,124 \pm 0,01$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$). Уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в данной группе крыс характерны для легкой формы гипотиреоза.

3.2 Моделирование определения гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у крыс, кроликов и коз

Гормон cT_4 является основным в оценке функционального состояния щитовидной железы, а тиреотропный гормон - стратегический маркер при ее оценке. Для прогноза уровня ТТГ в крови животных необходима количественная информация, отражающая связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. В этой связи нами проведены исследования зависимости содержания ТТГ от содержания oT_3 и cT_4 , oT_3 от cT_4 и ТТГ, cT_4 от oT_3 и ТТГ и кортизола от oT_3 и cT_4 . Для исследования взаимосвязи гормонов в данной работе использована регрессионная зависимость в виде полинома второй степени.

Обозначим уровень содержания гормонов oT_3 , cT_4 , ТТГ и кортизола в крови x_1, x_2, x_3 и x_4 соответственно и исследуем зависимости между гормонами:

$$x_1 = k_{11}x_2^2 + k_{12}x_2x_3 + k_{13}x_3^2 + k_{14}x_2 + k_{15}x_3 + k_{16} \quad (1)$$

$$x_2 = k_{21}x_1^2 + k_{22}x_1x_3 + k_{23}x_3^2 + k_{24}x_1 + k_{25}x_3 + k_{26} \quad (2)$$

$$x_3 = k_{31}x_1^2 + k_{32}x_1x_2 + k_{33}x_2^2 + k_{34}x_1 + k_{35}x_2 + k_{36} \quad (3)$$

$$x_4 = k_{41}x_1^2 + k_{42}x_1x_2 + k_{43}x_2^2 + k_{44}x_1 + k_{45}x_2 + k_{46} \quad (4)$$

где (1) – зависимость уровня гормона oT_3 от cT_4 и ТТГ, (2) – зависимость уровня гормона cT_4 от oT_3 и ТТГ, (3) – зависимость уровня гормона ТТГ от oT_3 и cT_4 , (4) – зависимость уровня кортизола от oT_3 и cT_4 . Находим неизвестные коэффициенты k_{ij} с приведением данных к одному порядку нормировкой (5):

$$\|r\| = \sqrt{\sum_i x_i^2} \quad (5)$$

Полученные нормированные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения данных по уровням тиреоидных гормонов, ТТГ и кортизола у клинически здоровых крыс и с гипотиреозом ($M \pm m, n=12$)

оТ ₃ нмоль/л	сТ ₄ пмоль/л	ТТГ мкМЕ/мл	кортизол нмоль/л
Клинически здоровые			
0,3376 ± 0,0235	0,3353 ± 0,0251	0,3106 ± 0,0415	0,3020 ± 0,0494
Крысы с гипотиреозом			
0,2797 ± 0,0215	0,2710 ± 0,0299	0,2536 ± 0,0415	0,2549 ± 0,0408

Таблица 3

Коэффициенты расчета содержания тиреоидных гормонов, ТТГ и кортизола у клинически здоровых крыс и с гипотиреозом (мерказолил – 2,5 мг/100 г МТ)

	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	Относительная погрешность
Клинически здоровые							
(1)	-9,685	18,798	6,640	-0,462	-7,339	1,252	6,04 %
(2)	-9,992	-2,705	-2,398	6,640	2,608	-1,046	4,53 %
(3)	7,390	-15,428	-22,144	-0,456	18,712	-2,414	12,92 %
(4)	-38,133	-55,970	-86,050	36,541	63,602	-13,155	1,42 %
Крысы с гипотиреозом							
(1)	-2,014	-0,940	-3,890	1,279	3,200	-0,327	9,88 %
(2)	-9,414	-6,626	2,054	8,147	1,329	-1,313	3,01 %
(3)	-61,351	67,886	52,387	23,217	-48,396	2,342	0,84 %
(4)	-88,673	79,312	63,784	37,337	-59,344	1,796	11,65 %

Таблица 4

Значения коэффициентов регрессионного полинома для клинически здоровых коз и с гипотиреозом

	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	Относительная погрешность
Клинически здоровые							
(1)	-0,531	7,848	-6,810	-3,349	5,158	-0,502	7,23 %
(2)	76,050	19,168	-0,300	-67,777	-8,590	15,537	0,64 %
(3)	120,370	156,148	134,576	-159,063	-190,305	74,005	2,81 %
Козы с гипотиреозом							
(1)	104,846	52,495	-311,824	-114,236	274,162	-40,460	2,17 %
(2)	53,154	43,491	-17,190	-65,755	0,727	13,556	0,04 %
(3)	-34,148	-86,803	181,864	78,726	-129,483	10,700	6,87 %

Таблица 5

Значения коэффициентов регрессионного полинома для клинически здоровых кроликов и с гипотиреозом

	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	Относительная погрешность
Клинически здоровые							
(1)	1,940	24,533	-0,506	-7,512	-2,927	1,177	4,3%
(2)	0,462	-9,209	-0,046	2,237	2,435	-0,344	0,63%
(3)	136,918	-453,743	330,963	50,799	-61,533	2,074	4,83%
Кролики с гипотиреозом							
(1)	-0,297	6,857	-3,129	-2,102	0,674	0,422	8,68 %
(2)	4,936	6,045	-2,221	-4,416	-0,292	0,950	1,51 %
(3)	88,307	-88,066	-36,413	-24,279	52,760	-5,082	9,13 %

Сравнение расчетных и экспериментальных данных для контрольной группы крыс приведено в таблице 6.

Таблица 6

Содержание оТ_3 , сТ_4 , ТТГ и кортизола у клинически здоровых крыс ($M \pm m$, $n=12$)

оТ_3 нмоль/л		сТ_4 пмоль/л		ТТГ мкМЕ/мл		кортизол нмоль/л	
Опыт	Расчет	Опыт	Расчет	Опыт	Расчет	Опыт	Расчет
$2,35 \pm 0,13$	$2,58 \pm 0,19$	$10,35 \pm 0,67$	$10,89 \pm 0,64$	$0,022 \pm 0,002$	$0,021 \pm 0,002$	$19,08 \pm 2,96$	$20,14 \pm 2,72$

Сравнение расчетных и экспериментальных данных для крыс в состоянии гипотиреоза приведено в таблице 7.

Таблица 7

Содержание оТ_3 , сТ_4 , ТТГ и кортизола у крыс при гипотиреозе, индуцированном мерказолилом в дозе 2,5 мг/100 г МТ; ($M \pm m$, $n=12$)

оТ_3 нмоль/л		сТ_4 пмоль/л		ТТГ мкМЕ/мл		кортизол нмоль/л	
Опыт	Расчет	Опыт	Расчет	Опыт	Расчет	Опыт	Расчет
$2,52 \pm 0,19$	$2,85 \pm 0,22$	$4,78 \pm 0,52$	$4,35 \pm 0,48$	$0,030 \pm 0,004$	$0,031 \pm 0,006$	$13,25 \pm 2,12$	$13,61 \pm 2,25$

Метод регрессионного анализа позволил с высокой точностью рассчитать концентрацию сТ_4 как у клинически здоровых крыс, так и животных с гипотиреозом

при значениях относительной погрешности в пределах от 3,01 % до 4,53 % (табл. 3). Коэффициенты ($k_1 - k_6$) позволяют устанавливать расчетным путем уровни содержания ТТГ (относительная погрешность не превышает 0,84 %) при известных oT_3 и cT_4 у крыс, введенных в состояние гипотиреоза мерказолилом в дозе 2,5 мг/100 г МТ (табл. 3).

У крыс в состоянии гипотиреоза повышается точность определения cT_4 до 3,01 %, что в свою очередь уменьшает значение относительной погрешности для ТТГ до 0,84 % (табл. 3). Уменьшение погрешностей определения cT_4 и ТТГ у крыс с гипотиреозом соответственно до 3,01 % и 0,84 % обусловлено тем, что тиреостатик уменьшает диапазон колебаний уровней содержания этих гормонов. Дистрофические процессы в печени, а также снижение активности ферментативных систем в условиях дефицита тиреоидных гормонов при экспериментальном гипотиреозе оказывают ингибирующее влияние на процессы периферического дейодирования T_4 , соответственно, увеличивается разброс значений oT_3 и повышается погрешность в расчете до 9,88 % у крыс с гипотиреозом, тогда как у клинически здоровых крыс этот показатель составлял 6,04 % (табл. 3).

Увеличение дозы мерказолила усиливает выраженность деструктивных процессов в печени и почках, где преимущественно протекают процессы периферического дейодирования T_4 с образованием T_3 . Функциональное истощение этих органов ведет к увеличению диапазона колебаний oT_3 , что увеличивает относительную погрешность расчетов oT_3 с 7,19 % до 24,76 % при введении соответственно 1,0 мг и 20,0 мг мерказолила на 100 г МТ. У крыс с тяжелой формой гипотиреоза, вызванного мерказолилом в дозе 20,0 мг/100 г МТ, резко снижается уровень oT_3 по отношению к контрольной группе: концентрация общего 3,5,3'-L-трийодтиронина в сыворотке крови у крыс при гипотиреозе составляла $1,44 \pm 0,10$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л в контроле ($p < 0,01$). При гипотиреозе, вызванном мерказолилом в дозе 1,0 мг/100 г МТ, у крыс наблюдались адаптивные реакции: на фоне дефицита cT_4 повышалась концентрация oT_3 до $2,32 \pm 0,07$ нмоль/л против $1,88 \pm 0,13$ нмоль/л в контроле ($p < 0,05$). При этом относительная погрешность при расчетах cT_4 в этих же группах крыс не превышала 2,15 %, составляя 1,64 %, 1,34 %, 0,36 % и 2,15 % соответственно при введении 20,0; 10,0; 5,0 и 1,0 мг анти тиреоидного препарата. С уменьшением дозы тиреостатика повышалась и точность расчетов по определению уровня ТТГ: при применении высоких доз тиреостатика (20,0 мг/100 г МТ) относительная погрешность составляла 6,86 %, а при дозах 10,0; 5,0 и 1,0 мг мерказолила этот показатель соответственно составил 2,53 %, 1,52 % и 3,17 %. Важно, что параметры (k), вычисленные методом регрессионного анализа, позволяют с высокой точностью рассчитывать у крыс значения ТТГ и cT_4 . У клинически здоровых коз и кроликов относительная погрешность расчетов среднеарифметической для cT_4 составляла соответственно 0,64 % и 0,63 % (табл. 4 и 5). При экспериментальном гипотиреозе у коз и кроликов уменьшался показатель относительной погрешности расчетов cT_4 – до 0,04 % и 1,51 % соответственно. При этом как у коз, так и у кроликов в состоянии экспериментального гипотиреоза увеличивался диапазон колебаний уровня содержания oT_3 – продукта ферментативного дейодирования T_4 . Относительная погрешность при расчетах oT_3 у коз с гипотиреозом составляла 2,17 % против 7,23 % в контроле, а у кроликов – 8,68 % и 4,30 % соответственно.

Увеличение амплитуды колебаний содержания oT_3 , оказывающего регуляторное влияние на продукцию ТТГ, в свою очередь увеличивает погрешность среднеарифметических значений ТТГ у коз в состоянии гипотиреоза до 6,87 % (в контроле 2,81 %), а у кроликов с гипотиреозом до 9,13 % (в контроле – 4,83 %). Следовательно, нами установлены изменения в функционировании гипофизарно-тиреоидной системы у крыс, кроликов и коз при экспериментальном гипотиреозе, что согласуется с работами Соболева В.И., 1976; Кузьмак Н.И., 1978; Лобанок Л.М., 2002.

3.3 Морфологические изменения в органах крыс при введении разных доз мерказолила

Структура щитовидной железы у крыс. У животных контрольной группы фолликулы представлены в виде замкнутых полостей, выстланных однослойным эпителием. Тироциты имеют кубическую форму, содержат ядро на базальной половине клетки. Глыбки хроматина распределяются равномерно. Полость фолликулов заполнена коллоидом (тироглобулин), а снаружи фолликулы оплетены сетью кровеносных капилляров. Между фолликулами встречаются малодифференцированные клетки – тироциты, образующие интерфолликулярные островки.

После введения мерказолила в дозе 20 мг/100 г МТ возникали микроморфологические изменения. Имеются отдельные деструктивно измененные тироциты, которые расположены на базальной мембране и имеют цитоплазматические выросты различной конфигурации, направленные в полость фолликула. Ядра деформированных тироцитов подвергались кариопикнозу и уменьшались в размерах. Часть деформированных тироцитов лишалась связей с базальной мембраной и свободно располагалась в виде скоплений в интрафолликулярной полости.

При введении мерказолила в суточной дозе 10 мг/100 г МТ отмечали единичные фолликулы, которые содержали небольшое количество коллоида. В подавляющем числе фолликулов сохранялись основные структурные элементы. Часть фолликулов подвергалась деструктивным процессам – фрагменты цитоплазмы тироцитов располагались в свободной от коллоида полости.

Структура щитовидной железы при применении мерказолила в суточной дозе 5 мг/100 г МТ: часть фолликулов содержала незначительное количество коллоида, другая – представляла полости, свободные от тироглобулина. В подавляющем большинстве фолликулов сохранены основные структурные элементы – они имеют стенку, выстланную однослойным кубическим эпителием. Для тироцитов характерно наличие оксифильной цитоплазмы, центрально расположенного ядра с гомогенным хроматином. При этом в части фолликулов наблюдали дистрофические процессы, затрагивающие фактически все элементы тиреоидной паренхимы.

Структура щитовидной железы у крыс при экспериментальном гипотиреозе, индуцированном мерказолилом в дозе 2,5 мг/100 г МТ. В тироцитах крыс данной группы определялись незначительно выраженные гистологические трансформации, что указывает на достаточную функциональную активность железы. В кровеносных капиллярах в незначительной степени выявлялись застойные явления. В различных

участках паренхимы и интерфолликулярном пространстве наблюдали небольшие скопления лимфоидных клеток.

Щитовидная железа крыс при применении мерказолила в дозе 1,0 мг/100 г МТ. В центральной части фолликулов, свободных от коллоида, стенка состоит из плотно прилегающих друг к другу тироцитов кубической или цилиндрической формы. В подкапсулярной зоне встречаются фолликулы, содержащие разное количество коллоида. Между фолликулами, в рыхлой соединительной ткани, выявляются небольшие скопления лимфоцитов, а также интерфолликулярных клеток. Часть фолликулов, особенно в краевой части органа, продолжает функционировать, обеспечивая процессы синтеза тиреоидных гормонов.

У крыс контрольной группы гепатоциты имеют кубическую или полигональную форму. В центре гепатоцитов наблюдали округлой формы ядро. Хроматин ядра располагается равномерно. Внутридольковые синусоидные гемокапилляры умеренного кровенаполнения. Лимфоциты представлены в виде мелких скоплений, диффузно расположенных по ходу синусоидных капилляров.

У крыс, получавших тиреостатик в дозе 20 мг/100 г МТ, отмечали выраженные деструктивные процессы в печеночной ткани. Наблюдали нарушение целостности печеночных пластин с разрушением внутридольковых синусоидных гемокапилляров без выраженных признаков кровоизлияния. В кровеносных сосудах долек печени наблюдали явления застоя, что связано, видимо, с расширением венозной системы печени. Введение крысам мерказолила вызывает реакцию со стороны иммунокомпетентных клеток.

У животных, получавших мерказолил в суточной дозе 10 мг/100 г МТ, выявлялись гистологические изменения в печени. В первую очередь, разрушались печеночные балки и сами гепатоциты. Ядра уменьшались в размерах, хроматин уплотнялся, границы печеночных клеток четко не определялись. В синусоидных гемокапиллярах наблюдали явления застоя крови. По ходу кровеносных сосудов, особенно в зоне расположения триады печени, выявляли небольшие скопления диффузно расположенных лимфоцитов.

Структура печени при введении мерказолила в суточной дозе 5 мг/100 г МТ: в органе отмечали застой крови во внутридольковых синусоидных гемокапиллярах, при этом синусоидные капилляры расширены, между эндотелиоцитами появлялись щели, создающие условия для выхода плазмы крови в периваскулярную зону.

Мерказолил в суточной дозе 1,0 мг/100 г МТ вызывал незначительные изменения в тканевых структурах печени: наблюдали слабо выраженные явления застоя крови в синусоидных гемокапиллярах отдельных долек и небольшие очаги скоплений лимфоцитов и макрофагов по ходу крупных кровеносных сосудов. В тоже время отсутствовали деструктивные процессы как в гепатоцитах, так и в междольковой соединительной ткани.

Структура почек после введения мерказолила в разных дозах. В почках у крыс контрольной группы среди канальцев нефрона выявлялись почечные тельца, представленные двухслойной капсулой и сосудистым клубочком. Проксимальный отдел нефрона образован из нефроцитов кубической формы. Узкая часть нефрона построена из плоских клеток, дистальный отдел - из кубических клеток, а собирательные трубочки - из цилиндрических.

Введение мерказолила в возрастающих дозах - 5,0; 10,0 и 20,0 мг /100 г МТ - сопровождалось изменениями структуры нефрона и кровообращения. В корковом веществе определялись нефункционирующие почечные тельца, образованные интенсивно окрашенными плотно расположенными клетками. Они уплотнены, а полость капсулы расширена. Эпителий неравномерно расширенных канальцев находился в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. Наряду с тубулопатией отдельных нефронов отмечали венозный стаз и скопление лимфоцитов, характеризующееся диффузным распределением клеток. *При применении мерказолила в дозе 5 мг/100 г* определялись нарушения сосудистой системы органа. В мозговом веществе почки обнаруживались очаговые полнокровные сети кровеносных капилляров, окружающих почечные канальцы. У животных 5-й группы, которым вводили мерказолил из расчета 1,0 мг/100 г МТ, выявляли почечные тельца с запустевшими кровеносными капиллярами и лимфоидные скопления небольших размеров и в малом количестве.

Высокие дозы тиреостатика (20,0 и 10,0 мг/100 г МТ) способствовали развитию деструктивных процессов как в почечных тельцах, так и в канальцах нефронов. Дозы препарата, введенные из расчета 5,0 и 1,0 мг/100 г МТ, оказывали менее выраженный нефротоксический эффект, гистологические трансформации встречались редко.

3.4 Гистохимические изменения у крыс под влиянием мерказолила

Нами проведены гистохимические исследования, включающие качественную оценку количества гликогена и гликозаминогликанов. Гликоген проявляет высокую реакцию в печеночных клетках контрольной группы животных. Он равномерно распределяется по всей цитоплазме гепатоцитов, а ядра печеночных клеток остаются инактивными и выглядят в виде светлых образований. Междольковая соединительная ткань, а также триада печени проявляют высокую реакцию на гликоген. При введении крысам мерказолила в суточной дозе 5 мг/100 г МТ в гепатоцитах наблюдали высокую реакцию на гликоген, а область триады печени и кровеносные сосуды с окружающей соединительной тканью проявляли умеренную реакцию. При более высоких дозах мерказолила происходило уменьшение количества гликогена в гепатоцитах. Отмечалось его неравномерное распределение в центральных и периферических зонах долек.

У крыс, получавших мерказолил в дозе 1,0 мг/100 г МТ, надпочечники характеризовались нормальным гистологическим строением, а при увеличении дозы антитиреоидного препарата (5, 10 и 20 мг/100 г МТ) наблюдали явления застойной гиперемии в корковом и мозговом веществе. В надпочечниках у клинически здоровых крыс обнаружена высокая реакция на гликоген соединительнотканной капсулы и умеренная реакция на гликоген паренхимы (корковое и мозговое вещество) железы. При введении крысам мерказолила в дозе 20 мг/100 г массы тела в корковом веществе надпочечников количество гликогена существенным образом не менялось, а хромаффинные клетки проявляли высокую реакцию на гликоген. При этом гранулы гликогена интенсивно окрашивали цитоплазму хромаффиноцитов. Мерказолил в дозе 10 мг/100 г массы тела не влияет на содержание гликозаминогликанов в надпочечниках. У клинически здоровых крыс, так и у крыс в

состоянии гипотиреоза обнаружена умеренная реакция на гликозаминогликаны в корковом веществе и высокая – в мозговом веществе.

Экспериментальный гипотиреоз сопровождался нарушениями гемодинамики в селезенке, что выражалось в расширении просвета вен и капилляров, приводящих к застойной гиперемии. В результате происходило избыточное образование гемосидерина в клетках ретикулоэндотелиальной системы из-за усиленного разрушения эритроцитов и гемоглобина. В красной пульпе селезенки клинически здоровых крыс определялись гранулы железа темно-синего цвета, а белая пульпа не проявляла реакцию на железо. Мерказолил в дозе 10 мг/100 г массы тела способствовал накоплению гемосидерина в тканях селезенки, в частности в цитоплазме макрофагов. При проведении качественной гистохимической реакции на железо в легких клинически здоровых крыс также обнаруживались сидерофаги, но в меньшем количестве, чем у крыс в состоянии экспериментального гипотиреоза. Аналогичные изменения отмечены в работах Вернера С., 1963; Старковой Н.Т., 1991.

3.5 Сравнительная оценка эффективности биологически активных добавок - «Йодпектина» и «Йодказеина» - на моделях гипотиреоза у крыс

Полученные материалы показывают, что гипотиреоз, индуцированный мерказолилом в дозе 2,5 мг/100 г МТ, позволяет получать объективные биохимические и морфологические данные у крыс, характерные для этой патологии. Поэтому в дальнейших экспериментах на крысах нами для получения модели гипотиреоза была применена эта доза, а в следующей серии, на этих же животных, определяли эффективность воздействия йодосодержащих препаратов.

Установлено, что при гипотиреозе наиболее подвержены гистологическим трансформациям печень, почки и легкие. В этих органах наряду с деструктивными явлениями отмечали нарушения периферического кровоснабжения с морфологическими признаками реакций иммунной системы. При применении йодосодержащих рационов вышеописанные признаки деструктивных процессов нивелируются.

3.5.1 Влияние «Йодпектина» и «Йодказеина» на кровь крыс с экспериментальным гипотиреозом

На 22-е сутки от начала введения тиреостатика отмечали изменение состава периферической крови у крыс 2-й группы (экспериментальный гипотиреоз). Как видно из данных, представленных в таблице 8, содержание гемоглобина у животных с гипотиреозом составило $126,75 \pm 0,86$ г/л против $136,75 \pm 1,76$ г/л в контроле ($p < 0,001$). При подсчете числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у животных 2-й группы установили, что среднearифметические значения количества названных форменных элементов входят в коридор нормы, существенно не отличаясь от аналогичных показателей клинически здоровых крыс.

На втором этапе, при оценке эффектов йодосодержащего рациона, гематологические показатели крыс 3-й группы претерпевали изменения: содержание гемоглобина у крыс 4-й и 5-й групп составило соответственно $112,50 \pm$

1,92 г/л и $112,70 \pm 2,13$ г/л против $106,25 \pm 2,60$ г/л в 3-й группе (табл. 8). Кроме того, у крыс в 3-й группе выявили тенденцию к уменьшению числа эритроцитов: при содержании на йодобогатенном рационе количество эритроцитов составило $6,11 \pm 0,16 \cdot 10^{12}/л$ (4-я группа) и $6,14 \pm 0,15 \cdot 10^{12}/л$ (5-я группа), а на общевиарном – $5,90 \pm 0,24 \cdot 10^{12}/л$. При подсчете общего количества лейкоцитов и тромбоцитов у крыс 4-й и 5-й групп не выявили существенные различия по отношению к аналогичным показателям в 3-й группе животных. В лейкограмме процентное содержание лимфоцитов составляло: в 4-й группе – $69,10 \pm 3,01$ %, в 5-й группе – $70,30 \pm 1,92$ %, а в 3-й – $61,70 \pm 2,74$ %.

Таблица 8

Показатели крови у крыс ($M \pm m$; $n = 12$)

Показатели	Контрольная (1-я группа)	Экспериментальный гипотиреоз (2-я группа)	Общевиварный рацион (3-я группа)	Рацион, обогащенный «Йод-пектином» (4-я группа)	Рацион, обогащенный «Йод-казеином» (5-я группа)
Гемоглобин, г/л	$136,75 \pm 1,76$	$126,75 \pm 0,86$ ***	$106,25 \pm 2,60$ ***	$112,50 \pm 1,92$ ***	$112,70 \pm 2,13$ ***
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,78 \pm 0,16$	$4,34 \pm 0,12$ *	$5,90 \pm 0,24$ ***	$6,11 \pm 0,16$ ***	$6,14 \pm 0,15$ ***
Лейкоциты, $10^9/л$	$4,06 \pm 0,31$	$4,78 \pm 0,36$	$3,50 \pm 0,21$	$3,98 \pm 0,31$	$3,91 \pm 0,25$
Тромбоциты, $10^9/л$	$186,66 \pm 8,90$	$183,33 \pm 8,29$	$487,25 \pm 13,96$ ***	$525,50 \pm 14,42$ ***	$475,66 \pm 23,79$ ***
Базофилы, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Эозинофилы, %	$0,50 \pm 0,15$	$0,40 \pm 0,25$	$1,20 \pm 0,34$	$2,20 \pm 0,62$ *	$1,10 \pm 0,14$ **
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$1,70 \pm 0,48$	$0,80 \pm 0,24$	$0,10 \pm 0,11$ **	$0,80 \pm 0,12$	$0,20 \pm 0,13$ **
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$16,50 \pm 2,30$	$16,40 \pm 2,60$	$34,08 \pm 2,85$ ***	$24,80 \pm 2,98$ *	$24,00 \pm 2,27$ *
Лимфоциты, %	$76,60 \pm 2,54$	$75,60 \pm 2,35$	$61,70 \pm 2,74$ ***	$69,10 \pm 3,01$	$70,30 \pm 1,92$
Моноциты, %	$4,70 \pm 0,68$	$6,80 \pm 1,05$	$3,00 \pm 0,44$ *	$3,10 \pm 0,43$	$4,40 \pm 1,16$

Примечание: * - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$)

** - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,01$)

*** - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,001$)

Среднеарифметическое значение светосуммы свечения цельной крови у крыс во 2-й группе составило $4,35 \pm 0,11$ у.е. против $4,04 \pm 0,28$ у.е. в контроле (рис. 1). Наблюдаемые явления следует рассматривать как результат активации фагоцитоза, направленного на окисление ксенобиотического субстрата – мерказолила, а также продуктов распада морфологических элементов в деструктивно измененных органах. Содержание животных на общевиварном рационе сопровождалось снижением функциональных резервов нейтрофилов и моноцитов к генерации АФК. Показатели светосуммы хемилюминесценции крови резко снижались у крыс 3-й группы (на 28,2 % по отношению к контролю), а у животных, содержащихся на йодобогатенных рационах, достигали уровня контроля: в 4-й группе - $4,30 \pm 0,09$ у.е., 5-й группе – $4,17 \pm 0,22$ у.е. против $2,90 \pm 0,13$ у.е. в 3-й группе ($p < 0,01$). На рисунке 2 показано снижение функциональных резервов лейкоцитов к генерации АФК у крыс 3-й группы (кривая 1), что, в свою очередь, способствует ослаблению клеточного звена иммунитета. Величина светосуммы хемилюминесценции возрастала при содержании на йодобогатенном рационе на 32,6 % (кривая 2), увеличиваясь с $2,90 \pm 0,13$ у.е. (3-я группа) до $4,30 \pm 0,09$ у.е. в 4-й группе.

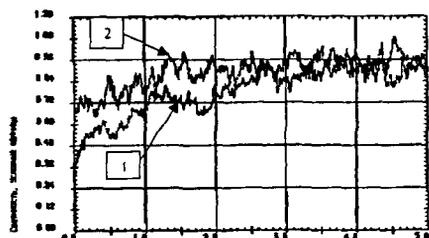


Рис. 1 - Светосумма ХЛ цельной крови клинически здоровых (1) и крыс с гипотиреозом (2)

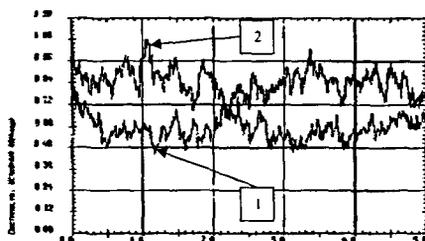


Рис. 2 – Светосумма ХЛ цельной крови у крыс: 1 – общевиварный рацион (3-я гр.); 2 – рацион, обогащенный «Йодпектином» (4-я гр.)

На рисунке 3 показано повышение функциональных резервов лейкоцитов у крыс 5-й группы (кривая 2). Величина светосуммы хемилюминесценции возрастала при содержании на рационе, обогащенном «Йодказеином», на 30,5 % (кривая 2), увеличиваясь с $2,90 \pm 0,13$ у.е. (3-я группа) до $4,17 \pm 0,22$ у.е. в 5-й группе.

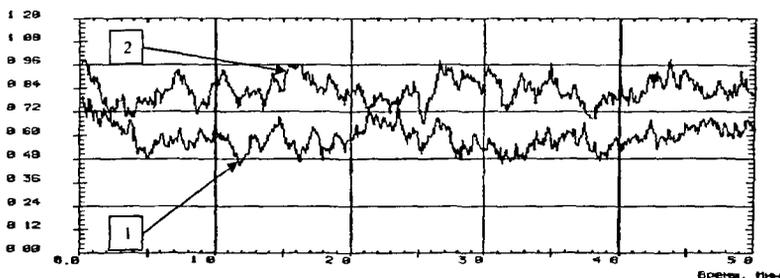


Рис 3 – Светосумма хемилюминесценции цельной крови у крыс: 1 – общевиварный рацион (3 группа); 2 – рацион, обогащенный «Йодказеином» (5 группа)

Йодосодержащие соединения способствовали нормализации показателей клеточного звена иммунитета с восстановлением количества лимфоцитов и функциональных резервов системы свободнорадикального окисления в фагоцитирующих клетках.

Данные таблицы 9 показывают, что мерказолил в суточной дозе 2,5 мг/100 г МТ не вызывает существенных изменений в биохимических показателях крови. Не выявлены статистически значимые различия по отношению к группе клинически здоровых крыс по тимоловой пробе, содержанию билирубина и общего холестерина во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах крыс.

Таблица 9

Биохимические показатели крови у крыс ($M \pm m$, $n=12$)

Показатели	Контрольная (1-я группа)	Экспериментальный гипотиреоз (2-я группа)	Общевиварный рацион (3-я группа)	Рацион, обогащенный «Йодпектином» (4-я группа)	Рацион, обогащенный «Йодказеином» (5-я группа)
Тимоловая проба, ед.	2,24 ± 0,20	2,60 ± 0,23	2,50 ± 0,29	2,58 ± 0,48	2,48 ± 0,10
Аланинаминотрансфераза (мккат/л)	0,56 ± 0,03	*** 0,39 ± 0,02	* 0,42 ± 0,04	*** 0,42 ± 0,01	*** 0,43 ± 0,01
Аспаратаминотрансфераза, (мккат/л)	0,76 ± 0,01	*** 0,59 ± 0,01	*** 0,36 ± 0,02	*** 0,40 ± 0,02	*** 0,34 ± 0,01
Общий белок, (г/л)	56,50 ± 0,59	*** 67,00 ± 1,16	57,50 ± 1,58	54,25 ± 1,54	* 53,58 ± 0,88
Билирубин общий, (мкмоль/л)	15,40 ± 0,86	13,29 ± 0,81	13,29 ± 0,82	14,29 ± 0,82	14,66 ± 0,78
Мочевина, (ммоль/л)	5,80 ± 0,21	** 6,74 ± 0,17	*** 4,76 ± 0,14	5,58 ± 0,28	* 5,25 ± 0,13
Глюкоза в крови, (ммоль/л)	3,19 ± 0,04	** 3,41 ± 0,06	*** 5,67 ± 0,29	*** 5,63 ± 0,17	*** 5,82 ± 0,13
Креатинин, (ммоль/л)	0,09 ± 0,002	*** 0,07 ± 0,002	0,09 ± 0,009	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,003
Общий холестерин (ммоль/л)	1,94 ± 0,11	1,94 ± 0,08	2,09 ± 0,10	1,91 ± 0,09	1,82 ± 0,12

Примечание. * - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$)

** - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,01$)

*** - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,001$)

Экспериментальный гипотиреоз сопровождался снижением активности аминотрансфераз (таблица 9). Так, в контрольной группе крыс активность АЛАТ в сыворотке крови составляла $0,56 \pm 0,03$ мккат/л, АсАТ – $0,76 \pm 0,01$ мккат/л, а во 2-й группе – $0,39 \pm 0,02$ мккат/л и $0,59 \pm 0,01$ мккат/л соответственно ($p < 0,001$). Понижение активности аминотрансфераз наблюдали при выведении крыс из состояния гипотиреоза. Активность АЛАТ составляла у крыс 3-й группы (общевиварный рацион) – $0,42 \pm 0,04$ мккат/л ($p < 0,05$), в 4-й группы – $0,42 \pm 0,01$ мккат/л ($p < 0,001$), в 5-й – $0,43 \pm 0,01$ мккат/л ($p < 0,001$) против $0,56 \pm 0,03$ мккат/л в контроле. Экспериментальный гипотиреоз сопровождался нарушениями в метаболизме общего белка: его содержание в сыворотке крови крыс 2-й группы составило $67,00 \pm 1,16$ г/л против $56,50 \pm 0,59$ г/л в контрольной группе ($p < 0,001$). Содержание животных на общевиварном и йодобогащенных рационах сопровождалось нормализацией уровня общего белка в 3-й группе – $57,50 \pm 1,58$ г/л, в 4-й – $54,25 \pm 1,54$ г/л, а в контроле – $56,50 \pm 0,59$ г/л. Уровень креатинина у крыс в состоянии гипотиреоза достоверно снижался: так, концентрация креатинина в контроле составляла $0,090 \pm 0,002$ ммоль/л, а во 2-й группе – $0,070 \pm 0,002$ ммоль/л ($p < 0,001$). На 2-м этапе исследований содержание окончательных продуктов распада эндогенного креатинина достигало уровня контроля в 3-й, 4-й и 5-й группах.

Наряду с вышеуказанными изменениями отмечали повышение уровня мочевины в сыворотке крови у крыс 2-й группы, что, как известно, является одним из симптомов нарушения функции печени и почек: содержание мочевины у крыс с гипотиреозом (2-я группа) составляло $6,74 \pm 0,17$ ммоль/л против $5,80 \pm 0,21$ ммоль/л в контроле ($p < 0,01$). Изменения в печени и почках у крыс носили обратимый характер, о чем свидетельствуют показатели уровня мочевины в 3-й, 4-й и 5-й группах – $4,76 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,001$), $5,58 \pm 0,28$ ммоль/л и $5,25 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно, а в контроле – $5,80 \pm 0,21$ ммоль/л.

Кроме того, отмечали изменения содержания глюкозы. Наблюдали тенденцию к повышению ее содержания во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах. Выявленные изменения биохимических показателей крови, с одной стороны, обусловлены действием тиреостатика, в частности мерказолила, с другой – явлениями йодной недостаточности.

3.5.2 Секретция кортизола при коррекции гипотиреоза у крыс «Йодпектином» и «Йодказеином»

Результаты исследований свидетельствовали о развитии кортикостероидной недостаточности у крыс 2-й группы: содержание кортизола составляло $12,48 \pm 1,51$ нмоль/л против $20,86 \pm 2,95$ нмоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом снижался уровень сТ₄ у крыс с гипотиреозом – $10,48 \pm 0,69$ пмоль/л в контроле до $4,33 \pm 0,29$ пмоль/л во 2-й группе ($p < 0,001$) и, наоборот, повышался уровень ТТГ – с $0,022 \pm 0,0029$ мкМЕ/мл в контроле до $0,035 \pm 0,005$ мкМЕ/мл во 2-й группе ($p < 0,05$). При интерпретации рассматриваемых показателей у крыс 3-й, 4-й и 5-й групп выяснили, что более высоким уровням содержания сТ₄ соответствуют относительно низкие концентрации сывороточного кортизола. Так, если уровень сТ₄ в 3-й группе крыс составлял $13,07 \pm 0,86$ пмоль/л, то уровень кортизола – $24,13 \pm 1,74$ нмоль/л, а

в 5-й группе эти показатели равнялись соответственно – $24,45 \pm 1,27$ пмоль/л и $13,48 \pm 1,72$ нмоль/л. Изменения функциональной активности коры надпочечников, на наш взгляд, являются проявлениями адаптационного синдрома на дефицит тиреоидных гормонов. Снижение выработки кортизола – антагониста тиреоидной системы – обеспечивает механизмы активации процессов синтеза T_3 и T_4 в условиях дефицита йода. Нарушения в механизмах биосинтеза гормонов коры надпочечников при гипотиреозе отмечены в работах Валуевой Г.В., 1976; Фурдуй Ф.И., 1986; Hellman L. et al., 1970, Bradlow H.L. et al., 1973; Brabant G. et al., 1987.

3.5.3 Показатели хемилюминесценции гомогенатов почки у крыс при коррекции гипотиреоза «Йодпектином» и «Йодказеином»

У крыс с гипотиреозом развивались нарушения в механизмах окислительного гомеостаза, выражающиеся в ингибировании процессов ПОЛ, индуцированных сульфатом железа ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$): светосумма свечения в контрольной группе составила $11,73 \pm 0,74$ у.е., а во второй – $8,52 \pm 0,49$ у.е. ($p < 0,001$). На втором этапе эксперимента оценивали влияние исследуемых рационов на функциональное состояние системы СРО в почках. При сравнении показателей ХЛ крыс 3-й группы (общевиварный рацион) и 2-й группы (экспериментальный гипотиреоз) установили, что в условиях недостатка йода сохраняются патофизиологические сдвиги в системе СРО. Так, показатель светосуммы свечения у крыс 3-й группы составил $7,78 \pm 0,50$ у.е., а во 2-й группе – $8,52 \pm 0,49$ у.е.

У крыс 4-й и 5-й групп после добавления в рацион «Йодпектина» и «Йодказеина» повышалась концентрация сывороточного sT_4 – с $4,33 \pm 0,29$ пмоль/л (2-я группа) до $24,05 \pm 0,60$ пмоль/л и $24,45 \pm 1,27$ пмоль/л соответственно. В свою очередь, повышение уровня тиреоидных гормонов сопровождалось активацией процессов цепного свободнорадикального перекисного окисления липидов в гомогенатах почки. Наблюдаемый процесс интенсификации реакций СРО – результат проявления физиологических эффектов исследуемых йодосодержащих БАД. Показатели ХЛ в 4-й и 5-й группах достигли нормативных, т.е. показателей контрольной группы: светосумма свечения ХЛ у крыс 3-й группы составляла $7,78 \pm 0,50$ у.е., а в 4-й и 5-й группах – $12,50 \pm 0,85$ у.е. и $11,39 \pm 1,22$ у.е. соответственно. Следовательно, исследуемые йодосодержащие органоминеральные соединения оказывают корректирующее влияние на функциональное состояние системы окислительного гомеостаза в почках, где протекают тиреоидзависимые звенья метаболизма.

3.6 Влияние «Йодпектина» на кроликов при гипотиреозе

3.6.1 Изменения в органах у кроликов при введении тиреостатика

Экспериментальный гипотиреоз, вызванный введением мерказолила в суточной дозе $2,5$ мг/100 г МТ, сопровождался изменениями в тканях печени: преимущественно в периферических зонах печеночной дольки отмечали очаги деструкции в виде разрушения цитолеммы гепатоцитов, а также явления кариолизиса. В таких участках цитоплазма приобретала ячеистое строение и слабо

воспринимала красители. В центральной же части долек, вокруг центральной вены, не отмечали выраженных изменений в гепатоцитах.

В тканях почки наблюдали очаговую застойную гиперемия, обусловленную расширением вен и капилляров, а также увеличение доли интерстициальной соединительной ткани. Почечные тельца были уменьшены в размерах за счет сужения кровеносных капилляров сосудистого клубочка.

В легких отмечали выраженные деструктивные процессы, сопровождающиеся множественными диапедезными кровоизлияниями вследствие венозного застоя. Повышенная проницаемость стенок кровеносных сосудов, особенно посткапиллярных венул, хронический застой вели к выходу форменных элементов крови в интерстициальную ткань межальвеолярных перегородок, где определялись нагруженные гемосидерином макрофаги. Кроме того, наблюдали увеличение количества макрофагов, имевших коричневый цвет, в красной пульпе селезенки, что свидетельствует о накоплении гемосидерина в цитоплазме клеток лимфоидного ряда.

При морфологическом исследовании дна желудка животных контрольной группы в слизистой оболочке определяли плотно прижатые друг к другу трубчатые железы и скопления лимфоидных клеток. Собственные железы желудка содержали несколько видов железистых клеток: главные, париетальные, или обкладочные, слизистые и эндокринные. У животных, введенных в состояние экспериментального гипотиреоза (2-я группа), выявлены структурные изменения в собственных железах желудка: главные клетки имели слабую базофилию, а париетальные – слабую оксифилию. Наблюдаемый характер цитологических изменений может свидетельствовать о подавлении функциональной активности фундальных желез желудка.

Исследования гистоструктуры толстого кишечника у кроликов показали изменения в структуре лимфатических фолликулов, располагающихся в собственной пластинке ее слизистой оболочки, что выражалось в уменьшении числа и размеров фолликулов.

3.6.2 Гистоструктура органов у кроликов 3-й группы, содержащихся на общевиварном рационе

У животных 3-й группы, содержащихся на общевиварном рационе после введения в гипотиреоз, сохранялись изменения гистологической структуры печени. Отмечали очаговые гемодинамические расстройства, деструктивные процессы в самих гепатоцитах, цитоплазма и ядро которых слабо воспринимали красители.

В почках сохранялись морфологические признаки венозного полнокровия, сопровождающиеся замедлением кровотока, стазом в капиллярах. Наблюдаемые нарушения периферического кровообращения на микроциркуляторном уровне способствовали развитию гипоксии нефронов и разрастанию соединительной ткани. Сохранялись деструктивные процессы в строме почек без признаков лимфоидной инфильтрации.

Отмечали выраженную реакцию иммунокомпетентных клеток в тканях легкого: наблюдался очаговый характер распространения лейкоцитов в деструктивно измененных участках; по ходу бронхов, кровеносных сосудов, а также в интерстициальной ткани наблюдали лимфоидные инфильтраты. При изучении

гистоструктуры миокарда отмечали слабую окрашиваемость саркоплазмы кардиомиоцитов.

У кроликов снижалась интенсивность окрашивания как главных, так и париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Главные клетки, вырабатывающие пепсиноген, окрашивались неравномерно и в слабой степени только в базальной части. Париетальные клетки характеризовались слабой оксифильностью, но в отличие от главных окрашивались в большей степени.

3.6.3 Морфологические проявления биологического эффекта «Йодпектина» у кроликов

У кроликов 4-й группы, получавших к ежедневному рациону йодосодержащее органоминеральное соединение «Йодпектин», репаративные процессы в исследуемых органах протекали более интенсивно, чем в 3-й группе. Участки печеночной долики окрашивались равномерно, цитоплазма плотно прилегающих друг к другу гепатоцитов имела базофильную окраску и ограничивалась цитолеммой. Ядро занимает центральное положение: в нем определялись одно или два ядрышка и мелкие гранулы хроматина. Участки вокруг центральной вены, куда открываются внутريدольковые синусоидные гемокapилляры, имели умеренное кровенаполнение.

В строме и паренхиме почек не обнаруживали существенные структурные изменения. Границы клеток проксимального отдела нефрона определялись четко. Узкая часть нефрона, петля, образована однослойным плоским эпителием, а дистальный отдел нефрона и собирательные трубочки – однослойным кубическим эпителием.

В легких определяли венозное полнокровие ограниченной локализации. В большинстве участков легкого отмечали восстановление структуры альвеол, которые имели форму округлых или угловатых пузырьков, высланных альвеолоцитами и окруженных сетью капилляров с умеренным кровенаполнением.

«Йодпектин» стимулировал восстановление структуры слизистой оболочки желудка: главные клетки окрашивались базофильно, что свидетельствовало о нормализации их функциональной активности. В свою очередь, париетальные клетки также проявляли оксифилию. Плотно прилегающие друг к другу клетки фундальных желез имели четкую границу и ядро, в котором определялись ядрышки и мелкодиспергированный хроматин.

При микроскопическом исследовании малой ободочной кишки у кроликов 4-й группы наблюдали морфологические признаки повышения функциональной активности иммунокомпетентных клеток: лимфатические фолликулы занимали значительные участки подслизистой основы слизистой оболочки, реактивные, или светлые, центры фолликулов - центральное положение. В краевой части фолликулов лимфоидные клетки располагались очень плотно и состояли преимущественно из малых лимфоцитов, а область реактивного центра представлена преимущественно плазматическими клетками, средними и большими лимфоцитами, митотически делящимися клетками с базофильной цитоплазмой. Вышеописанные явления по сути являются микроморфологическими признаками повышения функциональной активности иммунокомпетентных клеток, расположенных в стенках пищеварительного канала.

3.6.4 Влияние «Йодпектина» на состояние периферической крови кроликов

На 22-е сутки исследования, после введения тиреостатика, отмечали изменение состава периферической крови у кроликов 2-й группы (экспериментальный гипотиреоз). Исследуемый «Йодпектин», который кроликам 4-й группы давали в течение 30-и суток показал эффективность. У кроликов с гипотиреозом уменьшалось содержание форменных элементов крови: число эритроцитов во 2-й группе составляло $5,63 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцитов – $1,36 \pm 0,20 \cdot 10^9/л$, тромбоцитов – $302,00 \pm 4,04 \cdot 10^9/л$, а в контроле – соответственно $6,10 \pm 0,02 \cdot 10^{12}/л$, $3,83 \pm 0,57 \cdot 10^9/л$ и $525,40 \pm 3,19 \cdot 10^9/л$ ($p < 0,001$).

Нормализацию гематологических показателей отмечали у животных 4-й группы, тогда как в 3-й группе, содержащейся на общевиварном рационе, анализируемые показатели существенно отклонялись от нормативных значений. Так, показатели крови у кроликов 3-й группы достоверно отличались: число эритроцитов составляло $4,98 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,001$), лейкоцитов – $2,35 \pm 0,18 \cdot 10^9/л$ ($p < 0,05$), тромбоцитов – $196,00 \pm 2,80 \cdot 10^9/л$ ($p < 0,001$) против $6,10 \pm 0,02 \cdot 10^{12}/л$, $3,83 \pm 0,57 \cdot 10^9/л$ и $525,40 \pm 3,19 \cdot 10^9/л$ в контроле. Содержание гемоглобина также оставалось на относительно низких значениях, составляя $121,50 \pm 3,13$ г/л против $130,40 \pm 1,60$ г/л в контроле ($p < 0,05$). Показатели периферической крови в 4-й группе кроликов: число эритроцитов составило $5,80 \pm 0,20 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцитов – $3,15 \pm 0,13 \cdot 10^9/л$, уровень гемоглобина – $122,80 \pm 4,05$ г/л против $6,10 \pm 0,02 \cdot 10^{12}/л$, $3,83 \pm 0,57 \cdot 10^9/л$ и $130,4 \pm 1,6$ г/л соответственно в контроле. Результаты собственных исследований согласуются с представлениями авторов о корригирующем влиянии йодобогатенных рационов на количественные и качественные показатели крови у животных [Фенченко Н.Г., Сиразетдинов Ф.Х., 2003; Гурьянов А.М., 2007].

3.6.5 Биохимические показатели крови у кроликов при коррекции экспериментального гипотиреоза «Йодпектином»

В экспериментах оценивали влияние органически связанных форм йода на ряд биохимических показателей периферической крови у кроликов. По результатам анализа осадочной пробы можно полагать, что у животных при гипотиреозе развиваются явления диспротеинемии, сопровождающиеся увеличением фракции β - и γ -глобулинов при уменьшении альбуминов: показатель тимоловой пробы во 2-й группе кроликов составил $3,90 \pm 0,10$ ед., а в контроле – $1,27 \pm 0,11$ ед. ($p < 0,001$). Исследуемый йодосодержащий органоминеральный комплекс оказывал регулирующее воздействие на состав фракций белков плазмы крови: показатель тимоловой пробы в 4-й группе животных составил $1,42 \pm 0,09$ ед. против $2,10 \pm 0,10$ ед. в 3-й группе, содержащейся на общевиварном рационе. В результате токсического раздражения ретикулогистиоцитарной системы мерказолилом у кроликов 2-й группы развивалась гиперпротеинемия, обусловленная увеличением фракции γ -глобулинов: содержание общего белка увеличилось с $60,00 \pm 0,82$ г/л в контроле до $68,30 \pm 0,89$ г/л у животных с гипотиреозом ($p < 0,001$) – увеличение на 13,33 % по отношению к клинически здоровым кроликам. Увеличение концентрации общего белка при гипотиреозе может быть обусловлено и за счет патологических белков – парапротеинов, относящихся к классу иммуноглобулинов. На втором этапе эксперимента отмечалось снижение уровня белка в исследуемых

группах – анализируемый показатель составил в 3-й группе $62,22 \pm 1,21$ г/л, а в 4-й $59,50 \pm 0,95$ г/л.

Для оценки морфофункционального состояния печени имеет важное значение определение ферментов внутриклеточной локализации, в частности ферментативной активности АлАТ и АсАТ. Известно, что высокая активность АлАТ указывает на поражение печени [Долгов В.А., 1995; Меньшиков В.В., 1999]. В наших исследованиях, по данным биохимических показателей крови установлено, что экспериментальный гипотиреоз способствовал угнетению синтеза АлАТ и АсАТ. Ферментативная активность АлАТ у кроликов 2-й группы составляла $0,62 \pm 0,02$ мккат/л, АсАТ – $0,32 \pm 0,01$ мккат/л против $0,82 \pm 0,03$ мккат/л и $0,58 \pm 0,04$ мккат/л соответственно в контроле ($p < 0,001$). «Йодпектин» в составе рационов у кроликов способствовал позитивным сдвигам в ферментативной активности трансаминаз: активность АлАТ в 4-й группе составляла $0,51 \pm 0,03$ мккат/л, АсАТ – $0,37 \pm 0,01$ мккат/л против $0,35 \pm 0,01$ мккат/л и $0,30 \pm 0,01$ мккат/л в 3-й группе, а показатель осадочной пробы приближался к уровню контроля, составляя $1,42 \pm 0,09$ ед. Уровень общего билирубина и холестерина в исследованных группах животных (2-я, 3-я и 4-я группы) достоверно не изменялся по отношению к контролю. Увеличение содержания мочевины в сыворотке крови является одним из признаков нарушения функции почек [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 2004]. У животных 2-й группы, введенных в экспериментальный гипотиреоз, отмечалась относительная азотемия за счет повышения содержания мочевины с $3,40 \pm 0,11$ ммоль/л в контроле до $5,26 \pm 0,41$ ммоль/л во 2-й группе ($p < 0,001$).

В почках у кроликов с гипотиреозом обнаружены вазомоторные нарушения как в корковом, так и в мозговом веществе: очаговая застойная гиперемия с расширением вен и капилляров, а также увеличение доли интерстициальной соединительной ткани. Кроме того, у животных 2-й группы некоторые почечные тельца были уменьшены в размерах за счет сужения кровеносных капилляров сосудистого клубочка. Нормализация микроморфологического статуса почек в 4-й группе животных сопровождалась уменьшением концентрации мочевины в крови до $4,74 \pm 0,15$ ммоль/л, тогда как в 3-й группе данный показатель составлял $5,27 \pm 0,14$ ммоль/л.

«Йодпектин», введенный в состав рациона кроликов 4-й группы, оказывал нормализующее действие на состояние обмена креатина. Креатинин и креатин крови, как известно, входят в состав фракций небелкового азота крови, а содержание их меняется в зависимости от массы мышечной ткани и фильтрационной способности почек [Кондрахин и др., 2004]. Уровень сывороточного креатинина повысился с $0,102 \pm 0,010$ ммоль/л в контроле до $0,176 \pm 0,001$ ммоль/л и $0,177 \pm 0,003$ ммоль/л соответственно в 3-й и 4-й группах животных ($p < 0,001$). Снижение содержания тиреоидных гормонов на фоне относительно высоких значений ТТГ во второй группе животных ($\text{сТ}_3 - 1,56 \pm 0,06$ нмоль/л, $\text{сТ}_4 - 4,34 \pm 0,14$ пмоль/л, ТТГ – $0,044 \pm 0,0052$ мкМЕ/мл против $1,86 \pm 0,11$ нмоль/л, $18,00 \pm 0,50$ пмоль/л и $0,032 \pm 0,002$ мкМЕ/мл соответственно в контроле сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови с $16,05 \pm 0,66$ ммоль/л в контроле до $8,82 \pm 0,28$ ммоль/л во 2-й группе ($p < 0,001$). На этапе оценки биодоступности и безопасности исследуемого рациона, содержавшего в качестве тиреотропного начала «Йодпектин», концентрация глюкозы у кроликов 4-й группы была выше, чем у животных 3-й

группы – $6,12 \pm 0,09$ ммоль/л и $5,93 \pm 0,10$ ммоль/л соответственно. Восстановление функциональной активности щитовидной железы и метаболических процессов «Йодпектином» способствовало нормализации показателей биохимического статуса крови в 4-й группе животных.

Полученные данные показывают генез нарушений у крыс, кроликов и коз при экспериментальной гипопункции щитовидной железы, вызванный введением мерказолила в суточных дозах – 1,0; 2,5; 5,0; 10,0 и 20,0 мг на 100 г массы тела. Предложены адекватные дозы мерказолила для моделирования данной патологии, что позволило усовершенствовать способ экспериментального воспроизведения гипотиреоза. Дана оценка диагностической ценности хронобиологических исследований в экспериментальной тиреоидологии с учетом зависимости между уровнями содержания тиреоидных гормонов (sT_4 , sT_3), ТТГ и кортизола у клинически здоровых и животных с гипотиреозом. Математически обоснована и доказана модель гипотиреоза с выведением коэффициентов расчета гормонов и проведен вычислительный эксперимент.

Морфофункциональный статус крыс, кроликов при введении органически связанных форм йода в рацион в суточных дозах 3 мкг и 10 мкг/100 г массы тела приближается к контрольным животным. У них повышается интенсивность свободнорадикального окисления в фагоцитирующих клетках крови, стабилизируются процессы перекисного окисления липидов в гомогенатах органов, что доказывает эффективность коррекции тиреоидзависимых метаболических нарушений. Полученные данные показывают, что мерказолил вызывает десинхронизацию суточных биоритмов терморегуляции и системное поражение в таких органах, как щитовидная железа, сердце, печень, почки, легкие, надпочечники, селезенка, тонкий и толстый кишечник, а также индуцирует нарушения в метаболизме белков, углеводов, липидов и системе окислительного гомеостаза.

При коррекции гипотиреоза происходит микроморфологическая трансформация в структуре печени, сердца, почек, легких, селезенки, слизистой оболочки пищеварительного канала, нормализуются показатели белкового, углеводного и липидного обмена, тиреоидного статуса и показатели свободнорадикального окисления. Считаем обоснованным коррекцию йододефицитных заболеваний у животных биологически активной добавкой «Йодпектин», являющейся источником органически связанной и биодоступной формы йода.

ВЫВОДЫ

1. Мерказолил в суточных дозах 20,0 и 10,0 мг/100 г МТ при пероральном введении крысам в течение 2-х недель способствует развитию симптомов острой интоксикации, вызывая неадекватные природе гипотиреоза выраженные дистрофические процессы, сопровождающиеся венозной гиперемией, стазом лимфоидно-клеточной инфильтрацией и десинхронозом в суточных биоритма терморегуляции. При этом функциональное истощение гипофизарно-тиреоидной системы проявляется отсутствием интрафолликулярного коллоида в центральных и периферических зонах щитовидной железы, снижением уровней тиреоидных гормонов (oT_3 , cT_4) и повышением содержания ТТГ на 26,32 %, 51,70 % и 39,52 % соответственно.

2. Под влиянием мерказолила в дозе 5,0 мг/100 г МТ на 22-е сутки эксперимента соотношение гормонов в гипофизарно-тиреоидной системе характерно для тяжелой формы гипотиреоза с дефектом систем периферического дейодирования T_4 : низкий уровень oT_3 и cT_4 на фоне высоких значений ТТГ. Низкие дозы тиреостатика, в дозе от 1,0 до 2,5 мг/100 г МТ, обеспечивают развитие симптомов, характерных для легкой формы тиреоидной патологии 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 тиреотропного гормона (ТТГ) и дефицита свободного тироксина (cT_4).

3. Устойчивое снижение мезора суточных ритмов температуры тела у крыс не менее чем на 2,45 % по отношению к мезору контрольной группы, при условии совпадения положений акро- и батифазы в сравниваемых группах, является диагностическим признаком развития у животных легкой формы гипотиреоза: высокие значения oT_3 за счет активации систем периферического дейодирования T_4 в T_3 , низкий уровень cT_4 на фоне гиперпродукции ТТГ. Снижение мезора суточных биоритмов температуры тела на 3,5 % и более позволяет прогнозировать развитие тяжелой формы гипотиреоза с дефектом конверсии T_4 в T_3 , что свидетельствует о снижении концентраций oT_3 и cT_4 на фоне гиперпродукции ТТГ и уменьшения количества интрафолликулярного коллоида.

4. Выявленные функциональные зависимости позволяют с высокой достоверностью определять уровни cT_4 (относительная погрешность 4,53 %) и кортизола (относительная погрешность 1,42 %) по известным значениям oT_3 , ТТГ и oT_3 , cT_4 у клинически здоровых крыс. У крыс с гипотиреозом погрешность при определении cT_4 и ТТГ составляет соответственно 3,01 % и 0,84 %. При введении крысам разных доз мерказолила (20,0; 10,0; 5,0 и 1,0 мг/100 г МТ) с высокой степенью точности рассчитывается концентрация cT_4 при известных oT_3 и ТТГ (погрешность в диапазоне от 0,36 % до 2,15 %). При оценке тиреоидного статуса коз и кроликов – клинически здоровых и гипотиреоидных – относительная погрешность определения cT_4 варьировала в пределах от 0,04 % до 1,51 % соответственно. У коз с гипотиреозом уменьшается относительная погрешность расчетов уровня oT_3 до 2,17 %. С уменьшением дозы тиреостатика повышается и точность расчетов по определению уровня ТТГ: при применении высоких доз тиреостатика (20,0 мг/100 г МТ) относительная погрешность составляла 6,86 %, а при дозах 10,0; 5,0 и 1,0 мг мерказолила этот показатель соответственно составил 2,53 %, 1,52 % и 3,17 %.

параметры (к), вычисленные методом наименьших квадратов, позволяют с высокой степенью точности рассчитывать у крыс значения диагностических маркеров I и II тупени – соответственно ТТГ и сТ₄.

5. Гипотиреоз у крыс, кроликов, индуцированный мерказолилом (2,5 мг/100 г ТТ), характеризуется структурными изменениями в печени, почках, легких, селезенке и незначительно выраженными гистологическими трансформациями в миокарде, надпочечниках, мезентериальных лимфоузлах и толстом кишечнике. В этих органах выявляются нарушения периферического кровообращения, скопления иммунокомпетентных клеток и деструктивные процессы. Применение «Йодпектина» и «Йодказеина» приводит к восстановлению морфологического статуса печени, почек, желудочно-кишечного тракта, легких у крыс и кроликов. Уменьшается в органах лимфоидная инфильтрация, повышается активность иммунокомпетентных клеток.

6. «Йодпектин» оказывает корригирующее влияние на функциональное состояние системы окислительного гомеостаза в фагоцитирующих клетках, повышая способность нейтрофилов и моноцитов к генерации активных форм кислорода. Светосумма ХЛ возрастает при содержании на йодобогатом рационе на 48,30 %, увеличиваясь с $2,90 \pm 0,13$ у.е. (3-я группа, содержащаяся на общевиварном рационе) до $4,30 \pm 0,09$ у.е. (4-я группа – рацион, обогащенный «Йодпектином»). «Йодказеин» увеличивает светосумму цельной крови у крыс с гипотиреозом на 43,80 %. У крыс 4-й и 5-й групп под действием препарата повышается окислительная способность гранулоцитов и моноцитов в периферической крови: показатели вспышки хемилюминесценции составили $1,00 \pm 0,03$ у.е. и $0,90 \pm 0,03$ у.е. соответственно против $0,77 \pm 0,05$ у.е. у крыс 3-й группы (общевиварный рацион).

7. Органически связанные формы йода - «Йодпектин» и «Йодказеин» - способствуют восстановлению функциональной активности коры надпочечников у крыс: уровень кортизола в сыворотке крови крыс с гипотиреозом составлял $12,48 \pm 1,51$ нмоль/л, а у крыс на рационах, обогащенных «Йодпектином» и «Йодказеином» - $18,12 \pm 1,32$ нмоль/л и $13,48 \pm 1,72$ нмоль/л соответственно.

8. «Йодпектин» способствует приближению показателей перекисного окисления липидов в гомогенатах почки к уровню контроля: наклон ХЛ в контроле составил $0,69 \pm 0,09$ у.е./мин, а во 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно $0,40 \pm 0,07$ у.е./мин, $0,52 \pm 0,05$ у.е./мин и $0,62 \pm 0,02$ у.е./мин. Йодосодержащие органические соединения - «Йодпектин» и аналог «Йодказеин» - нормализуют функциональное состояние окислительного гомеостаза у животных с гипотиреозом в тканях почки, где протекают тиреоидзависимые звенья метаболизма, увеличивая светосумму свечения с $8,52 \pm 0,47$ у.е. при экспериментальном гипотиреозе до $12,56 \pm 0,62$ у.е. и $11,39 \pm 0,84$ у.е. в группах крыс, содержащихся на рационах, обогащенных соответственно «Йодпектином» и «Йодказеином».

9. Гипотиреоз сопровождается симптомами диспротеинемии: у кроликов в состоянии гипотиреоза показатель тимоловой пробы составил $3,90 \pm 0,10$ ед, а у клинически здоровых - $1,27 \pm 0,11$ ед. «Йодпектин» в составе рационов у кроликов способствует позитивным сдвигам в ферментативной активности трансаминаз - активность АлАТ в 4-й группе составляла $0,51 \pm 0,03$ мккат/л, АсАТ - $0,37 \pm 0,01$

мккат/л против $0,35 \pm 0,01$ мккат/л и $0,30 \pm 0,01$ мккат/л в 3-й группе, а показатель коллоидно-осадочной пробы приближается к уровню контроля, составляя 1,42 0,09 ед. «Йодпектин» повышает содержание гемоглобина в крови крыс гипотиреозом (4-я группа) до $112,50 \pm 1,92$ г/л, число тромбоцитов до $525,50 \cdot 10^9$ /л, процентное содержание лимфоцитов до $69,10 \pm 3,01$ %.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Для моделирования тиреоидной патологии по типу эндемического эффект у крыс рекомендуется ежедневное пероральное введение мерказолила в течение 21-суток из расчета 2,5 мг/100 г МТ.

2. Для диагностики гипотиреоза и оценки эффективности мероприятий по лечению и профилактике эндемического зоба в животноводстве рекомендуется метод хронодиагностики, основанный на изучении структуры и мезора суточных ритмов терморегуляции [патент РФ № 2290859 от 19.05.2005].

3. Метод регрессионного анализа рекомендуется к применению лабораторной диагностике тиреоидного статуса у клинически здоровых и гипотиреозом крыс, кроликов и коз для расчетного определения уровня содержания cT_4 при известных значениях oT_3 и ТТГ, а также кортизола, функциональн зависящего от cT_4 и oT_3 .

4. Полученные данные могут быть использованы при издании монографий справочников по морфологии, патофизиологии животных и ветеринарной практике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мамцев, А.Н. Медико-биологическая характеристик микроэлементного состава подземных водоисточников Мелеузовского района / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, Ф.З. Каримов, О.А. Евченко, В.Н. Козлов / Актуальные проблемы развития пищевой промышленности на современном этапе: Мат. Всерос. науч.-практ. конф. – Мелеуз, 2003. – С. 126-131.

2. Мамцев, А.Н. Мелеузовский район как природноочаговая зона по эндемическим заболеваниям / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов, Н.А. Серета // Сельские узоры. - 2003. - № 5. – С. 28-29.

3. Мамцев, А.Н. Некоторые направления в расширении ассортимента диетического питания при эндемических заболеваниях щитовидной железы / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов // Политика здорового питания в России: Мат. VII Всерос. конгресса. – М, 2003. – С. 342-343.

4. Мамцев А.Н. Экологические факторы и эпидемиология эндемических заболеваний щитовидной железы в Мелеузовском районе Республики Башкортостан / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов, Т.П. Холостова // Экологическая химия. - 2004. - Т.13, Вып. 3. - С. 209-212.

5. Волкова, Е.С. Принципы коррекции токсических поражений печени у животных / Е.С. Волкова, В.Н. Байматов, А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, И.А. Бондарева, А.Ф. Курамшина // Дизрегуляционная патология органов и систем: Тез. докл. Третьего Российского конгресса по патофизиологии, 9-12 ноября 2004 г. - М., 2004. - С. 249-250.

6. Исмагилова, Э.Р. Белковый обмен у коров под действием амилоидина и кобальта / Э.Р. Исмагилова, И.А. Бондарева, В.Н. Байматов, А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов // Дизрегуляционная патология органов и систем: Тез. докл. Третьего Российского конгресса по патофизиологии, 9-12 ноября 2004 г. - М., 2004. - С. 252.

7. Козлов, В.Н. Морфология крови у животных под действием йода / В.Н. Козлов, Э.Р. Исмагилова, И.А. Бондарева, В.Н. Байматов, А.Н. Мамцев // Дизрегуляционная патология органов и систем: Тез. докл. Третьего Российского конгресса по патофизиологии, 9-12 ноября 2004 г. - М., 2004. - С. 253.

8. Мамцев, А.Н. Коррекция йодной недостаточности у животных в Башкортостане / А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, И.А. Бондарева, Э.Р. Исмагилова, В.Н. Байматов // Дизрегуляционная патология органов и систем: Тез. докл. Третьего Российского конгресса по патофизиологии, 9-12 ноября 2004 г. - М., 2004. - С. 254.

9. Козлов, В.Н. Биогеохимический круговорот эссенциальных микроэлементов в климатогеографических условиях Южного региона РБ / В.Н. Козлов, Л.Ф. Пономарева, Е.Е. Пономарев // Интеграция вузовской науки и производства как важнейшее условие повышения качества подготовки специалистов: Мат. Росс. науч.-практ. конф.- Мелеуз, 2004. - С. 39-42.

10. Мамцев, А.Н. Биотрансформация эссенциальных микроэлементов как способ профилактики пищевых дисэлементозов / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов, В.Н. Байматов, Т.В. Шарипов // Стратегия развития пищевой промышленности (иностранные инвестиции): Сб. тр. X Междунар. науч.-практ. конф. - М., 2004. - Вып. 9, Т. 1. - С. 363-367.

11. Байматов, В.Н. Диагностика нарушений минерального обмена у крупного рогатого скота: Методические рекомендации / В.Н. Байматов, Э.Р. Исмагилова, Ф.А. Каримов, Е.С. Волкова, В.М. Ширяев, М.Ш. Вахитов, В.Н. Козлов и др. - Уфа: Гилем, 2005. - 43 с.

12. Байматов, В.Н. Диагностика и профилактика нарушений минерального обмена у крупного рогатого скота: Методические рекомендации / В.Н. Байматов, Э.Р. Исмагилова, Ф.А. Каримов, Е.С. Волкова, В.М. Ширяев, В.Н. Козлов и др. - М.: «БДЦ-пресс», 2005. - 48 с.

13. Байматов, В.Н. Хемилюминесцентные методы оценки функционального состояния животных: Методические рекомендации / В.Н. Байматов, Р.Р. Фархутдинов, Н.В. Байматов, Е.С. Волкова, И.Н. Нарезная, А.М. Багаутдинов, В.Н. Козлов и др. - М.: «БДЦ-пресс», 2005. - 40 с.

14. Байматов, В.Н. Механизмы действия экотоксикантов на животных / В.Н. Байматов, Е.С. Волкова, А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, И.А. Бондарева // Современные проблемы ветеринарной медицины и животноводства: Сб. науч. тр. – Уфа, 2005. – С. 122-124.

15. Волкова, Е.С. Морфофункциональные изменения в организме при патологии печени / Е.С. Волкова, В.Н. Байматов, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов, Н.В. Байматов, А.Н. Мамцев, И.Н. Нарезная // Современные проблемы ветеринарной медицины и животноводства: Сб. науч. тр. – Уфа, 2005. – С. 120-122.

16. Козлов, В.Н. Хронобиологические методы исследования терморегуляции в экспериментальной патофизиологии / В.Н. Козлов // Современные проблемы ветеринарной медицины и животноводства: Сб. науч. тр. – Уфа, 2005. - С. 95-100.

17. Козлов, В.Н. Клинико-лабораторные, биохимические и иммунологические исследования в ходе оценки эффективности применения йодосодержащих БАД в эксперименте / В.Н. Козлов, Л.Ф. Пономарева, В.С. Сафронов, З.И. Рысаев, А.С. Бударина, Р.М. Хоменкова // Трансформация общества: наука, педагогика, производство: Мат. Всерос. конф. - Уфа, 2005. – Ч.3 – С. 220-222.

18. Пономарева, Л.Ф. Суточные ритмы терморегуляции как объективный критерий достоверной модели экспериментального гипотиреоза / Л.Ф. Пономарева, Р.С. Кузбеков, В.Н. Козлов // Перспективы развития пищевой промышленности России: Мат. науч.-практ. конф. – Оренбург, 2005.- С. 407-410.

19. Краснова, Н.А. Биоритмологические исследования в экспериментальном моделировании гипотиреоидных состояний / Н.А. Краснова, Л.Ф. Пономарева, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов // Стратегия развития пищевой промышленности: Тр. XI Межд. Науч.-практ. конф.- Москва, 2005. - С. 12-16.

20. Зверева, Т.В. Динамика роста-весовых показателей лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе / Т.В. Зверева, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов // Стратегия развития пищевой промышленности: Тр. XI Межд. науч.-практ. конф. - Москва, 2005.- С. 256-259.

21. Козлов, В.Н. Исследование биологической ценности йодосодержащей БАД / В.Н. Козлов, И.А. Бондарева, Л.Ф. Пономарева // Проблемы экологии в современном мире: Мат. II Всерос. internet конф. - Тамбов, 2005. – С. 103-106.

22. Мамцев, А.Н. Экспериментальная оценка йодобогатенных рационов питания и кормов на основе хронобиологических исследований и хемилюминесцентного метода анализа: Монография / А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, И.А. Бондарева. – Уфа: Гилем, 2005. - 107 с.

23. Пат. RU 2265376 С1 А 23 L 1/30, 1/304. Биологически активная пищевая добавка для профилактики йодной недостаточности и способ ее получения / И.А. Бондарева, А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов и др. - Заявл. 28.06.04; Опубл. 10.12.05 // Бюл. – 2005. - № 34.

24. Пат. RU 2265377 С1 А 23 L 1/30, 1/304. Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности и способ ее

получения / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов и др. - Заявл. 20.07.04; Оpubл. 10.12.05 // Бюл. – 2005. - № 34.

25. Козлов, В.Н. Лимфоплазмоцитарная реакция на введение анти тиреоидных препаратов при моделировании йододефицитных состояний у белых крыс / В.Н. Козлов // Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства: Сб. науч. тр. – Уфа, 2006. - С. 18-21.

26. Козлов, В.Н. К вопросу о механизмах развития общего адаптационного синдрома при экспериментальном моделировании гипотиреоза у белых крыс / В.Н. Козлов // Наука, техника и высшее образование: проблемы и тенденции развития: Сб. науч. тр. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 215-216.

27. Козлов, В.Н. Гистохимические методы исследования в оценке морфофункциональных изменений у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / В.Н. Козлов // Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства: Сб. науч. тр. – Уфа, 2006. - С. 21-23.

28. Козлов, В.Н. Морфофункциональные изменения в щитовидной железе у белых крыс при моделировании тиреоидной патологии / В.Н. Козлов // Ветеринарная медицина. – 2006. - № 1 – С. 18-19.

29. Козлов, В.Н. Патоморфология щитовидной железы белых крыс при введении оптимальных доз анти тиреоидного препарата / В.Н. Козлов, Ю.Н. Козлов, З.В. Гаврилова // Актуальные проблемы науки и высшего образования: научный сборник. – М., 2006. – С. 161-163.

30. Козлов, В.Н. Влияние различных доз мерказолила на организм крыс / В.Н. Козлов // Материалы 3-й конференции по учебно-методической, воспитательной и научно-практической работе академии. – М., 2006. - С. 118-121.

31. Козлов, В.Н. Морфофункциональные изменения в печени у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / В.Н. Козлов // Ветеринарная медицина.- 2006. - № 2-3. – С. 33-35.

32. Козлов, В.Н. Влияние мерказолила на иммуноморфологические реакции в лимфатических узлах крыс / В.Н. Козлов // Актуальные вопросы биологии и медицины: Сб. науч. тр. – Москва-Уфа, 2006. – С. 81-84.

33. Козлов, В.Н. Морфологические изменения в селезенке крыс под влиянием йодказеина / В.Н. Козлов // Актуальные вопросы биологии и медицины: Сб. науч. тр. – Москва-Уфа, 2006. – С.84-87.

34. Мамцев, А.Н. Перекисное окисление липидов у крыс при гипотиреозе и коррекции органически связанными формами йода / А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, О.В. Лобырева, Е.Е. Пономарев // Актуальные вопросы биологии и медицины: Сб. науч. тр. – Москва-Уфа, 2006. – С. 106-109.

35. Пат. RU 2271725 С1 А 23 L 1/30, 1/304. Способ получения биологически активной добавки к пище для оптимизации йодного обмена / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов.- Заявл. 28.02.05; Оpubл. 20.03.06 // Бюл. – 2006. - № 8.

36. Пат. RU 2271726 С1 А 23 L 1/30, 1/304, 1/212. Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов и др. - Заявл. 28.02.05; Оpubл. 20.03.06 // Бюл. – 2006. - № 8.

37. Пат. RU 2271727 C1 A 23 L 1/30, 1/304. Способ получения энтеросорбционной биологически активной добавки к пище / И.А. Бондарева, А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов. Заявл. 28.02.05; Опубл. 20.03.06 // Бюл. – 2006. - № 8.
38. Пат. RU 2288701 C2 A 61 K 9/06, 33/18, 31/00. Состав для лечения альвеолита / В.Н. Козлов, И.А. Бондарева, А.Н. Мамцев и др. - Заявл. 28.06.2004; Опубл. 10.12.2006 // Бюл. – 2006. - № 34.
39. Козлов, В.Н. Изучение люминол-зависимого свечения цельной крови для оценки состояния гуморально-клеточного иммунитета / В.Н. Козлов // Мат. Междунар. науч. конф. по патофизиологии животных.– СПб., 2006. - С. 115-116.
40. Козлов, В.Н. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы при экспериментальной гипотиреозе у лабораторных крыс / В.Н. Козлов // Естественно-научные исследования: теория, методы, практика: Междунар. сб. науч. тр. вып. IV. - Саранск, 2006. – С. 82-83.
41. Мамцев, А.Н. Влияние йод-полисахаридных соединений на свободнорадикальные процессы в печени крыс / А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, Е.Е. Пономарев, О.В. Лобырева // Интеграционные евразийские процессы в науке, образовании и производстве: Мат. Всерос. науч. практ. конф., 19-20 октября 2006 г. – Уфа, 2006. – С. 144-147.
42. Козлов, В.Н. Гистологические проявления нефротоксического эффекта мерказолила у белых крыс в эксперименте / В.Н. Козлов, Р.С. Кузбеков, Л.Ф. Пономарева // Интеграционные евразийские процессы в науке, образовании и производстве: Мат. Всерос. науч. практ. конф., 19-20 октября 2006 г. – Уфа, 2006. – С. 147-149.
43. Мамцев, А.Н. К вопросу о методах оценки биодоступности йодосодержащих биологически активных веществ/ А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, Т.В. Зверева, О.В. Лобырева // Стратегия развития пищевой промышленности: Тр. XII Межд. науч.-практ. конф. - Москва, 2006.- С. 260-261.
44. Козлов, В.Н. Особенности гуморально-клеточного иммунитета белых крыс при коррекции экспериментальной тиреоидной патологии йод-полисахаридными соединениями / В.Н. Козлов, Е.Е. Пономарев, О.В. Лобырева // Живые системы и биологическая безопасность населения: Мат. V Междунар. научн. конф. студентов и молодых ученых. – Москва, 2006. - С. 247-249.
45. Пат. RU 2290859 C1 A 61 B 5/01. Способ диагностики экспериментального гипотиреоза у лабораторных животных / В.Н. Козлов, А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева. Заявл. 19.05.2005; Опубл. 10.01.2007 // Бюл. – 2007. - № 1.
46. Мамцев, А.Н. Оценка антиоксидантных свойств йодказеина / А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, Л.Ф. Пономарева // Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф., 17-18 апреля 2007 г., Мелеуз. – Уфа, 2007. - С. 23-26.
47. Козлов, В.Н. Гистоструктура тонкого и толстого кишечника у кроликов при тиреоидной патологии по эндемическому типу / В.Н. Козлов // Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф. 17-18 апреля 2007, Мелеуз. - Уфа, 2007. - С. 60-63.
48. Козлов, В.Н. Гистоморфология тканей желудка у кроликов при коррекции гипотиреоза йод-полисахаридными соединениями / В.Н. Козлов, Е.Е.

Пономарев, Р.З. Гумеров, О.В. Лобырева, З.С. Габитова // Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф. 17-18 апреля 2007, Мелеуз. – Уфа, 2007. - С. 64-66.

49. Козлов, В.Н. Микроморфологические трансформации в тканях печени при коррекции гипотиреоза у кроликов в эксперименте / В.Н. Козлов, Е.Е. Пономарев, З.С. Габитова // Проблемы и перспективы развития инновационной деятельности в агропромышленном производстве: Мат. Всерос. научно-практ. конф. 26 февраля – 1 марта 2007. – Уфа, 2007. – С. 211-213.

50. Байматов, В.Н. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления у крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции / В.Н. Байматов, В.Н. Козлов // Интеграция науки и образования: Сб. науч. статей. – М., 2007. – С. 75-78.

51. Козлов, В.Н. Экспериментальная патология щитовидной железы у крыс / В.Н.Козлов // Интеграция науки и образования: Сб. науч. статей. – М., 2007. – С. 183-185.

52. Козлов, В.Н. Моделирование определения гормонов у животных / В.Н.Козлов, В.Н. Байматов, Д.Ю. Смирнов // Интеграция науки и образования: Сб. науч. статей. – М., 2007. – С. 185-190.

53. Васильев, Л.И. Математическое моделирование состояния гипотизарно-тиреоидной системы в экспериментальной биологии / Л.И. Васильев, В.Н. Козлов, Д. Ю. Смирнов // Защита прав потребителя и рынка от контрафактной, фальсифицированной и некачественной продукции: Сб. науч. тр. XIII Междунар. науч.-практ. конф. «Стратегия развития пищевой промышленности». – М., 2007. – Вып. 12, Т. 2. – С. 31-35.

54. Козлов, В.Н. Изучение иммунокорректирующих свойств биологически активных добавок «Йодпектина» и «Йодказеина» / В.Н. Козлов, О.В. Лобырева, Е.Е. Пономарев, Р.Г. Юсупова // Защита прав потребителя и рынка от контрафактной, фальсифицированной и некачественной продукции: Сб. науч. тр. XIII Междунар. науч.-практ. конф. «Стратегия развития пищевой промышленности». – М., 2007. – Вып. 12, Т. 2. – С. 100-103.

Статьи в ведущих научных журналах РФ, рекомендованных ВАК

1. Байматов, В.Н. Изменения у крыс при экспериментальном пищевом гипомикроэлементозе / В.Н. Байматов, А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, В.Н. Козлов // Морфология. - 2004. – Т. 126, № 4. – С. 13.

2. Мамцев, А.Н. Оценка физиологической активности йодосодержащей БАД на основе пектина при экспериментальном гипотиреозе / А.Н. Мамцев, И.А. Бондарева, Ф.Х. Камилов, В.Н. Козлов // Вестник Оренбургского университета.- 2005. - № 12. – С. 81–84.

3. Козлов, В.Н. Терморегуляция у крыс при патологии щитовидной железы / В.Н. Козлов // Ветеринария. – 2006. - № 11. – С. 44-46.

4. Козлов, В.Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте / В.Н. Козлов // Сибирский медицинский журнал. – 2006.- Т. 63, №5. - С. 27-30.

5. Козлов, В.Н. Гистоморфологические изменения в легких кроликов при гипотиреозе и его коррекции йодполисахаридными соединениями / В.Н. Козлов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикie животные. – 2007. - №1. - С. 35-37.

6. Козлов, В.Н. О диагностической значимости изучения биологических ритмов в экспериментальной эндокринологии / В.Н. Козлов // Эфферентная терапия. – 2007. - Т.13, №2. - С. 43-46.

7. Козлов, В.Н. Патоморфологические изменения в почках у крыс при гипотиреозе и его коррекции йодобогаченными рационами / В.Н. Козлов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикie животные. – 2007.- № 2. - С. 19-21.

8. Козлов, В.Н. Влияние «йод-пектина» на состояние периферической крови белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / В.Н. Козлов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикie животные. – 2007.- № 3. - С. 29-31.

9. Козлов, В.Н. Структура щитовидной железы белых крыс при экспериментальной оценке биологической активности йод-полисахаридных соединений / В.Н. Козлов // Вестник Башкирского университета. – 2007. – Т.12, № 3. – С. 31-33.

10. Васильев, Л.И. Математический анализ при моделировании тиреоидной дисфункции у животных в эксперименте / Л.И. Васильев, В.Н. Байматов, Д. Ю. Смирнов, В.Н. Козлов // Достижения науки и техники АПК. – 2007. - № 12. – С. 32-33.

11. Мамцев, А.Н. Нарушение периферического кровообращения при экспериментальной тиреоидной патологии / А.Н. Мамцев, В.Н. Байматов, Ф.А. Каюмов, В.Н. Козлов, З.С. Габитова // Достижения науки и техники АПК. – 2007. - № 12. – С. 39-41.

Перечень сокращений и условных обозначений

- АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
БАД – биологически активная добавка
МГУТУ – Московский государственный университет технологий и
управления
МТ – масса тела
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РАСХН – Российская Академия сельскохозяйственных наук
СРО – свободнорадикальное окисление
оТ₃ – общий трийодтиронин
сТ₄ – свободный тетраiodтиронин
ТТГ – тиреотропный гормон
Т₃ – 3,5,3'-триiodтиронин
Т₄ – 3,5,3',5'-тетраiodтиронин
TRH – тиреотропин-релизинг-фактор
у.е. – условные единицы
ХЛ – хемилюминесценция

Подп. в печать 26.09.2008 Формат 60x90/16 Объем 2.0 п.л.

Бумага офисная. Печать цифровая.

Тираж 120 экз. Заказ № 717

ГОУВПО “Государственный университет управления”

Издательский дом ГОУВПО “ГУУ”

109542, Москва, Рязанский проспект, 99, Учебный корпус, ауд. 106

Тел./факс: (495) 371-95-10, e-mail: diric@guu.ru

www.guu.ru