

СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ НИРКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА ФОНІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

©В. М. Нечипорук¹, М. М. Корда²

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

РЕЗЮМЕ. Дисфункція щитоподібної залози може спричинити значні зміни у функції нирок та серцево-судинної системи. Встановлено, що гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням ниркового плазматому та низькою швидкістю клубочкової фільтрації. Показано, що при хронічній хворобі нирок зростає рівень гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові, а проблема гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) залишається предметом постійної уваги нефрологів. ГГЦ є незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень, особливо серед хворих з порушеною функцією нирок та пацієнтів з гіпотиреозом.

Метою роботи було встановлення реорганізації субмікроскопічних структурних компонентів нирок за умов змодельованої ГГЦ на тлі гіпер- та гіпотиреозу. ГГЦ моделювали введенням тваринам тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом 28 діб. Гіпертиреоз моделювали шляхом щоденного введення L-тироксину в дозі 200 мкг/кг протягом 21-го дня, гіпотиреоз - щоденного введення мерказолілу в дозі 10 мг/кг протягом 21-го дня. Окремим групам тварин вводили L-тироксин або мерказоліл паралельно з ГЦ.

Встановлено, що за умов поєднання ГГЦ та гіпотиреозу в нирках спостерігалися найбільш виражені деструктивно-дегенеративні зміни усіх складових компонентів нефронів та гемомікроциркуляторного русла. Гемокapіляри мали розширені просвіти з деструктивно зміненими форменими елементами крові (затромбовані та колабовані гемокapіляри), органели були деструктивно змінені і пошкоджені, спостерігалось руйнування зовнішньої мембрани мітохондрій. Також виявлені клітини з проявами апоптозу.

Висновок. Як ГГЦ, так і гіпер- чи гіпотиреоз викликають розлади мікроциркуляції, відбувається порушення транскапілярного обміну і ультраструктурної реорганізації ядер і цитоплазми епітеліоцитів ниркових тілець і каналців нефронів, ендотеліоцитів гемокapілярів. Деструктивно-дегенеративні зміни компонентів нефронів, альтерація та ультраструктурне ремоделювання компонентів нирки були особливо виражені при поєднаному впливі ГГЦ та гіпотиреозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертиреоз; гіпотиреоз; гіпергомоцистеїнемія; нирки.

Вступ. Відомо, що тиреоїдні гормони впливають на нирки, серце та судинну систему, зокрема, гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням ниркового плазматому та низькою швидкістю клубочкової фільтрації [21, 26, 33]. У пацієнтів із гіпотиреозом часто виявляють зниження реабсорбції натрію в нирках та здатності нирок розріджувати сечу, що призводить до гіпонатріємії [16]. Замісна терапія тиреоїдними гормонами пом'якшує шкідливий вплив гіпотиреозу на нирки [36, 43].

Ряд досліджень показали, що при хронічній хворобі нирок зростає рівень гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові, а проблема гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) залишається предметом постійної уваги нефрологів [31]. ГГЦ є важливим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, особливо у хворих із порушеною функцією нирок та у хворих із гіпотиреозом [2]. Відомо, що серцево-судинним ускладненням при гіпотиреозі можна запобігти за допомогою замісної терапії тиреоїдними гормонами [10].

Мета роботи – встановити реорганізацію субмікроскопічних структурних компонентів нирок за умов змодельованої ГГЦ на тлі гіпер- та гіпотиреозу.

Матеріал і методи дослідження. Досліди проведені на 50 безпородних білих щурах-самцях

масою 180–200 г. Тварин утримували при стандартному світловому дні на звичайному харчовому раціоні. Усі дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Усіх тварин поділили на 6 груп: 1-а – інтактні щури. Цій групі тварин внутрішньошлунково вводили 1 % розчин крохмалю; 2-а – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яку викликали внутрішньошлунковим введенням ГЦ у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла на 1 % розчині крохмалю один раз на добу протягом 28 діб. Доза, шляхи та тривалість введення тіолактону ГЦ запозичені з літературних даних і не викликали загибелі тварин [40]; 3-а – тварини з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково L-тироксин в дозі 200 мкг/кг на 1 % розчині крохмалю [23]; 4-а – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково L-тироксин в дозі 200 мкг/кг на 1 % розчині крохмалю; 5-а – тварини з гіпотиреозом.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

реозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково мерказоліл на 1 % розчині крохмалю в дозі 10 мг/кг маси [23]; 6-а – тварини з тіолактоною ГГЦ, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково мерказоліл в дозі 10 мг/кг на 1 % розчині крохмалю. Тварин виводили з експерименту через 24 години після останнього введення обраних речовин.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного дослідження нирок проводили згідно з загальноприйнятими правилами [15]. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати й обговорення. Проведене субмікроскопічне вивчення нирок інтактних щурів показало, що ультраструктура компонентів кіркової і мозкової речовин органа має типову будову (рис. 1, 2).

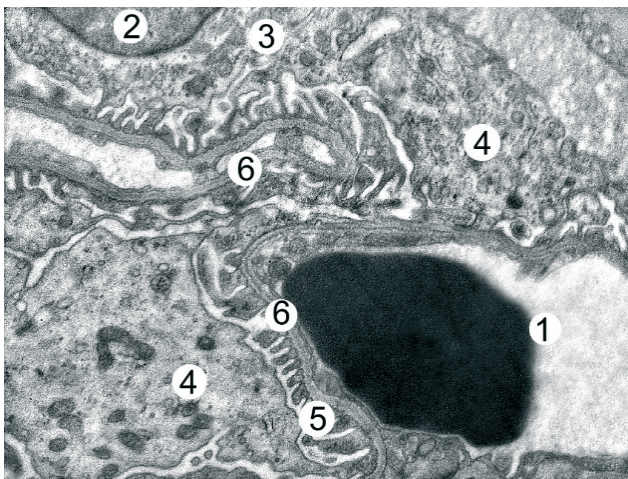


Рис. 1. Субмікроскопічний стан фрагмента судинного клубочка ниркового тільця нирки тварини інтактної групи. Просвіт гемокapіляра з еритроцитом (1), ядро (2) і цитоплазма (3) подоцита, цитотрабекули (4), цитоподії (5), базальна мембрана (6). $\times 10\ 000$.

Ультраструктурне вивчення кіркової речовини нирок тварин, яким було змодельовано ГГЦ, дозволило виявити альтеративні та дистрофічні зміни складових компонентів ниркових тілець, епітеліоцитів каналців нефрона та ремоделювання структури перитубулярних гемокapілярів і судинних клубочків. Для гемокapілярів судинних

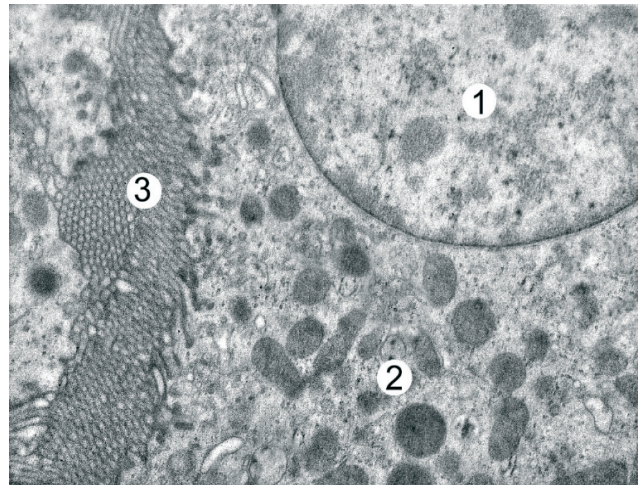


Рис. 2. Ультраструктурний стан епітеліоцита проксимального каналця нефрона нирки тварини інтактної групи. Ядро (1), цитоплазма (2), мікрворсинки щітчастої облямівки (3). $\times 15\ 000$.

клубочків ниркових тілець характерні розширені кровонаповнені просвіти. Ядра ендотеліальних клітин округлої або еліпсоподібної форми, в яких міститься гетерохроматин, ядерця визначаються рідко. Каріолема утворює інвагінації, спостерігається розширення перинуклеарного простору. Щільність органел невисока. Периферичні цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів набряклі, електронноосвітлі. Гломерулярна базальна мембрана не стоншена, осміофільна або гомогенна, нечітка, погано визначається її тришаровість. Для подоцитів внутрішнього листка капсули ниркового тільця також характерний набряк гіалоплазми. Цитотрабекули здебільшого набряклі, цитопедикли гетерогенні за розмірами і формою, частина з них деформовані (рис. 3).

Ультраструктурне дослідження проксимальних каналців нефрона показало деструктивні зміни ядер і цитоплазми епітеліоцитів. Мітохондрії гіпертрофовані, виявляються розширені каналці ендоплазматичної сітки. В апікальній зоні визначаються вакуолі та первинні осміофільні лізосоми і вторинні великі фагосоми. Пошкоджуються і фрагментуються плазмолемі в складі мікрворсинок щітчастої облямівки (рис. 4).

У базальній частині клітин містилися складки плазмолемі, які були частково фрагментовані, нечіткі. Визначалися порушення впорядкованого розміщення мітохондрій та протяжність складок плазмолемі (рис. 5). Каріолема мала нечіткі контури мембран, подекуди виявлялося розширення перинуклеарного простору.

Епітеліальні клітини дистального відділу нефрона містять електронноосвітлі ділянки апікальної та парануклеарної зон клітин. Органели деструктивно змінені. В базальному полюсі клітин

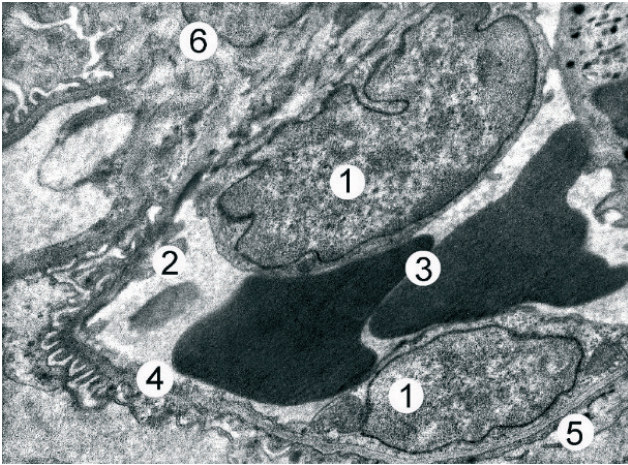


Рис. 3. Ультраструктурні зміни компонентів ниркового тільця нирки тварини за умов експериментальної ГГЦ. Ядро (1) і цитоплазма ендотеліюцита (2), формені елементи в просвіті капіляра (3), змінена структура гломерулярної базальної мембрани (4), де-структуризовані цитоподії (5), фрагмент мезангіюцита (6). $\times 12\ 000$.

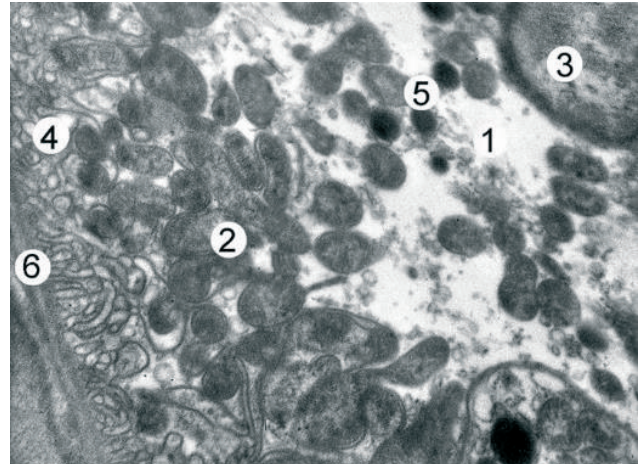


Рис. 5. Ультраструктурні зміни епітеліюцита проксимального відділу нефрона тварини за умов експериментальної ГГЦ. Електронно-світла цитоплазма базальної частини епітеліюцита (1), мітохондрії з електронно-щільним матриксом (2), ядро (3), порушена впорядкованість складок плазмолемі базальної позмугуваності (4), лізосоми (5), базальна мембрана (6). $\times 12\ 000$.

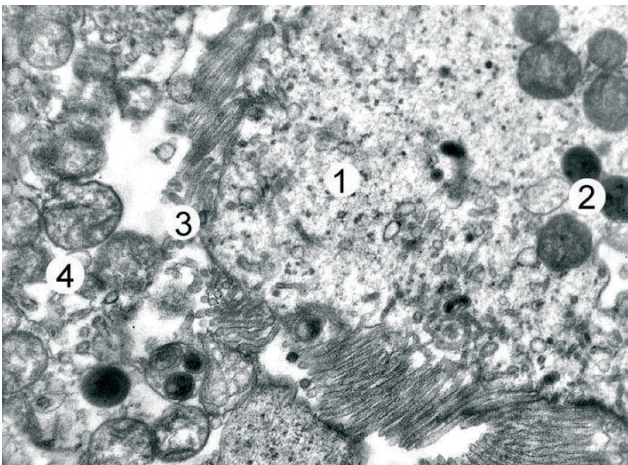


Рис. 4. Субмікроскопічні зміни епітеліюцитів проксимального відділу нефрона тварини за умов експериментальної ГГЦ. Цитоплазма апікальної частини епітеліюцита (1), осміюфільні лізосоми (2), фрагментовані мікрворсинки щіткової облямівки (3), клітинний детрит у просвіті каналця (4). $\times 17\ 000$.

впорядкованість складок плазмолемі порушена. Частина мітохондрій, які розміщені між ними, гіпертрофовані з частково редукованими кристами. Більшість мікросудин мають кровонаповнені просвіти. Ендотеліальні клітини містять електронно-щільні ядра, з інвагінаціями каріолеми, цитоплазма містить просвітлені набряклі ділянки (рис. 6).

У третій групі тварин, яким моделювали гіпертиреоз, ультраструктурно встановлено дисциркуляторні зміни, гемокапіляри судинних клубочків були переважно повнокровними. Ядра подоцитів округлої форми, з незначними інвагінаціями каріолеми, хроматин електроннощільний.

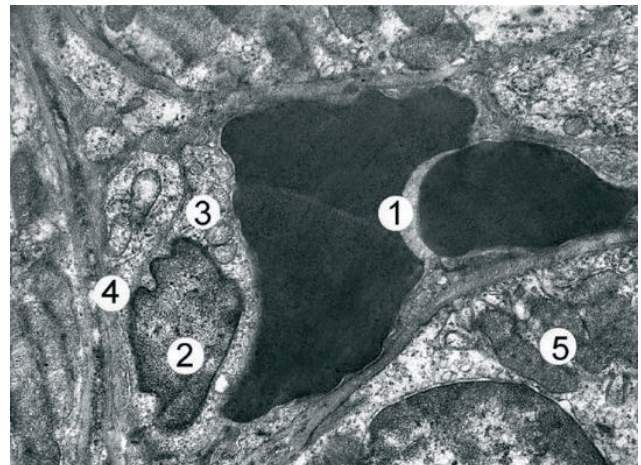


Рис. 6. Субмікроскопічні зміни гемокапіляра перитубулярної сітки тварини за умов експериментальної ГГЦ. Кровоаповнений просвіт гемокапіляра (1), ядро (2), і цитоплазма ендотеліюцита (3), гомогенна, набрякла базальна мембрана (4), цитоплазма (5) і ядро епітеліюцита (5). $\times 10\ 000$.

Цитоплазма в тілі клітин та у складі цитотрабекул переважно просвітлена, набрякла. Органели нечисленні, вакуолізовані, їх мембрани частково де-структуризовані (рис. 7).

В епітеліальних клітинах дистальних каналців визначаються невеликі округлі ядра, в яких виявляються електроннощільні ділянки гетерохроматину, що мають маргінальне розміщення. Мітохондрії базальної позмугуваності темні, в них погано контуруються кристи (рис. 8).

Субмікроскопічне вивчення кіркової речовини нирки тварин, яким моделювали гіпотиреоз, виявило ультраструктурне ремоделювання усіх



Рис. 7. Субмікроскопічні зміни гемокапіляра судинного клубочка ниркового тільця нирки тварини за умов експериментального гіпертиреозу. Розширений просвіт капіляра з форменими елементами крові (1), гомогенна, нечітка базальна мембрана в складі ниркового фільтра (2), деструктуризовані цитоподії (3). × 10 000.

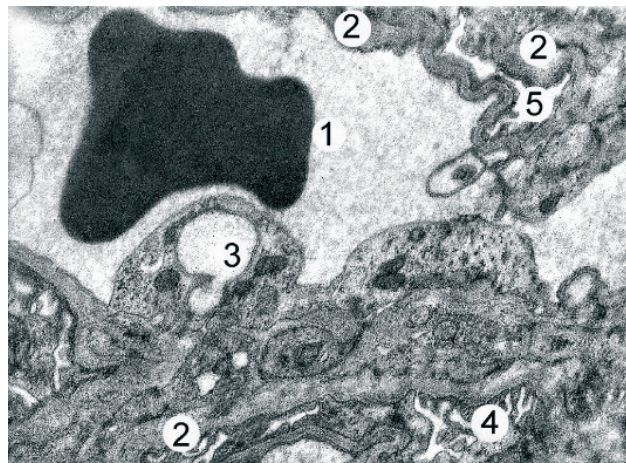


Рис. 9. Субмікроскопічні зміни гемокапіляра судинного клубочка ниркового тільця нирки тварини за умов експериментального гіпотиреозу. Розширений просвіт капіляра з еритроцитом (1), потовщена базальна мембрана в складі ниркового фільтра (2), вакуолі в цитоплазмі ендотеліоцита (3), деформовані цитоподії (4), колабований гемокапіляр (5). × 12 000.

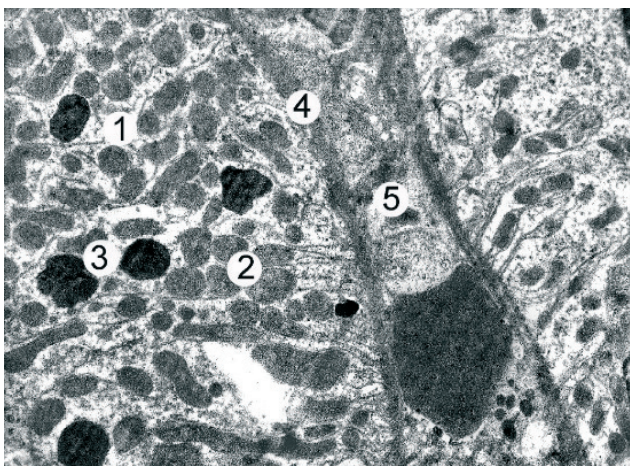


Рис. 8. Ультраструктурні зміни епітеліоцитів дистального відділу нефрона тварини за умов експериментального гіпертиреозу. Порушені складки плазмолемі (1), мітохондрії (2), осміофільні лізосоми (3), нечітка базальна мембрана (4), затромбований просвіт перитубулярного гемокапіляра (5) × 9 000.

компонентів нефрона. Просвіти гемокапілярів судинного клубочка ниркових тілець були розширені. Для ендотеліальних клітин характерні еліпсоподібні ядра з інвагінаціями каріолеми. Виявлялося небагато мітохондрій, які мали частково фрагментовані кристи. Непротяжні каналці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі потовщені. Спостерігалися гіпертрофовані мезангіальні клітини з деструктивними змінами ядер та органел (рис. 9).

Ультраструктурне вивчення каналців як проксимального, так і дистального відділів нефрона виявило в епітеліальних клітинах зміни цитоплаз-

ми та ядер. У цитоплазмі епітеліоцитів наявний цезюлярний набряк та просвітлення цитоплазми (рис. 10). В ядрах визначаються невеликі скупчення гетерохроматину. Мітохондрії гетерогенні за розмірами та вмістом. Виявляються гіпертрофовані і фрагментовані кристи, нечіткі зовнішні мембрани.

Канальці ендоплазматичної сітки нерівномірно потовщені, мало рибосом, фіксованих до їх мембран. У розширених просвітах капілярів перитубулярної сітки виявляється скупчення формених елементів крові.

У результаті вивчення кіркової речовини нирки тварин, яким було змодельовано гіпертиреоз та ГГЦ, виявлено більш виражені зміни деструктивно-дегенеративного характеру, ніж у попередніх експериментальних групах. В гемокапілярах судинних клубочків зберігається розширення і кровонаповнення просвітів. Цитоплазма ендотеліальних клітин на більшій площі електроннощільна, подекуди набрякла, практично не визначаються фенестри. Мембранні органели втрачають свою цілісність, знижується кількість полісом і рибосом. Ядра клітин різнотипні, пікнотично змінені, ущільнені, осміофільні з інвагінаціями каріолеми (рис. 11).

Для епітеліоцитів каналців також характерне значне порушення ультраструктури. В цитоплазмі наявний значний набряк із нечисленними органелами, що значно деструктивно змінені. Характерна вакуолізація каналців ендоплазматичної сітки та мітохондрій, їх фрагментація. Мікроворсинки пошкоджені, змінені і деструктуризовані. Мітохондрії переважно невеликих розмірів з електроннощільним матриксом та нечіткими кристами (рис. 12).

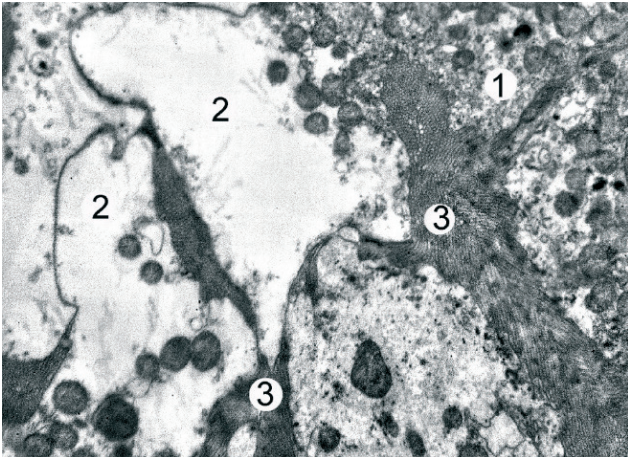


Рис. 10. Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів проксимального відділу нефрона нирки тварин за умов експериментального гіпотиреозу. Деструктуризована цитоплазма епітеліоцита (1), електроннопросвітлені зони (2), змінена щіточкова облямівка (3). × 10 000.

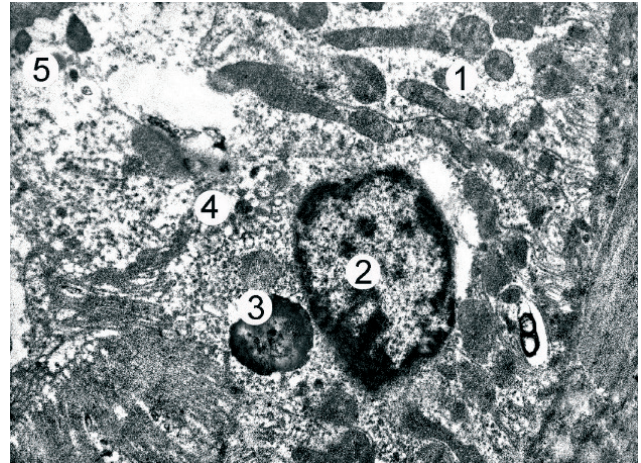


Рис. 12. Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів проксимального відділу нефрона нирки тварин за умов експериментального гіпертиреозу та ГГЦ. Деструктивно змінена цитоплазма епітеліоцита (1), пікнотичне, осміофільне ядро (2), вторинна лізосома (3), фрагментована щіточкова облямівка (4), фрагменти органел у просвіті каналця (5). × 9 000.

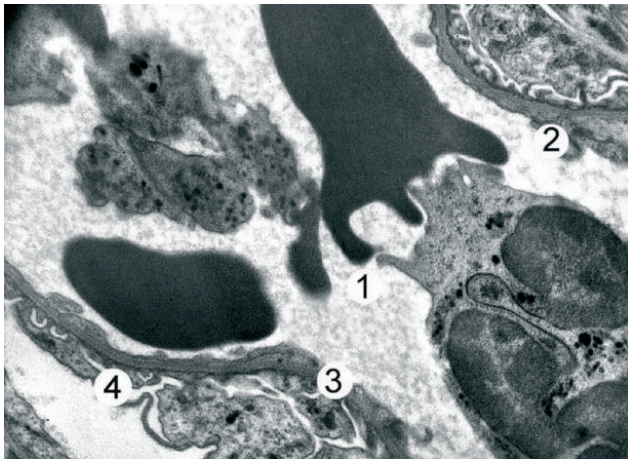


Рис. 11. Ультраструктурні зміни гемокapіляра судинного клубочка ниркового тільця нирки тварини за умов експериментального гіпертиреозу та ГГЦ. Просвіт capіляра з форменими елементами крові (1), цитоплазматичні ділянки ендотеліоцита (2), деструктурована базальна мембрана в складі ниркового фільтра (3), деформовані цитоподії (4). × 12 000.

Кровоносні capіляри перитубулярної сітки розширені, повнокровні. Базальна мембрана гомогенна, осміофільна, тонка. Периферичні, цитоплазматичні ділянки нерівномірної товщини та оптичної щільності.

Субмікроскопічне вивчення компонентів кіркової речовини нирок тварин п'ятої експериментальної групи виявило найглибші, порівняно з усіма експериментальними групами, деструктивно-дегенеративні зміни усіх складових компонентів нефронів та гемомікроциркуляторного русла. Гемокapіляри в складі судинного клубочка мають розширені просвіти, в яких виявляються деструктивно змінені формени елементи крові. Цитоплаз-

матичні периферійні ділянки ендотеліоцитів тонкі, електроннощільні, в них не виявляються фенестри. Визначаються затромбовані, колабовані гемокapіляри. Подоцити містять оптично світлу цитоплазму, в якій мало органел, вони значно деструктивно змінені, пошкоджені. Більшість цитоподій невеликі, деформовані, стоншені (рис. 13).

Ультраструктурне дослідження епітеліоцитів проксимального відділу нефрона показало зміни, подібні до тих, які встановлені в попередній експериментальній групі, проте ступінь їх вираження більш значний (рис. 14).

Ядерні пори нечіткі, практично не виявляються ядерця. Базальна частина клітин містить фрагментовані складки мембран плазмолемі. Мітохондрії містять переважно електроннощільний матрикс та лізовані кристи. Наявне руйнування зовнішньої мембрани мітохондрій. Базальна мембрана, на якій розміщуються клітини, нечітко виражена, ущільнена, погано структурована. Спостерігаються пікноз і осміофілія ядер «темних» епітеліальних клітин. Також виявляються клітини з проявами апоптозу. Руйнування каріолеми супроводжується конденсацією та ущільненням хроматину в ядрах (рис. 14). Цитоплазма електронносвітла, позбавлена органел, або наявні їх фрагменти, виявляються вакуолеподібні структури, різні за розмірами та вмістом (рис. 15).

Для епітеліальних клітин дистального відділу характерна значна деструкція. Ядра невеликі, осміофільні, містять інвагінації каріолеми, великі грудки гетерохматину мають маргінальне розміщення. Складки мембрани плазмолемі пошкоджені, фрагментовані. Мітохондрії розміщені не-

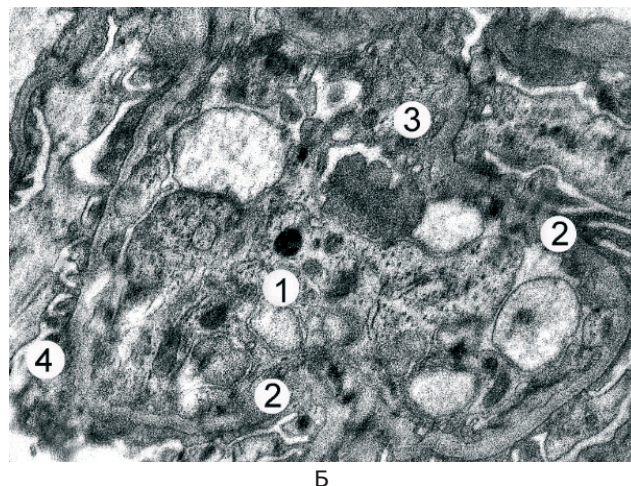
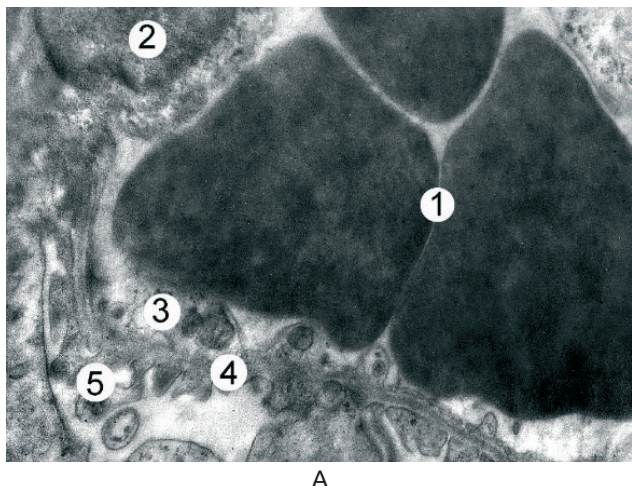


Рис. 13. Ультраструктурні зміни гемокапіляра судинного клубочка ниркового тільця нирки тварини за умов експериментального гіпотиреозу та ГГЦ: А – просвіт капіляра з еритроцитами (1), ядро (2) і пошкоджені цитоплазматичні ділянки ендотелію (3), деструктурована базальна мембрана в складі ниркового фільтра (4), змінені цитоподії (5). $\times 11\ 000$; Б – затромбований просвіт гемокапіляра (1), потовщена базальна мембрана (2), деструкція ендотелію (3), деформовані, змінені цитоподії (4). $\times 10\ 000$.

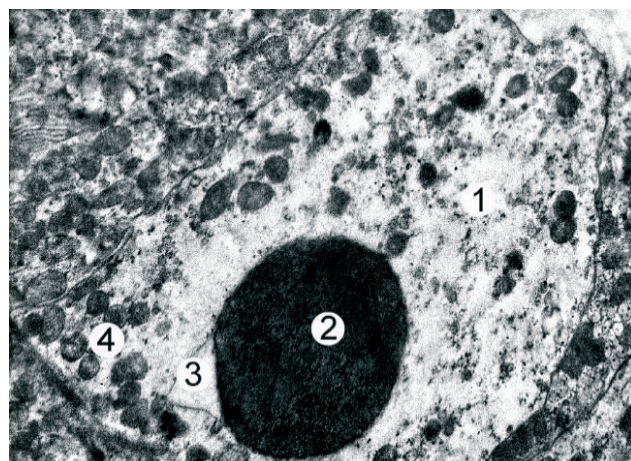
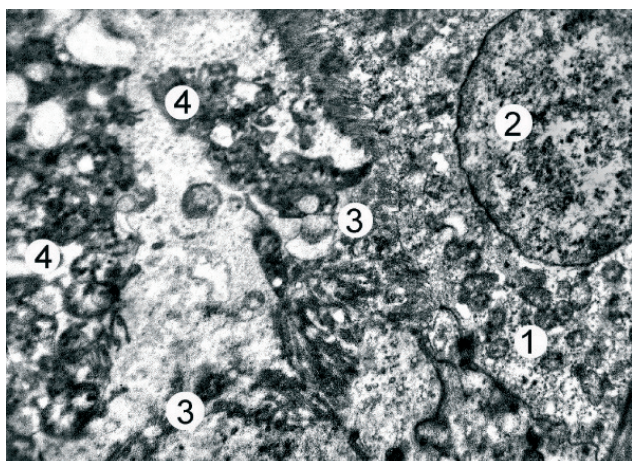


Рис. 14. Ультраструктурні зміни епітеліоцитів проксимального відділу нефрона нирки тварин за умов експериментального гіпотиреозу та ГГЦ. Деструктивно змінена цитоплазма епітелію (1), деформоване ядро (2), десквамовані, фрагментовані мікрворсинки в складі щіткової облямівки (3), клітинний детрит у просвіті каналця (4). $\times 9\ 000$.

Рис. 15. Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів дистального відділу нефрона нирки тварин за умов експериментального гіпотиреозу та ГГЦ. Деструктивно змінена електронно-світла цитоплазма епітелію (1), пікнотичне осміюфільне ядро (2), локальне розширення перинуклеарного простору (3), відсутність складок плазмалеми базальної пошмугованості (4). $\times 9\ 000$.

впорядковано, містять осміюфільний матрикс, лізовані кристи. Кровоносні капіляри перитубулярної сітки мають розширені повнокровні просвіти, значно деструктивно змінені ендотеліальні клітини. Виявляється діapedез формених елементів крові.

Отримані нами результати ультраструктурного дослідження нирок при ГГЦ в цілому узгоджуються із результатами інших авторів. У роботах [20, 24] було показано, що легка та помірна ГГЦ поширена у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Нижча швидкість клубочкової фільтрації тісно пов'язана з рівнем ГЦ у плазмі [30, 32]. Нещо-

давнє дослідження продемонструвало, що терапія еналаприлом і фолієвою кислотою значно затримує прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з легкою та помірною ГГЦ [44], що підтверджує роль ГГЦ у прогресуванні хронічної хвороби нирок. ГГЦ підвищує чутливість мишей як до ішемії-реперфузії, так і до спричиненого цисплатином гострого ураження нирок [25]. У роботі Sun J. та ін. [41] проаналізували метаболічні профілі сироватки крові 17 пацієнтів, у яких було вперше діагностовано гостре ураження нирок. Автори виявили збільшення в сироватці рівня ГЦ у пацієнтів із гострим

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ураженням нирок. У роботі [12] встановили, що гостре ураження нирок супроводжується збільшенням рівня S-аденозилгомоцистеїну, який гідролізується S-аденозилгомоцистеїн гідролазою з утворенням ГЦ. Крім того, значний зв'язок підвищення рівня ГЦ із ризиком контраст-індукованої нефропатії спостерігався у пацієнтів, які проходили коронарографію [3].

Li S. та ін. 2019 [22] дослідили вплив ГЦ на розвиток ниркового фіброзу після гострої травми нирки. Автори встановили, що ГЦ посилює гостре ураження нирок, спричинене ішемією-реперфузією, і подальший розвиток ниркових фіброзних уражень, що характеризуються надмірним відкладенням позаклітинного матриксу. РНК-зв'язуючий білок R (HuR) зв'язується з 3'-нетрансльованою ділянкою (3'-UTR) інформаційної РНК гемоксигенази-1. ГЦ знижував експресію HuR, зменшував зв'язування HuR з 3'-UTR гемоксигенази-1 і зменшував експресію гемоксигенази-1. Введення індуктора гемоксигенази-1 протопорфірину-IX суттєво перешкоджало утворенню реактивних форм кисню під впливом ГЦ та запобігало фіброзному ураженню нирок. Автори зробили висновки, що ГЦ може бути фактором ризику, який сприяє розвитку гострого ураження нирок та прогресуванню хронічної хвороби нирок. Зниження рівня ГЦ або індукція гемоксигенази-1 може бути потенційною терапевтичною стратегією для покращення результатів лікування гострого ураження нирок.

Відомо, що нирки є важливим органом-мішенню для тиреоїдних гормонів [11, 19, 34]. У паренхімі нирок активно перебігають процеси конверсії тироксину у фізіологічно активну форму – трийодтиронін [29, 35]. Надлишок гормонів щитоподібної залози впливає на нирковий кровотік та швидкість клубочкової фільтрації на кількох рівнях: підвищується серцевий викид за рахунок позитивних хронотропних [1] та інотропних ефектів [13], знижується системний судинний опір [5], індукується NO-синтаза [17], знижується нирковий вазоконстрикторний ендотелін [5]. Таким чином, відбувається посилення внутрішньониркової вазодилатації та зниження вазоконстрикції, що сприяє збільшенню ниркового кровотоку. Nagasaki Y. та ін. [28] установили, що в умовах гіпертиреозу надлишок трийодтироніну може стимулювати активність внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. Автори зробили висновки, що активацію трийодтироніном внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи допустимо розглядати як найважливіший патофізіологічний механізм ренальних дисфункцій за умов гіпертиреозу. Таке припущення підтверджується сприятливим ефектом інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на функціональний стан нирок [9] та гістологічні по-

казники нирок щурів в умовах експериментального гіпертиреозу.

Дослідження кіркової речовини нирки тварин із гіпертиреозом та ГЦ виявило більш виражені зміни деструктивно-дегенеративного характеру, ніж у попередніх експериментальних групах. Було виявлено розширення і кровонаповнення гемоканілярів, електроннощільну цитоплазму ендотеліальних клітин, виявлені пошкоджені мембранні органели та різнотипні ядра і значно деформовані цитоподії. Було запропоновано кілька біохімічних механізмів для пояснення передбачуваних васкулотоксичних ефектів ГЦ. Основна теорія полягає в тому, що високий рівень ГЦ призводить до ендотеліальної дисфункції. Порушення ендотеліальних вазомоторних реакцій пояснюють зниженою біодоступністю NO через автоокислення ГЦ в плазмі, що призводить до окисної інактивації NO [14]. Крім того, ГЦ може призвести до накопичення асиметричного диметиларгініну, ендогенного інгібітора NO синтази, шляхом інгібування його катаболізуючого ферменту диметиларгінін-диметиламіногідролази. Інші потенційні наслідки ГЦ включають загальне гіпометилування через інгібування шляху трансметилування, посттрансляційну модифікацію білка та/або пошкодження ГЦ-тіолактоном, високо реакційноздатною сполукою, утвореною метіоніл-тРНК-синтетазою, та посиленням стресу ендоплазматичної сітки, що включає розрив ендоплазматичної сітки, згортання і процесинг новосинтезованих білків [4].

Дослідження на субмікроскопічному рівні кіркової речовини нирки тварин з гіпотиреозом виявило ультраструктурне ремоделювання усіх компонентів нефрона. Спостерігалися гіпертрофовані мезангіальні клітини з деструктивними змінами ядер та органел. Ультраструктурне дослідження каналців нефрона визначило, що в епітеліальних клітинах, які формують їх стінку, наявні зміни складових цитоплазми та ядер. У цитоплазмі епітеліоцитів проксимальних каналців наявний целюлярний набряк та осередкове просвітлення цитоплазми. Мітохондрії були гетерогенні за розмірами та вмістом (просвітлений матрикс і фрагментовані кристи, нечіткі зовнішні мембрани). Встановлено, що розлади щитоподібної залози викликають аномалії в багатьох органах, причому серце і нирки є основними мішенями дії гормонів щитоподібної залози. Первинний гіпотиреоз пов'язаний із порушенням клубочкової фільтрації, яке є оборотним за допомогою гормонального лікування приблизно в 55 % випадків [42]. Погіршення функції нирок унаслідок гіпотиреозу включає гетерогенні механізми, де домінують порушення гемодинаміки: негативний інотропний вплив на серце, зменшений внутріш-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
ньосудинний об'єм кровообігу та підвищений периферичний опір зі звуженням ниркових судин [38]. Ряд клінічних досліджень підтверджують частий взаємозв'язок між гіпотиреозом та швидкістю клубочкової фільтрації, як із розвинутою хронічною хворобою нирок, так і серед пацієнтів зі збереженою функцією нирок. Було виявлено, що у дорослих пацієнтів із первинним гіпотиреозом або після тиреоїдектомії спостерігається оборотне зниження швидкості клубочкової фільтрації, яке має тенденцію до відновлення через 6–24 тижні після корекції функції щитоподібної залози [18, 33, 37].

Субмікроскопічне вивчення компонентів кіркової речовини нирок тварин, яким моделювали ГГЦ та гіпотиреоз, виявило найглибші, порівняно з усіма експериментальними групами, деструктивно-дегенеративні зміни усіх складових компонентів нефронів та мікроциркуляторного русла. Ciancolo та ін., 2017 [7], виявили, що ГГЦ трапляється приблизно у 85 % пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Подібні результати отримано в роботі [24]. Автори встановили, що рівень ГЦ у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності у 3–5 разів вищий за норму, а поширеність ГГЦ в таких пацієнтів становить 85–100 %. Дослідження Chen та ін. [6] також показало, що у пацієнтів із хронічною хворобою нирок спостерігається ГГЦ. Рівень ГЦ був у 2 рази вищим у хворих, які перебувають на гемодіалізі, ніж у пацієнтів на ранній стадії хронічного захворювання нирок. Поширеність ГГЦ у хворих на хронічну хворобу нирок 1, 2, 3, 4 та 5 стадій становить, відповідно, 10,73, 29,22, 58,71, 75,23 та 83,75 % відповідно [8]. Автори дослідження припускають, що високий рівень ГЦ є однією із причин прогресування хронічної хвороби нирок. Дослідження на хворих із серцево-судинними захворюваннями, які перебували на діалізі, показали, що рівень ГЦ у сироватці крові був достовірно вищим у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, порівняно з пацієнтами без супутніх серцево-судинних захворювань (37,2 мкмоль/л проти 24 мкмоль/л) [27]. В іншому дослідженні, проведеному за учас-

тю 176 пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, показано, що пацієнти, які мали більший рівень ГЦ у сироватці крові, мали в 2,9 раза вищі показники атеросклерозу, тромбозів та високий ступінь ендотеліальної дисфункції. Такі зміни автори пояснюють розвитком оксидативного стресу в ендотеліальних клітинах та синтезом різних цитокінів, які беруть участь у запальних реакціях [7]. ГГЦ індукує оксидативний стрес і порушує вазодилатаційні властивості оксиду азоту та гідроген сульфідів, що призводить до ендотеліальної дисфункції [39]. Внаслідок оксидативного стресу ендотеліальні клітини синтезують різні цитокіни, які беруть участь у запальних реакціях. ГГЦ активує металопротеїнази та індукує синтез колагену, що призводить до зниження еластичності судин. Було також доведено, що ГЦ сприяє проліферації гладких м'язових клітин, що призводить до патологічної реакції з боку тромбоцитів, факторів згортання крові, ліпідів і може сприяти поглинанню окисненого ЛПНЩ макрофагами, що викликає утворення пінистих клітин при атеросклерозі [7].

Висновки. У результаті проведення субмікроскопічних досліджень нирки за умов змодельованих гіпергомоцистеїнемії, гіпо- та гіпертиреозу ми встановили, що при вказаних патологіях на тлі судинних розладів відбувається порушення транскапілярного обміну і ультраструктурної реорганізації ядер і цитоплазми епітеліоцитів ниркових тілець і каналців нефронів, ендотеліоцитів гемокапілярів. Особливо виражені морфологічні зміни нирки мають місце при ГГЦ на тлі гіпотиреозу. Така поєднана патологія спричиняє значні деструктивно-дегенеративні зміни компонентів нефронів, альтерацію та ультраструктурне ремоделювання компонентів ниркового фільтру: подоцитів, гломерулярної базальної мембрани, ендотеліоцитів, епітеліоцитів проксимальних і дистальних каналців, гемокапілярів перитубулярної кровноносної сітки, що супроводжується значним пошкодженням фільтраційного і реабсорбційного апаратів органа та негативно впливає на процес сечоутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anugwom C. M. Thyroid disease-induced hepatic dysfunction: a clinical puzzle / C. M. Anugwom, T. M. Leventhal // ACG Case Rep. J. – 2021. – Vol. 8 (4). – P. e00555.
2. Azo Najeeb H. Parental history of coronary artery disease among adults with hypothyroidism: Case controlled study / H. Azo Najeeb, B. Ahmad Qasim, A. Ahmad Mohammed // Ann. Med. Surg. (Lond). – 2020. – Vol. 60. – P. 92–101.

3. Elevated homocysteine and the risk of contrast-induced nephropathy: a cohort study / L. Barbieri, M. Verdoia, A. Schaffer [et al.] // Angiology. – 2015. – Vol. 66 (4). – P. 333–338.
4. Barroso M. The link between hyperhomocysteinemia and hypomethylation: implications for cardiovascular disease / M. Barroso, D. E. Handy, R. Castro // J. Inborn Errors Metab. Screen. – 2017. – Vol. 5. DOI:10.1177/2326409817698994.

5. Basu G. Interactions between thyroid disorders and kidney disease / G. Basu, A. Mohapatra // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 204–213.
6. Vitamin B-6, independent of homocysteine, is a significant factor in relation to inflammatory responses for chronic kidney disease and hemodialysis patients / C. H. Chen, E. L. Yeh, C. C. Chen [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7367831. DOI: 10.1155/2017/7367831.
7. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first? / G. Ciancolo, A. De Pascalis, L. Di Lullo [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 255–266. DOI: 10.1159/000471813.
8. US Renal Data System 2012 Annual Data Report / A. J. Collins, R. N. Foley, C. Herzog [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61 (1 Suppl. 1) A7. – P. e1-476. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031.
9. Dolomatov S. I. Effect of ras-blockers and no-cycle metabolites on the renal functions of rats exposed to thyroxine injections / S. I. Dolomatov, T. P. Sataieva // *J. Educ. Health Sport.* – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 41–55.
10. Protein carbamylation is associated with heart failure and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease / C. Drechsler, S. Kalim, J. B. Wenge [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 87 (6). – P. 1201–1208.
11. Hypothyroidism and reversible kidney dysfunction: an essential relationship to recognize / M. El Ters, S. M. Patel, S. M. Norby // *Endocr. Pract.* – 2014. – Vol. 20 (5). – P. 490–499.
12. Metabolite profiles predict acute kidney injury and mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement / S. Elmariam, L. A. Farrell, M. Daher [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (3). – P. e002712. DOI: 10.1161/JAHA.115.002712.
13. Ertek S. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology / S. Ertek, A. F. Cicero // *Arch. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 9 (5). – P. 944–952.
14. Falk E. Homocysteine and atherothrombosis / E. Falk, J. Zhou, J. Møller // *Lipids.* – 2001. – Vol. 36. – P. S3–11.
15. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хоміч, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.
16. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update / P. Iglesias, M. A. Bajo, R. Selgas, J. J. Díez // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 131–144.
17. Thyrotropin regulates eNOS expression in the endothelium by PGRN through akt pathway / F. Jiang, H. Wang, S. Bao [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 353. DOI: 10.3389/fendo.2018.00353.
18. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy / G. Karanikas, M. Schütz, M. Szabo [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24 (1). – P. 41–45.
19. Association between iodine intake, thyroid function, and papillary thyroid cancer: a case-control study / K. Kim, S. W. Cho, Y. J. Park [et al.] // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2021. – Vol. 36 (4). – P. 790–799.
20. Prevalence of hyperhomocysteinemia and related factors in a community-based health examination survey: a cross-sectional study / S. J. Kim, K. S. Lim, M. S. Song [et al.] // *J. Prev. Med. Public. Health.* – 2009. – Vol. 42 (5). – P. 337–342.
21. Klein I. Thyroid disease and the heart / I. Klein, S. Danzi // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2016. – Vol. 41 (2). – P. 65–92.
22. Hyperhomocysteinemia accelerates acute kidney injury to chronic kidney disease progression by downregulating heme Oxygenase-1 expression / S. Li, B. Qiu, H. Lu [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2019. – Vol. 30 (13). – P. 1635–1650.
23. Lin Y. H. Thyroid hormone in hepatocellular carcinoma: cancer risk, growth regulation, and anticancer drug resistance / Y. H. Lin, K. H. Lin, C. T. Yeh // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – P. 174.
24. Long Y. Homocysteine in renal injury / Y. Long, J. Nie // *Kidney Dis. (Basel).* – 2016. – Vol. 2 (2). – P. 80–87.
25. Hyperhomocysteinemia exacerbates cisplatin-induced acute kidney injury / Y. Long, X. Zhen, F. Zhu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2017. – Vol. 13 (2). – P. 219–231.
26. Mariani L. H. The renal manifestations of thyroid disease / L. H. Mariani, J. S. Berns // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 22–26.
27. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / P. A. McCullough, S. Steigerwalt, K. Tolia [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2011. – Vol. 11 (1). – P. 47–55.
28. Narasaki Y. The interplay between thyroid dysfunction and kidney disease / Y. Narasaki, P. Sohn, C. M. Rhee // *Semin. Nephrol.* – 2021. – Vol. 41 (2). – P. 133–143.
29. Determining the enzymatic activities of iodothyronine 5'-deiodinases in renal medulla and cortex / S. Niemczyk, M. Dudek, Z. Bartoszewicz [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64 (3). – P. 182–185.
30. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study / T. Ninomiya, Y. Kiyohara, M. Kubo [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44 (3). – P. 437–445.
31. Relation of kidney function and homocysteine in patients with hypothyroidism / Q. Pan, S. Gao, X. Gao [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 502–510.
32. Perna A. F. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative / A. F. Perna, D. Ingrassio // *J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 32 (5). – P. 673–675.
33. Kidney and thyroid dysfunction / M. Ponsoye, R. Paule, V. Gueutin [et al.] // *Nephrol. Ther.* – 2013. – Vol. 9 (1). – P. 13–20.
34. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / C. M. Rhee, K. Kalantar-Zadeh, E. Streja [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30 (2). – P. 282–287.
35. Deiodinase activities in thyroids and tissues of iodine-deficient female rats / R. Lavado-Autric, R. M. Calvo, R. M. de Mena [et al.] // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154 (1). – P. 529–536.
36. CRIC study investigators. Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study / D. K. Sandsmark, S. R. Messé, X. Zhang [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46 (8). – P. 2075–2080.
37. Hypothyroidism presenting as reversible renal impairment: an interesting case report / S. Vikrant, S. Chan-

der, S. Kumar, D. Gupta // *Ren. Fail.* – 2013. – Vol. 35 (9). – P. 1292–1294.

38. Effect of thyroid hormones on kidney function in patients after kidney transplantation / B. Schairer, V. Jungreithmayr, M. Schuster [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 2156.

39. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension / U. Sen, P. K. Mishra, N. Tyagi, S. C. Tyag // *Cell Biochem. Biophys.* – 2010. – Vol. 57 (2–3). – P. 49–58.

40. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats / G. I. Stangl, K. Weisse, C. Dinger [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2007. – Vol. 232 (1). – P. 81–87.

41. Serum metabolomic profiles from patients with acute kidney injury: a pilot study / J. Sun, M. Shannon, Y. Ando [et al.] // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2012. – Vol. 893–894. – P. 107–113.

42. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders / F. Vargas, J. M. Moreno, I. Rodríguez-Gómez [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154 (2). – P. 197–212.

43. Acute renal failure: a rare presentation of hypothyroidism / V. Liakopoulos, S. Dovas, T. Simopoulou [et al.] // *Renal. Failure.* – 2009. – Vol. 31 (4). – P. 323–326.

44. Ward F. Drug therapies to delay the progression of chronic kidney disease / F. Ward, J. Holian, P. T. Murray // *Clin. Med. (Lond).* – 2015. – Vol. 15 (6). – P. 550–557.

REFERENCES

1. Anugwom, C.M., & Leventhal, T.M. (2021). Thyroid disease-induced hepatic dysfunction: a clinical puzzle. *ACG Case Rep. J.*, 8(4), e00555. DOI: 10.14309/crj.0000000000000555.

2. Azo Najeeb, H., Ahmad Qasim, B., & Ahmad Mohammed, A. (2020). Parental history of coronary artery disease among adults with hypothyroidism: case controlled study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 60, 92-101. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.034.

3. Barbieri, L., Verdoia, M., Schaffer, A., Niccoli, G., Perrone-Filardi, P., Bellomo, G., ..., & Luca, G.D. (2015). Elevated homocysteine and the risk of contrast-induced nephropathy: a cohort study. *Angiology*, 66(4), 333-338. DOI: 10.1177/0003319714533401.

4. Barroso, M., Handy, D.E., & Castro, R. (2017). The link between hyperhomocysteinemia and hypomethylation: implications for cardiovascular disease. *J. Inborn Errors Metab. Screen.*, 5. DOI: 10.1177/2326409817698994.

5. Basu, G., & Mohapatra, A. (2012). Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 16(2), 204-213. DOI: 10.4103/2230-8210.93737.

6. Chen, C.H., Yeh, E.L., Chen, C.C., Huang, S.C., & Huang, Y.C. (2017). Vitamin B-6, independent of homocysteine, is a significant factor in relation to inflammatory responses for chronic kidney disease and hemodialysis patients. *BioMed. Res. Int.*, 2017. DOI: 10.1155/2017/7367831.

7. Ciancolo, G., De Pascalis, A., Di Lullo, L., Ronco, C., Zannini, C., & La Manna, G. (2017). Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first? *Cardiorenal. Med.*, 7(4), 255-266. DOI: 10.1159/000471813.

8. Collins, A.J., Foley, R.N., Herzog, C., Chavers, B., Gilbertson, D., Herzog, C., ..., & Agodoa, L. (2013). US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.*, 61(1) A7, e1-476. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031.

9. Dolomatov, S.I., & Sataieva, T.P. (2015). Effect of ras-blockers and no-cycle metabolites on the renal functions of rats exposed to thyroxine injections. *J. Educ. Health Sport*, 5(1), 41-55. DOI: 10.5281/zenodo.13902.

10. Drechsler, C., Kalim, S., Wenge, J.B., Suntharalingam, P., Hod, T., Thadhani, R.I., ..., & Berg, A.H. (2015). Protein carbamylation is associated with heart failure and

mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 87(6), 1201-1208. DOI: 10.1038/ki.2014.429.

11. El Ters, M., Patel, S.M., & Norby, S.M. (2014). Hypothyroidism and reversible kidney dysfunction: an essential relationship to recognize. *Endocr Pract.*, 20(5), 490-499. DOI: 10.4158/EP12084.RA.

12. Elmariah, S., Farrell, L.A., Daher, M., Shi, X., Keyes, M.J., Cain, C.H., ..., & Gerszten, R.E. (2016). Metabolite profiles predict acute kidney injury and mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Heart Assoc.*, 5(3), e002712. DOI: 10.1161/JAHA.115.002712.

13. Ertek, S., & Cicero, A.F. (2013). Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch. Med. Sci.*, 9(5), 944-952. DOI: 10.5114/aoms.2013.38685.

14. Falk, E., Zhou, J., & Møller, J. (2001). Homocysteine and atherothrombosis. *Lipids*, 36, S3-11. DOI: 10.1007/s11745-001-0676-x.

15. Goralskiy, L.P., Homich, V.T., & Kononskiy, O.I. (2011). *Osnovy histologichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii [Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in norm and in pathology]*. Zhytomyr: Polissia [in Ukrainian].

16. Iglesias, P., Bajo, M.A., Selgas, R., & Díez, J.J. (2017). Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 18(1), 131-144. DOI: 10.1007/s11154-016-9395-7.

17. Jiang, F., Wang, H., Bao, S., Zhou, H., Zhang, Y., Yan, Y., ..., & Shan, Z. (2018). Thyrotropin regulates eNOS expression in the endothelium by PGRN through akt pathway. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 9, 353. DOI: 10.3389/fendo.2018.00353.

18. Karanikas, G., Schütz, M., Szabo, M., Becherer, A., Wiesner, K., Dudczak, R., & Kletter, K. (2004). Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am. J. Nephrol.*, 24(1), 41-45. DOI: 10.1159/000075628.

19. Kim, K., Cho, S.W., Park, Y.J., Lee, K.E., Lee, D.W., & Park, S.K. (2021). Association between iodine intake, thyroid function, and papillary thyroid cancer: a case-control study. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 36(4), 790-799. DOI: 10.3803/EnM.2021.1034.

20. Kim, S.J., Lim, K.S., Song, M.S., Kang, Y., & Lee, S.Y. (2009). Prevalence of hyperhomocysteinemia and related

- factors in a community-based health examination survey: a cross-sectional study. *J. Prev. Med. Public Health.*, 42(5), 337-342. DOI: 10.3961/jpmph.2009.42.5.337.
21. Klein, I., & Danzi, S. (2016). Thyroid disease and the heart. *Curr. Probl. Cardiol.*, 41(2), 65-92. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002.
22. Li, S., Qiu, B., Lu, H., Lai, Y., Liu, J., Luo, J., ..., & Nie, J. (2019). Hyperhomocysteinemia accelerates acute kidney injury to chronic kidney disease progression by downregulating heme Oxygenase-1 expression. *Antioxid. Redox. Signal.*, 30(13), 1635-1650. DOI: 10.1089/ars.2017.7397.
23. Lin, Y.H., Lin, K.H., & Yeh, C.T. (2020). Thyroid hormone in hepatocellular carcinoma: cancer risk, growth regulation, and anticancer drug resistance. *Front. Med. (Lausanne)*, 7, 174. DOI: 10.3389/fmed.2020.00174.
24. Long, Y., & Nie, J. (2016). Homocysteine in renal injury. *Kidney Dis. (Basel)*, 2(2), 80-87. DOI: 10.1159/000444900.
25. Long, Y., Zhen, X., Zhu, F., Hu, Z., Lei, W., Li, S., ..., & Nie, J. (2017). Hyperhomocysteinemia exacerbates cisplatin-induced acute kidney injury. *Int. J. Biol. Sci.*, 13(2), 219-231. DOI: 10.7150/ijbs.16725.
26. Mariani, L.H., & Berns, J.S. (2012). The renal manifestations of thyroid disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 23(1), 22-26. DOI: 10.1681/ASN.2010070766.
27. McCullough, P.A., Steigerwalt, S., Tolia, K., Chen, S.C., Li, S., Norris, K.C., & Whaley-Connell, A. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr. Diab. Rep.*, 11(1), 47-55. DOI: 10.1007/s11892-010-0162-y.
28. Narasaki, Y., Sohn, P., & Rhee, C.M. (2021). The interplay between thyroid dysfunction and kidney disease. *Semin. Nephrol.*, 41(2), 133-143. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.008.
29. Niemczyk, S., Dudek, M., Bartoszewicz, Z., Szamtułska K., Woźniacki, L., Brodowska-Kania, D., ..., & Matuszkiewicz-Rowińska, J. (2013). Determining the enzymatic activities of iodothyronine 5'-deiodinases in renal medulla and cortex. *Endokrynol. Pol.*, 64(3), 182-185.
30. Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Kubo, M., Tanizaki, Y., Tanaka, K., Okubo, K., ..., & Iida, M. (2004). Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am. J. Kidney Dis.*, 44(3), 437-445.
31. Pan, Q., Gao, S., Gao, X., Yang, N., Yao, Z., Hu, Y., ..., & Wang, G. (2021). Relation of kidney function and homocysteine in patients with hypothyroidism. *Endocr. Connect.*, 10(5), 502-510. DOI: 10.1530/EC-21-0069.
32. Perna, A.F., & Ingrosso, D. (2019). Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative. *J. Nephrol.*, 32(5), 673-675. DOI: 10.1007/s40620-019-00622-1.
33. Ponsoye, M., Paule, R., Gueutin, V., Deray, G., & Izzedine, H. (2013). Kidney and thyroid dysfunction. *Nephrol. Ther.*, 9(1), 13-20. DOI: 10.1016/j.nephro.2012.06.005.
34. Rhee, C.M., Kalantar-Zadeh, K., Streja, E., Carretero, J.J., Ma, J.Z., Lu, J.L., & Kovesdy, C.P. (2015). The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 30(2), 282-287. DOI: 10.1093/ndt/gfu303.
35. Lavado-Autric, R., Calvo, R.M., de Mena, R.M., de Escobar, G.M., & Obregon, M.J. (2013). Deiodinase activities in thyroids and tissues of iodine-deficient female rats. *Endocrinol.*, 154(1), 529-536. DOI: 10.1210/en.2012-1727.
36. Sandsmark, D.K., Messé, S.R., Zhang, X., Roy, J., Nessel, L., Lee Hamm, L., ..., & Kasner, S.E. (2015) CRIC study investigators. Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study. *Stroke*, 46(8), 2075-2080. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009861.
37. Vikrant, S., Chander, S., Kumar, S., & Gupta, D. (2013). Hypothyroidism presenting as reversible renal impairment: an interesting case report. *Ren. Fail.*, 35(9), 1292-1294. DOI: 10.3109/0886022X.2013.824381.
38. Schairer, B., Jungreithmayr, V., Schuster, M., Reiter, T., Herkner, H., Gessl, A., ..., & Winnicki, W. (2020). Effect of thyroid hormones on kidney function in patients after kidney transplantation. *Sci. Rep.*, 10(1), 2156. DOI: 10.1038/s41598-020-59178-x.
39. Sen, U., Mishra, P.K., Tyagi, N., & Tyag, S.C. (2010). Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell Biochem. Biophys.*, 57(2-3), 49-58. DOI: 10.1007/s12013-010-9079-y.
40. Stangl, G.I., Weisse, K., Dinger, C., Hirche, F., Brandsch, C., & Eder, K. (2007). Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 232 (1), 81-87.
41. Sun, J., Shannon, M., Ando, Y., Schnackenberg, L.K., Khan, N.A., Portilla, D., & Beger, R.D. (2012). Serum metabolomic profiles from patients with acute kidney injury: a pilot study. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 893-894, 107-113. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.02.042.
42. Vargas, F., Moreno, J.M., Rodríguez-Gómez, I., Wangenstein, R., Osuna, A., Alvarez-Guerra, M., & García-Estañ, J. (2006). Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur. J. Endocrinol.*, 154(2), 197-212. DOI: 10.1530/eje.1.02093.
43. Liakopoulos, V., Dovas, S., Simopoulou, T., Zarogianis, S., Giannopoulou, M., Kourti, P., ..., & Stefanidis, I. (2009). Acute renal failure: a rare presentation of hypothyroidism. *Ren. Fail.*, 31(4), 323-326. DOI: 10.1080/08860220902780127.
44. Ward, F., Holian, J., & Murray, P.T. (2015). Drug therapies to delay the progression of chronic kidney disease. *Clin. Med. (Lond)*, 15(6), 550-557. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-6-550.

SUBMICROSCOPIC CHANGES OF THE KIDNEY UNDER EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEMIA IN THE HIPPER HYPOTHYROIDISM

©V. M. Nechyporuk¹, M. M. Korda²

*M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University¹
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²*

SUMMARY. Thyroid dysfunction can cause significant changes in kidney and cardiovascular function. Hypothyroidism has been shown to be associated with decreased renal plasma flow and low glomerular filtration rate. It has been shown that in chronic kidney disease the level of homocysteine (HC) in blood plasma increases, and the problem of hyperhomocysteinemia (HCC) remains the subject of constant attention of nephrologists. GHC is an independent risk factor for cardiovascular complications, especially in patients with impaired renal function and patients with hypothyroidism.

The aim – to establish the reorganization of submicroscopic structural components of the kidneys under the conditions of a simulated GHC on the background of hyper- and hypothyroidism. GHZ was simulated by administering thiolactone to animals at a dose of 100 mg / kg body weight once daily for 28 days. Hyperthyroidism was simulated by daily administration of L-thyroxine at a dose of 200 µg / kg on day 21, hypothyroidism was simulated by daily administration of mercazolyl at a dose of 10 mg / kg on day 21. Individual groups of animals were administered L-thyroxine or mercazolyl in parallel with HC.

It was established that under the conditions of combination of GHZ and hypothyroidism in the kidneys the most pronounced destructive-degenerative changes of all components of nephrons and hemomicrocirculatory tract were observed. Hemocapillaries had dilated lumens with destructively altered blood cells (thrombosed and collapsed hemocapillaries), organelles were destructively altered and damaged, and destruction of the outer membrane of mitochondria was observed. Cells with manifestations of apoptosis were also detected.

Conclusions. Both GHZ and hyper- or hypothyroidism cause microcirculation disorders, transcapillary metabolism and ultrastructural reorganization of nuclei and cytoplasm of epitheliocytes of renal corpuscles and nephron tubules, endotheliocytes of hemocapillaries. Destructive-degenerative changes of nephron components, alteration and ultrastructural remodeling of kidney components were particularly pronounced in the combined effects of GHZ and hypothyroidism.

KEY WORDS: hyperthyroidism; hypothyroidism; hyperhomocysteinemia; kidneys.

Отримано 14.08.2021

Електронна адреса для листування: nechiporuk@vnmui.edu.ua