

Ю.Я. Гріневич, Г.Д. Бендюг, Ю.М. Білокінь, О.М. Трембач

Перекисне окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів після тиреоїдектомії

Исследовали влияние тималина на перекисное окисление липидов крыс после тиреоидэктомии, которые получали тироксин в дозе 2 мкг/кг. Установлено, что через 3 мес после операции у животных наблюдается снижение (более чем в 2 раза) массы тела, массы селезенки и количества клеток в ней. Увеличение содержания тиобарбитурактивных продуктов в печени и селезенке прооперированных крыс незначительное. Активность ферментов антиоксидантной системы в печени находится в пределах нормы, тогда как активность каталазы и супероксиддисмутазы в селезенке повышаются в 4,3 и 1,3 раза соответственно. Сочетанное применение тироксина и тималина способствует более эффективной нормализации процессов перекисного окисления липидов, тормозит развитие патологических изменений в организме после удаления щитовидной железы.

ВСТУП

За останні роки спостерігається збільшення кількості захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), у тому числі і пухлинних новоутворень. Серед факторів, під впливом яких формується захворювання ЩЗ, є дія іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. У патогенезі цих захворювань важливе місце займають порушення системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Доведено, що ця система бере активну участь у формуванні патології [7], зумовлюючи порушення реакції біологічного окиснення, внаслідок чого спостерігається накопичення продуктів вільнорадикальних процесів, яким властива висока токсичність. Синдром пероксидації, формуючись, призводить до ураження клітинних мембран, порушення поділу клітин, інгібування активності багатьох ферментів і накопичення інертних продуктів [2]. Інтенсивність процесу ПОЛ має зворотну залежність від активності природної антиоксидантної

системи (АОС). Активність вільнорадикальних процесів і АОС змінюються згідно з динамікою розвитку патології ендокринних залоз, що супроводжується порушенням їх здатності до біосинтезу гормонів.

Раніше нами було показано, що видалення у тварин ЩЗ супроводжується значним порушенням вмісту гіпофізарно-тиреоїдних гормонів у сироватці крові, зниженням ендокринної функції тимуса, а також істотними змінами в окиснювальному гомеостазі [3, 5]. Біохімічні зміни у тканинах тварин за гіпотиреозу спричиняють вільнорадикальне їх ушкодження. Найменші патологічні зміни спостерігаються у псевдооперованих мишей, які, ймовірно, виникають лише внаслідок розвитку стресової реакції на хірургічне втручання [1].

Традиційні методи лікування захворювань ЩЗ пов'язані з застосуванням тиреоїдектомії та замісної терапії природними або синтетичними гормональними препаратами, які через вузький спектр біологічних ефектів забезпечують лише част-

кову компенсацію наслідків відсутності ЩЗ і стабілізацію перебігу хвороби. Враховуючи вищесказане, метою нашої роботи було дослідити вплив тироксину (в замісній дозі) та препарату тимічного походження – тималіну на інтенсивність ПОЛ та активність ферментів АОС у печінці та селезінці щурів після тиреоїдектомії.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 39 щурах-самцях лінії Вістар масою 80–100 г віком 2–3 міс (розведення віварію Інституту онкології АМН України). Тиреоїдектомію виконували під ефірним наркозом. Через 10 діб після операції дослідним тваринам проводили замісну гормонотерапію L-тироксином (Euthyrox 75, “Merck”, Німеччина). Гормон вводили через зонд по 2 мкг/кг у об’ємі 1 мл рег ос щодобово впродовж 2,5 міс. Через 2 тиж після тиреоїдектомії щурам вводили тималін (“Біофарма” Україна) по 0,2 мг/кг у об’ємі 0,2 мл підшкірно впродовж 5 діб, курсами, всього 4 курси з перервою в 2 тиж. Дослідних тварин розподілили на 5 груп: I група – інтактні тварини, з II по V групи – щури, яким здійснили тиреоїдектомію. Прооперовані тварини, яким вводили по 0,2 мл дистильованої води, склали контрольну (II групу), ті, що одержували тироксин – III групу, тималін – IV групу та сумісно обидва препарати – V групу. Через 3 міс після видалення ЩЗ тварин зважували і декапі-

тували під ефірним наркозом, після чого видаляли селезінку та печінку. Проводили аналіз біохімічних показників. У тканинах органів досліджували вміст продуктів ПОЛ, так званих тіобарбітуратактивних (ТБК-активних) продуктів [2], активність каталази [6] і супероксиддисмутази (СОД) [8]. Вміст білка у зразках визначали методом Lowry [9].

Одержані результати обробляли статистично з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що через 3 міс після операції маса тіла щурів знизилася більш, ніж удвічі та становила у тварин II групи $110,0 \text{ г} \pm 10,2 \text{ г}$ щодо $235,0 \text{ г} \pm 21,8 \text{ г}$ у інтактних тварин ($P < 0,05$, табл. 1). Тиреоїдектомія супроводжувалася також зміною маси селезінки, яка знизилася до $402,4 \text{ мг} \pm 17,9 \text{ мг}$, тоді як у інтактних тварин вона була $799,5 \text{ мг} \pm 16,9 \text{ мг}$ ($P < 0,05$). Зменшилася також кількість клітин у селезінці ($P < 0,05$). Введення замісної дози тироксину прооперованим щурам призвело до деякого підвищення маси тіла тварин ($P > 0,05$), суттєвого збільшення маси селезінки та кількості клітин у ній ($P < 0,05$). Курси ін’єкцій тималіну також супроводжувалися деяким збільшенням маси селезінки, збільшенням відносної та абсолютної кількості клітин у ній ($P < 0,05$). Поєднане ж застосування обох препаратів призводило до максимального

Таблиця 1. Маса тіла та селезінки щурів через 3 міс після тиреоїдектомії, котрі отримували тироксин і тималін

Показник	I група (n = 4)	II група (n = 9)	III група (n = 9)	IV група (n = 9)	V група (n = 8)
Маса тіла, г	235,0±21,8	110,0±10,2*	136,1±6,7*	103,8±8,9*	164,0±9,9*,**
Маса селезінки, мг	799,5±16,9	402,4±17,9*	502,7±±20,3*,**	397,0±31,3*	99,6±46,4*,**
Селезінковий індекс	3,42±0,63	3,76±0,32	3,69±0,25	3,80±0,30	4,37±0,39
Кількість спленоцитів, ×10 ⁶ /мг	5,19±1,90	1,00±0,22*	6,00±0,24**	2,30±0,34**	1,88±0,50*

Примітки: тут і в табл. 2 * вірогідні зміни показників у оперованих щурів порівняно з інтактними тваринами ($P < 0,05$); ** вірогідні зміни щурів після тиреоїдектомії, яким вводили тироксин і тималін, порівняно зі щурами, які були лише прооперовані ($P < 0,05$).

збільшення маси тіла тварин після тиреоїдектомії (хоча остання ще залишається зниженою), маси селезінки та абсолютної кількості клітин у ній ($P < 0,05$). Селезінковий індекс суттєво не змінювався в усіх групах тварин.

Як показано нами раніше [4], після видалення ЩЗ у тварин спостерігаються і морфофункціональні зміни в органах. Так, у селезінці щурів після тиреоїдектомії спостерігається зменшення числа лімфоїдних фолікулів та їх атрофія. Синуси червоної пульпи збіднені клітинами, в них наявні поодинокі плазмацити і мегакаріоподібні утворення. Сумісна гормонотерапія тироксинам і препаратом тимуса – тимостимуліном стимулює гіперпластичну реакцію клітинних елементів та їх дозрівання в органах імуногенезу щурів після тиреоїдектомії, що може бути патогенетично найбільш адекватною терапією для відновлення структурних і функціональних змін у них.

Вплив гормонів ЩЗ і препаратів тимуса на показники ПОЛ щурів після тиреоїдектомії досліджували як за дією кожного окремо, так і поєднано (табл. 2).

Підвищення вмісту ТБК-активних продуктів у печінці та селезінці прооперованих щурів через 3 міс не суттєве. Водночас активність ферментів АОС у печінці знаходиться у межах норми тоді як активність каталази і СОД у селезінці підвищується в 4,3 та 1,3 рази відповідно.

Слід зазначити, що за допомогою захисних адаптивно-компенсаторних процесів, організм намагається збалансувати відсутність ендокринної функції ЩЗ і підтримати свій внутрішній гомеостаз у межах, прийнятних для існування. Щодобове пероральне введення тироксину щурам з видаленою ЩЗ викликає подальше підвищення інтенсивності ПОЛ у тканинах печінки та селезінки як відносно рівня у інтактних тварин, так і у щурів після тиреоїдектомії. Підвищення вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у селезінці прооперованих щурів під впливом тироксину

($P < 0,05$) супроводжується зниженням активності каталази і СОД (див. табл. 2).

Така реакція організму щурів може бути викликана тільки частковою, однобічною компенсацією відсутності ЩЗ, а також фізіологічно не нормованим надходженням тироксину до організму, що робить необхідним збалансувати процеси метаболізму.

Результати досліджень переконують про можливість нормалізації показників ПОЛ у тканинах органів за рахунок препаратів тимічного походження. Після введення тималіну вміст ТБК-активних продуктів у печінці щурів знижується ($P < 0,05$), активність каталази підвищується ($P < 0,05$), активність СОД знаходиться на рівні інтактних щурів. Вміст ТБК-активних продуктів у селезінці прооперованих щурів суттєво не відрізняється від такого в інтактних щурів. У тварин IV групи активність каталази, порівняно зі значеннями у прооперованих щурів, знижується в 1,7 рази, а активність СОД залишається без змін (див. табл. 2).

У разі поєднаного застосування тироксину та тималіну, вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у тканинах печінки і селезінки знаходиться у межах рівня інтактних щурів. Активність каталази в органах дещо вища від такої у інтактних тварин. Спостерігається також зниження активності СОД у печінці, навіть нижче від рівня контролю. Як показано нами раніше [3], введення іншого препарату тимічного походження – тимостимуліну щурам після тиреоїдектомії, котрі отримували тироксин у великій дозі (50 мкг/кг), призводило до істотного зниження процесів пероксидації, що свідчить про більш повну компенсацію патологічних змін, які виникають в організмі після видалення ЩЗ, при сумісному введенні обох препаратів.

Відомо, що замісна гормональна терапія при ендокринних захворюваннях, у тому числі і патології ЩЗ, не забезпечує повного відновлення пригнічених функцій (імуно-

Таблиця 2. Показники перекисного окиснення ліпідів у тканинах печінки та селезінки щурів через 3 міс після тиреоїдектомії та перорального введення тироксину і 4 курсів підшкірних ін'єкцій тималіну, (M±m; n = 6)

Умова дослідю, група тварин	Тіобарбітурат-активні продукти, нмоль/мг білка	Каталаза, ммоль/г білка	Супероксид-дисмутаза, ум.од./мг білка
Печінка			
Інтактні тварини (I група)	168,27±4,36	50,12±0,38	10,49±0,15
Тварини, яким здійснили тиреоїдектомію			
введення фізіологічного розчину (II група)	174,62±10,47	50,79±0,79	10,29±0,18
введення тироксину (III група)	185,99±5,70*	53,82±0,07*,**	10,53±0,53
введення тималіну (IV група)	130,54±4,44*,**	56,28±0,21*,**	10,43±0,09
введення тироксину і тималіну (V група)	169,93±11,28	55,86±0,26*,**	9,83±0,10*,**
Селезінка			
Інтактні тварини (I група)	314,44±26,38	8,75±1,17	5,64±0,88
Тварини, яким здійснили тиреоїдектомію			
введення фізіологічного розчину (II група)	319,02±8,00	37,76±2,09*	7,55±0,13*
введення тироксину (III група)	412,71±4,15*,**	24,35±1,24*,**	6,08±0,09**
введення тималіну (IV група)	331,36±30,97	22,10±2,63*,**	7,69±0,47*
введення тироксину і тималіну (V група)	327,26±16,84	14,51±1,54*,**	7,76±1,77*

логічних, ендокринних) організму. Тому в хворому організмі продовжує розвиватися цілий ланцюг патологічних змін, які можна виявити на різних рівнях біологічної організації: від біохімічних процесів у клітинах і тканинах органів до деструктивної зміни внутрішніх органів. Процеси ПОЛ відіграють в організмі людини і тварин подвійну роль: з одного боку, вони є нормальним фізіологічним процесом, необхідним для клітинного метаболізму, а з іншого – є універсальним механізмом пошкодження біомембран при різноманітних патологічних станах. Окиснювально-відновний гомеостаз тканин, прооксидазна і антиоксидазна рівновага є наслідком взаємодії багатьох речовин, іонів, радикалів, процесів, які при розвитку патологічних станів можуть порушуватися. Нормалізація процесів ПОЛ найбільш ефективно досягається при поєднаному застосуванні тироксину (як у замісній, так і в супресивній дозі) і препаратів тимічного походження, доводить, що їхнє сумісне застосування найбільш ефек-

тивно гальмує розвиток патологічних змін в організмі після видалення ЩЗ і може бути методом вибору при лікуванні хворих з патологіями цієї залози після тиреоїдектомії.

Yu.A. Grinevich, G.D. Bendyug, Yu.M. Bilokon, O.M. Trembach

LIPID PEROXIDATION AND ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THYROIDECTOMIZED RATS

The effect of thymalin on peroxidation of lipids in thyroidectomized rats that received thyroxin at a dose 2 mg/kg was examined. It was found that 3 months after operation a decrease in body weight (over 2 times), weight of spleen and amount of cells in it took place. An increase of TB-activated products in livers and spleens of thyroidectomized rats 3 month later was not essential. Indices of enzyme activity of antioxidant system in liver were within normal ranges while indices of activity of catalase and superoxidodismuthase in spleen increased by 4,3 and 1,3 times, respectively. Simultaneous administration of thyroxin and thymalin promotes more effective normalization of POL peroxidation, inhibits development of pathologic changes in organism after removal of thyroid gland.

Institut of Oncology AMS of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голоткин В.Г. и др. Перекисное окисление липидов и стресс. – СПб: Наука, 1992. – 152 с.
2. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка. – 1999. – 256 с.
3. Білокінь Ю.М., Бендюг Г.Д., Раєцька Я.Б., Гріневич Ю.Я. Вплив тимостимуліну і тироксину на перекисне окислення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів за експериментального гіпотиреозу у тварин // Укр.біохім.журн. – 2002. – **74**, №6. – С. 108–113.
4. Бобро Л.И., Гріневич Ю.А., Бендюг Г.Д. Изменения органов иммуногенеза после тиреоидэктомии и гормональной коррекции в эксперименте // Арх. патологии. – 2002. – **64**, №5. – С. 45–50.
5. Гріневич Ю.Я., Бендюг Г.Д., Югрінова Л.Г., Селезньова Т.М. Ендокринна функція тимуса при експериментальному гіпотиреозі // Фізіол.журн. – 2002. – **48**, №3. – С. 34–38.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 463 с.
8. Чевари М., Чаба И., Сеней И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – №11. – С. 678–684.
9. Lowry O.H., Rosenbrough N. J., Farr A. I., Randall R. J. Protein measurement with the prolin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, №1. – P. 265–275.

Ин-т онкології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 31.03.2004