

Н.М.Воронич-Семченко

Біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпотиреозом в умовах корекції препаратом йодид-100

В експериментах на крысах изучены биохимические показатели сыворотки крови (содержание трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона аденогипофиза, холестерина, триглицеридов, окиси азота) и уровень экскреции йода с мочой при гипотиреозе, а также в условиях коррекции йододефицита йодидом калия (препарат йодид-100). Установлено, что гипотиреоз оказывает отрицательное влияние на показатели липидного обмена, сопровождается снижением содержания окиси азота в сыворотке крови, что может дестабилизировать строение и функции клеток различных тканей организма. После применения йодида-100 стабилизируется гормональный и липидный статус, повышается содержание окиси азота в сыворотке крови.

ВСТУП

Йод – необхідний елемент для нормального росту та розвитку тварин і людини. Особливе біологічне його значення в тому, що він є компонентом молекул гормонів щитоподібної залози: трийодтироніну (T_3) та тироксину (T_4). Тиреоїдні гормони контролюють енергетичний обмін, фізичний та психічний розвиток, диференціювання та дозрівання тканин [7, 13]. Йодовмісні гормони щитоподібної залози взаємодіють з іншими залозами внутрішньоподібної залози зумовлена їх впливом на морфологію та функції тканин і органів усіх фізіологічних систем організму [7]. Цей вплив здійснюється на клітинному рівні за допомогою зміни активності більшості ферментних систем. Під впливом тиреоїдних гормонів змінюється метаболізм клітини внаслідок зміни, в першу чергу, мембранних процесів [13]. Такий ефект спричинений впливом на мембранний транспорт амінокислот, на активність транслокази аденінових нуклеотидів. Довготривала дія гормонів на

мембрану активує Na^+ , K^+ -АТФазу, а отже, і системи мембранного транспорту. При цьому безпосередньо зростає активність ферментів цитозолу (зокрема, ферментів ліпогенезу) і мітохондрій, що підвищує активність клітин до дії катехоламінів [13, 16].

Протягом останніх років досягнуто значних успіхів у розумінні ролі йоду для здоров'я організму, оцінено наслідки дефіциту цього елемента у формуванні різноманітної патології органів і систем організму. Проте актуальним і надалі залишається всебічне дослідження впливу дефіциту йоду та його корекція [1, 3]. Існує думка, що гіпотиреоз сприяє гіперліпідемії [3]. Тому ми прагнули з'ясувати характер змін з боку ліпідного обміну як одну з ланок впливу на структури головного мозку, за умов дефіциту йоду в експерименті та ефективність корекції такого стану препаратами йоду.

За сучасними даними важливу роль у регуляції серцево-судинної, нервової та ендокринної систем відіграє і оксид азоту

© Н.М.Воронич-Семченко

(NO). NO або ендотеліальний фактор розслаблення являє собою біологічно активну речовину, яка синтезується ендотелієм судин. Його дефіцит або надлишок може також сприяти розвитку патологічних змін і захворювань на клітинному рівні [8, 10, 11, 17, 19].

Мета нашого дослідження – вивчення змін деяких біохімічних показників сироватки крові та сечі щурів з гіпотиреозом та на тлі корекції йодидом калію (препарат йодид-100).

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 30 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 150–230 г, яких утримували на базовій йододефіцитній дієті [18]. Після декапітації тварин збирали кров, яка витікала з судин тулуба.

Біохімічні зміни сироватки крові характеризували за концентрацією гормонів і показниками ліпідного обміну, вмістом оксиду азоту [10]. Гормональний статус оцінювали за допомогою визначення тиреотропного гормону (ТТГ) аденогіпофіза, T_3 , T_4 , із врахуванням співвідношення T_3/T_4 . Вміст гормонів визначали імуноферментним методом, використовуючи набори фірми “Хема-Медика” (Росія) [4]. Слід зазначити, що при визначенні ТТГ аденогіпофіза використовували принцип двосайтового імуноферментного аналізу. Стан ліпідного обміну характеризували за вмістом холестерину та тригліцеридів [4].

Концентрацію йоду визначали в разових порціях сечі за реакцією Sandell-Kolhoff [4]. Сечу забирали за допомогою обмінних кліток.

Біохімічні показники досліджували в умовах еспериментального гіпотиреозу та після корекції йододефіциту йодидом калію.

Експериментальний гіпотиреоз (1-ша дослідна група, 15 тварин) викликали додаванням до корму мерказолілу (10 мг/100 г) протягом 30 діб [6]. Таку модель гіпотиреозу було обрано через особливості фармакодинаміки та фармакокінетики мер-

казолілу. Механізм його дії полягає в прискоренні елімінації із щитоподібної залози йодидів і пригніченні активності ферментних систем, які окиснюють йодиди до йоду. В результаті такої дії спостерігається гальмування синтезу тиреоглобуліну та перетворення дийодтирозину в тироксин. Додаючи до базової йододефіцитної дієти мерказоліл, значною мірою попереджували доступ до щитоподібної залози йоду та його сполуки, що можуть надходити в організм тварин навіть за вказаних умов.

Корекцію гіпотиреозу проводили препаратом йодид-100 виробництва “Nuscomed Merck KGaA” (Німеччина), 100 мг якого містить 100 мкг йодиду калію [9]. По 50 мкг йодиду калію додавали до корму щурів на тлі введення мерказолілу (10 мг/100 г) протягом 30 діб (2-га дослідна група, 15 тварин).

Для порівняння аналогічні показники вивчали у 10 інтактних тварин, яких утримували в умовах стандартного харчового раціону, звичайного світлового і температурного режиму віварію [2].

Отримані результати проаналізовані загальноприйнятими статистичними методами з використанням сучасних комп’ютерних програм і критерію t Стьюдента, коефіцієнта кореляції r. За вірогідні відмінності приймали значення $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За нашими результатами у сироватці крові щурів 1-ї дослідної групи (експериментальний гіпотиреоз) виявлено вірогідне зниження в 4,0 рази а вмісту T_3 та в 3,5 рази T_4 ($P < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками у інтактних тварин (табл.1). При цьому співвідношення T_3/T_4 знижувалося до $0,056 \pm 0,003$ щодо $0,101 \pm 0,002$ у контролі. За таких умов вміст ТТГ аденогіпофіза у сироватці крові щурів цієї групи збільшувався майже у 2,5 рази ($P < 0,05$), що може свідчити про реакцію гіпоталамо-гіпофізарної системи на суттєве зниження вмісту тиреоїдних гормонів у крові щурів.

Таблиця 1. Вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові та рівень екскреції йоду з сечею у щурів з гіпотиреозом та на тлі корекції (M±m)

Дослідні групи	Трийодтиронін (T ₃), мкмоль/мл	Тироксин (T ₄), мкмоль/мл	T ₃ /T ₄	Тиреотропний гормон, мкМО/мл	Йод, мкг/л
Інтактні тварини (контроль, n=10)	2,22±0,22	19,54±0,24	0,101±0,002	16,07±2,20	100,26±0,06
Тварини, яким вводили мерказоліл (n = 15)	0,55±0,17**	5,73±1,17**	0,056±0,002**	33,66±7,37**	1,50±0,15**
мерказоліл і йодид-100 (n=15)	5,33±0,83*	67,14±13,20*	0,094±0,003	5,15±0,15*	52,58±7,31*

Примітка: Тут і в табл.2 * P<0,05 порівняно з тваринами, яким вводили мерказоліл, ** P<0,05 порівняно з контролем.

Слід зазначити, що концентрація ТТГ коливалася в широких межах (від 26,30 до 41,08 мкМО/мл), що можна пояснити особливостями індивідуальної реакції організму тварин на недостатній вміст T₃ та T₄ у сироватці крові.

Проведений аналіз показників ліпідного обміну виявив значне збільшення вмісту холестерину в сироватці крові щурів з експериментальним йододефіцитом порівняно з контрольними значеннями (2,08±0,31 щодо 1,46 ммоль/л ± 0,12 ммоль/л, P < 0,05). Спостерігалася тенденція до підвищення вмісту тригліцеридів у щурів з гіпотиреозом порівняно з інтактними тваринами (табл.2). Зміни в ліпідному спектрі можна пояснити тим, що при гіпотиреозі знижується швидкість синтезу й особливо розпаду ліпідів, внаслідок зниженої активності ліпопротеїдліпаз, погіршується транспорт і виведення атерогенних ліпідів із організму з жовчю. За таких умов зафіксовано зниження вмісту оксиду азоту на 34,8 % (P < 0,05) порівняно з контролем (див. табл.2), що може бути небезпечним для клітин і тканин у цілому [10, 11].

У сечі тварин 1-ї дослідної групи виявлено різке зниження вмісту йоду щодо значень у інтактних тварин (див. табл.1). Такі результати підтверджують виражений дефіцит йоду в організмі тварин.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення гормонального статусу та ліпідного обміну, вмісту оксиду азоту після корекції гіпотиреозу йодидом калію впродовж 30 діб. Слід відмітити, що у сироватці крові тварин 2-ї групи (корекція препаратом йодид-100) виявлено різке збільшення вмісту тиреоїдних гормонів, зокрема T₃ – у 9,7 раза (P<0,05), T₄ – 11,7 раза (P<0,05) порівняно з аналогічними показниками у тварин з гіпотиреозом (див. табл.1). На ефективну корекцію йододефіциту вказувало відновлення співвідношення T₃/T₄ до вихідного рівня (0,094±0,003 щодо 0,101±0,002 у інтактних тварин).

У цій самій групі тварин з боку ліпідного обміну спостерігалася зниження концентрації тригліцеридів (на 30,3 %, P<0,05) порівняно з тваринами 1-ї дослідної групи. Вміст холестерину вірогідно

Таблиця 2. Вміст показників ліпідного обміну та оксиду азоту в сироватці крові у щурів з гіпотиреозом та на тлі корекції (M±m)

Дослідні групи	Холестерин, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	Оксид азоту, мкмоль/л
Інтактні тварини (контроль, n=10)	1,46±0,12	0,26±0,06	2,26±0,03
Тварини, яким вводили мерказоліл (n=15)	2,08±0,31**	0,33±0,04	1,94±0,06**
мерказоліл і йодид-100 (n=15)	1,98±0,13	0,23±0,08*	2,23±0,07

не відрізнявся від аналогічного показника у тварин з гіпотиреозом. Вміст оксиду азоту збільшився на 15,2 % порівняно з таким у тварин 1-ї дослідної групи і вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника тварин контрольної групи (див. табл.2).

У сечі виявлено 52,58 мкг/л \pm 7,31 мкг/л йоду щодо 1,5 мкг/л \pm 0,015 мкг/л у тварин з гіпотиреозом (див. табл.1). Отримані результати підтверджують позитивний ефект від корекції дефіциту йоду в організмі.

Таким чином, після введення мерказолілу у щурів різко знизився вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові та співвідношення T_3/T_4 . Істотне зниження екскреції йоду з сечею за даних експериментальних умов сигналізує про виражений йододефіцит в організмі дослідних тварин. Отримані результати вказують на негативний вплив гіпотиреозу на показники ліпідного обміну та зниження вмісту оксиду азоту у сироватці крові, що може дестабілізувати будову та функції різноманітних клітин організму і, в першу чергу, здійснювати свій негативний вплив на нервову тканину, зокрема ЦНС.

Ефективним для корекції такого стану є застосування йодиду-100, на тлі якого відновлюється вміст тиреоїдних гормонів, співвідношення T_3/T_4 , збільшується рівень екскреції йоду з сечею, що вказує на усунення йододефіциту у тварин. Під впливом корекції гіпотиреозу йодидом калію стабілізується ліпідний обмін, відновлюється вміст оксиду азоту в сироватці крові.

N. Voronich-Semchenko

BLOOD SERUM INDEXES IN RATS WITH HYPOTHYROIDISM BEFORE AND AFTER CORRECTION BY "IODIDE-100" DRUG

In experiments performed on rats with hypothyroidism, the blood serum indexes (the level of triiodothyronine, thyroxine, thyrotrophic hormone of adenohypophysis, the level of cholesterol, triglycerides, nitric oxide) and the level of iodine excretion with urine before and after correction of iodine deficiency by "Iodide-100"

drug has been studied. It has been revealed that hypothyroidism has negative influence on lipid metabolism indexes and is accompanied by decrease in nitric oxide level in blood serum. This could lead to destabilization of structure and functions of cells of different tissues of the organism. Administration of the drug "Iodide-100", leads to stabilization of hormonal and lipid states and nitric oxide level in blood serum increases.

*Ivano-Frankivsk Medical University,
Ministry of Public Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы.- М.: Адамант, 2002.- 168 с.
2. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте.- К.: Вища школа, 1983.- 383 с.
3. Кравченко В.І., Турчин В.І., Ткачук Л.А. Дослідження йодного дефіциту в Україні на початку виконання державної програми йодозалежних захворювань // Буковин. мед. вісник.- 2004.- **8**, №3-4.- С.103-106.
4. Методы изучения йододефицитных заболеваний и мониторинг их устранения. Руководство для менеджеров программ// Второе издание.- М, 2003.- 430с.
5. Мещин І.Ф., Пішак В.П. Обмін та механізми молекулярної регуляції йодотиронінів // Буковин. мед. вісник.- 2004.- **8**, №3-4.- С.106-114.
6. Панасюк М.Т., Макеєва Е.О., Тимочко М.Ф. Зміни біохімічних показників крові у хворих на гіпо- та гіпертиреоз//Клін. фізіологія і біохімія.- 1998.- №4.- С.61-65.
7. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання. Навчальний посібник.- Чернівці: БДМА, 2001.- 100 с.
8. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Коцюрuba А.В., Буханевіч О.М. Порушення ендотелій залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії// Фізіол. журн.- 2000.- **46**, №3.- С.3-13.
9. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Одинцов С.В. Функциональное состояние щитовидной железы у крыс, получавших повышенное количество йода с питьевой водой// Проблемы эндокринологии.- 1997.- **40**, №6.- С.50-53.
10. Скляр О. Я., Федорович І. П., Коробов В. М., Фартушок Н. В., Федевич Ю. М., Колінковський О. М. Зміни концентрації NO₂ в біологічних рідинах при захворюванні на рак шлунка//Мед. хімія. – 2004. – т. 6. – N 3. – С. 55-57.
11. Стокле Ж.К., Мюллер Б., Андрианцитохайна Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов// Биохимия.- 1998.- **3**, №7.- С.976-983.
12. Сухинина С.Ю., Бондарев Г.И., Позняковский В.М.

- Йод и его значение в питании человека (Обзор)// Вопросы питания.- 1995.- №3.- С. 12-15.
13. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ.- М., 1989.
14. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система (Обзор литературы)// Рос. мед. вести.- 2000.- №1.- С. 18-25.
15. Шідловський В.О., Дейкало І.М., Шідловський О.В. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика – Тернопіль: „Укрмедкнига”, 2006.- 84 с.
16. DeLong G.R., Robbins J., Condliffe P.O. Iodine and the brain: Plenum, New York, 1989.- 287 p.
17. Feron O., Saldana F., Michel T. The endothelial nitric-oxide synthase-caveolin regulatory cycle// J. Biol. Chem.- 1998.- **273**, №6.- P.3125-3128.
18. Martinez-Galan J.R., Pedraza P., Santacana M. Early effect of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetuset// J. Clin. Invest.- 1997.- **99**.- P.2701-2709.
19. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology// Pharmacol Rev.- 1991.- **43**, №2.- P.109-142.

Івано-Франків. мед. ун-т МОЗ України

Матеріал надійшов до редакції 05.02.2007