

О. І. Тучак, Н.М. Воронич-Семченко

Зміни вільнорадикального окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи, вмісту оксиду азоту при йододефіцитному гіпотиреозі

В експериментах на крысах изучены показатели системы свободнорадикального окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты, содержания окиси азота при йододефицитном гипотиреозе. Установлено, что при гипотиреозе усиливаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови при угнетении процессов антиоксидантной защиты, снижения содержания окиси азота.

ВСТУП

У клітинах живих організмів постійно проходять окисно-відновні реакції, необхідні для регулювання їх життєдіяльності. Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є фізіологічним механізмом адаптаційної модуляції мембранних структур і регуляції метаболічних реакцій організму. У нормі вільнорадикальні реакції проходять на більш низькому рівні. Основну роль у захисті клітин від утворених вільних радикалів відіграє багаторівнева антиокиснювальна система (АОС), яка являє собою сукупність неферментативних і ферментативних факторів, що діють через фізіологічні та біохімічні механізми. Між процесами ПОЛ і активністю АОС існує рівновага, яка може порушуватися при гіперпродукції вільних радикалів за умов функціональної інертності або зниженої активності АОС, зменшенні вмісту окремих її ферментів: церулоплазміну, каталази, супероксиддисмутази, зниженні насиченості трансферину залізом. Продукти ліпопероксидації є досить токсичними, надмірна їх кількість призводить до порушення функцій мембран клітин і тканин в цілому. Тому порушення рівноваги між процесами ПОЛ і активністю

АОС часто виступає як одна з головних ланок патогенезу багатьох захворювань [3, 11, 13].

Важливу роль у регуляції фізіологічних систем організму на клітинному рівні відіграє і оксид азоту (NO). Оксид азоту, 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 [12, 14].

Нині спостерігається значне збільшення захворювань щитоподібної залози, в структурі яких гіпотиреоз займає провідне місце. Це пов'язано насамперед з погіршенням екологічної ситуації та наявністю великої кількості ендемічних зон із зниженим вмістом йоду [4, 9, 14]. Наслідком недостатнього надходження йоду в організм є зниження синтезу йодованих гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення багатьох фізіологічних функцій [2, 4, 7]. Дослідження останніх років переконливо свідчать, що однією з ключових ланок дії різних патологічних чинників є порушення рівноваги між системою вільнорадикального окиснення та антиоксидантним захистом організму [5, 8, 11]. Врів-

© О. І. Тучак, Н.М. Воронич-Семченко

ховуючи дані про специфічні функції тироксину як природного антиоксиданта, можна припустити, що ступінь порушення фізіологічних процесів при гіпотиреозі буде значною мірою залежати від активності реакцій ПОЛ і резерву антиоксидантного захисту.

Метою нашого дослідження було вивчення стану вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, вмісту оксиду азоту за умов експериментального гіпотиреозу.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 15 статевозрілих щурах-самцях, масою 150–280 г, яких утримували на базовій йододефіцитній дієті [15]. Гіпотиреоз викликали додаванням до корму мерказолілу (10 мг/100 г) протягом 30 діб [12], чим попереджували доступ до щитоподібної залози йоду та його сполук, що можуть надходити в організм тварин навіть за вказаних умов. Контрольну групу склали 10 інтактних тварин. Після декапітації тварин збирали кров, яка витікала з судин тулуба.

Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за вмістом тиреоїдних гормонів у сироватці крові: трийодтироніну (T_3), тироксину (T_4), співвідношення T_3/T_4 , тиреотропного гормону (ТТГ) аденогіпофіза [6]. Стан ПОЛ аналізували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) при E_{233} [3], малонового діальдегіду (МДА) [13]. Систему антиоксидантного захисту вивчали за загальною антиоксидантною активністю сироватки крові (ЗАОС) [10], вмістом церулоплазміну (E_{540}), насиченістю трансферину залізом (E_{440}) та активністю каталази [1]. Визначали також вміст оксиду азоту в сироватці крові [6].

Концентрацію йоду в сечі визначали в її разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolhoff за методом Dunn та співавт. [6]. Сечу забирали за допомогою обмінних кліток.

Отримані результати проаналізовані загальноприйнятими статистичними мето-

дами 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

Після введення мерказолілу виявлено зниження вмісту йодованих гормонів у сироватці крові дослідних тварин порівняно з контролем (табл. 1). Так, вміст T_3 зменшився на 75,23 % ($P < 0,05$), T_4 – на 70,68 % ($P < 0,05$) на тлі порушеного співвідношення T_3/T_4 . Вміст ТТГ збільшився в 2,09 рази ($P < 0,05$). У сечі тварин дослідної групи виявлено різке зниження вмісту йоду (див. табл. 1). Такі результати підтверджують виражений дефіцит йоду в організмі дослідних тварин.

Аналіз показників ліпопероксидації показав різке збільшення вмісту ДК і МДА в сироватці крові тварин з гіпотиреозом порівняно з інтактними тваринами (табл. 2). За даних експериментальних умов вміст ДК підвищився на 27,92 % ($P < 0,05$). Вміст МДА перевищив контрольні результати в 1,81 рази ($P < 0,05$), що вказує на значне посилення процесів ліпопероксидації.

За умов моделювання гіпотиреозу змінювалися показники АОС (див. табл. 2). Виявлено зниження практично всіх показників антиоксидантної системи (ЗАОС, насиченості трансферину залізом, активності каталази). ЗАОС зменшилася на 76,29 % ($P < 0,05$) в порівнянні з інтактними тваринами. Активність каталази в сироватці крові знизилася на 56,29 % ($P < 0,05$) відносно контрольних результатів, що може вказувати на значну залежність активності цих показників від рівня йодовмісних гормонів щитоподібної залози. Насиченість трансферину залізом зменшилася на 26,31 % ($P < 0,05$) щодо контролю, що також може свідчити про виражений вплив тиреоїдних гормонів на антиокиснювальні властивості даного фер-

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

Група тварин	Трийодтиро- нін (T ₃), ммоль/л	Тироксин (T ₄), ммоль/л	T ₃ /T ₄	Тиреотропний гормон (ТТГ), мкМО/мл	Оксид азоту, мкмоль/л	Йод, мкг/л
Інтактні тварини (контроль, n = 10)	2,22±0,22	19,54±0,24	0,101±0,002	16,07±2,20	2,26±0,03	100,26±0,06
Тваринам, яким вводили мерказоліл (дослідна група, n=15)	0,55 ±0,17*	5,73±1,17*	0,056±0,002*	33,66±7,37*	1,94±0,06*	1,50±0,15*

Примітка. Тут і в табл. № 2 * P < 0,05 порівняно з інтактними тваринами

менту. На тлі різкого зниження вищевказаних показників, тільки активність церулоплазміну перевищувала вихідні значення на 27,95 % (P<0,05). За таких умов зафіксовано зниження вмісту оксиду азоту на 14,16 % (P<0,05) порівняно з контролем (див. табл. 1), що може бути небезпечним для клітин та тканин в цілому.

Таким чином, після введення мерказолілу, який гальмує йодування тиреоглобуліну та перетворення дийодтирозину в тироксин, концентрація йодовмісних гормонів у сироватці крові помітно знизилася. Паралельно збільшився вміст ТТГ аденогіпофіза, що вказує на реакцію центральних механізмів регуляції на зниження вмісту ефektorних гормонів у крові. За даних умов різко підвищилися показники ліпопероксидації. Можна припустити, що така виражена активація вільнорадикальних процесів спричинена зниженням вмісту тироксину та T₃ в сироватці крові. Поряд із такими змінами відмічено виражене пригнічення

антиоксидантної системи, зниження вмісту оксиду азоту. Більшість показників значною мірою знизилась у порівнянні з нормою, що може вказувати на пряму залежність активності антиоксидантного захисту від вмісту тиреоїдних гормонів. Підвищення вмісту церулоплазміну можна інтерпретувати найбільшою реактивністю системи церулоплазміну на негативний вплив мерказолілу, оскільки доведено, що цей фермент є найбільш активним антиоксидантом сироватки крові як у нормі, так і при патології [1].

Отже, за умов експериментального йододефіцитного гіпотиреозу різко посилюються вільнорадикальні реакції на тлі вибіркової активації антиокиснювальних ферментів і переважного пригнічення процесів антиоксидантного захисту, зниження вмісту оксиду азоту. Результати наших досліджень дають можливість дослідити шляхи корекції йододефіцитного гіпотиреозу з урахуванням порушення рівноваги між ПОЛ і АОС.

Таблиця 2. Зміни показників перекисного окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи у сироватці крові щурів з йододефіцитним гіпотиреозом (M ± m)

Група тварин	Дієнові кон'югати, ум.од./мл	Малоновий діальдегід, мкмоль/мл	Каталаза, відн.од.	Трансферин, ум. од.	Загальна анти- оксидантна активність, %	Церулоплазмін, ум.од.
Інтактні тварини (контроль, n = 10)	1,54±0,05	3,67 ±0,11	12,24 ±0,53	0,19 ±0,006	92,34±0,06	28,83 ±1,23
Тварини, яким вводили мерказоліл (дослідна група, n=15)	1,97±0,06*	6,67 ±0,41*	5,35± 0,47*	0,14± 0,008*	16,0± 0,05*	36,8±1,42*

O.Tuchak, N. Voronich-Semchenko**THE CHANGES IN LIPID PEROXIDATION PROCESSES, ANTIOXIDANT SYSTEM, NITROGEN OXIDE LEVEL DURING IODINE DEFFICIENCY**

The state of lipid peroxidation system, antioxidant defense enzyme activity, nitric oxide level during iodine defficiency hypothyrosis have been studied in the experiments on the laboratory rats. It has been established that in hypothyrosis the intensity of free-radical reactions rise greatly, nitric oxide level in blood serum decreases, antioxidant defense processes are depressed.

Ivano-Frankivsk Medical University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів в клінічних лабораторіях. – К.: Здоров'я. – 1968. – 53 с.
2. Герасимов Г.А. Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт. – М., 1999. – 158 с.
3. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрические определение диеновых конъюгатов // Вопр. мед. химии. – 1984. – №1. – С.125–127.
4. Кравченко В.І., Турчин В.І., Ткачук Л.А. Дослідження йодного дефіциту в Україні на початку виконання державної програми йодозалежних захворювань // Буковин. мед. вісн. – 2004. – 8, №3–4. – С.103–106.
5. Лукавецький О.В. Процеси вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на аутоімунний тиреоїдит / Клін. фізіологія та біохімія. – 1988. – №4. – С.53–60.
6. Методы изучения йододефицитных заболеваний и мониторинг их устранения: Руководство для менеджеров программ. – М., 2003. – 430 с.
7. Мецишин І.Ф., Пішак В.П. Обмін та механізми молекулярної регуляції йодотиронинів // Буковин. мед. вісн. – 2004. – 8, №3–4. – С.106–114.
8. Панасюк М.Т., Макєєва Е.О., Тимочко М.Ф. та ін. Зміни біохімічних показників крові хворих на гіпо- та гіпертиреоз / Клін. фізіологія та біохімія. – 1988. – №3. – 61–65.
9. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання. – Чернівці: БДМА, 2001. – 100 с.
10. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. – 1990. – №4. – С.91–92.
11. Ром-Богуславская Е.С., Сомова Е. В., Гринченко Т.С. Перекисное окисление липидов у больных дифузным токсическим зобом и гипотиреозом // Лікар. справа. – 1998. – №1. – С.88–91.
12. Склярів О.Я., Федорович І.П., Коробов В.М. та ін. Зміни концентрації NO І в біологічних рідинах при захворюванні на рак шлунка // Мед. хімія. – 2004. – 6, № 3. – С. 55–57.
13. Тимирбулатов Т. А., Селезньов С. А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1988. – № 4. – С. 209–211.
14. Шідловський В.О., Дейкало І.М., Шідловський О.В. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 84 с.
15. 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.

Івано-Франківськ. мед ун-т

Матеріал надійшов до редакції 05.02.2007