

ЛАТЕНТНИЙ ГІПОТИРЕОЗ: ЕФЕКТИ НЕГЕНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (експериментальне дослідження)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

Дана робота є фрагментом НДР «Дослідження критеріїв оцінки стану функціонально-метаболических систем організму з метою виявлення їх адаптаційно-компенсаторних можливостей при зміні ендоекологічних умов середовища», № державної реєстрації 0106U012661; та «Дослідження функціонально-метаболических резервів стрес-лімітуючих систем організму за екстремальних умов з метою виявлення ефективних засобів корекції», № державної реєстрації 0111U000121.

Вступ. Тиреоїдні гормони, що володіють низкою специфічних регуляторних ефектів, опосередкованих шляхом впливу на активність та концентрацію ферментів, метаболізм субстратів, вітамінів, інтенсивність основного обміну асоціюють зі своєрідними тканинними факторами росту.

Тканиноспецифічна експресія регульованих тиреоїдними гормонами (ТГ) генів є предметом тривалого обговорення впродовж останніх десятиріч, у зв'язку з чим нагромаджено чимало відомостей у експериментальній та клінічній ендокринології [3,7].

Дослідження негеномних сайтів взаємодії ТГ з клітинами-ефекторами надало нового бачення у сфері фізіології та патології щитоподібної залози (ЩЗ). Відтак, це уможливить більш глибоке розуміння поліваріантної системи контролю з боку гормонів ЩЗ на усіх етапах фізіолого-біохімічної організації ефекторних функціональних систем.

Відомо, що зміни фізіологічних параметрів серцево-судинної системи (ССС) є ранніми критеріями порушення функції ЩЗ. Чутливою сигнальною мішенню є тканина міокарду, зміни функціональних та ультраструктурних властивостей якого виникають як прояв дисрегуляції у тиреоїдній осі [4,5]. Дисгормональний фон, що виникає при субклінічному гіпотиреозі, впливаючи на гомеостатичні механізми у міокарді та інтактних ендотеліоцитах, є передумовою для розвитку кардіо-васкулярних порушень. Метаболічними складовими у цьому багатокомпонентному процесі є система монооксиду азоту, система обміну холестерину, а також активні форми кисню та органічні пероксиди.

Метою даного дослідження було порівняльне узагальнення холестеринного профілю, вивчення окремих параметрів вільнорадикальних перетворень, які є детермінантами оксидативного стресу, та

зміни концентрації одного з стабільних метаболітів системи монооксиду азоту – нітрит-іону у крові та тканині міокарду. Остання – презентує одну з ланок сигнальних модуляторів негеномних ефектів, що реалізуються при взаємодії ТГ з рецепторами плазматичної мембрани, цитоплазми, або ж мітохондріальними рецепторами.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Модель гіпотиреозу відтворювали шляхом 3-х тижневого введення тиреостатичного препарату – мерказолілу і контролювали за концентрацією тиреоїдних гормонів у крові. Використовували комплекс методик для визначення параметрів системи холестеринного забезпечення (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів різної щільності, тригліцериди), досліджували показники вільнорадикального гомеостазу (система ліпідної пероксидації – вміст дієнових кон'югатів (ДК) за допомогою методу Плацера в модифікації Гаврилова В. Б., Мішкорудної М. І., 1983, та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) за допомогою методу Тімірбулатова Р. А., Селезньова Є. І. у модифікації Тимочка М. Ф., Мартинюк В. Б., Ковальчук С. М., 1991, стан системи антиоксидантної протекції за активністю основних ензимів антирадикальної та антипероксидної дії – супероксиддисмутази (СОД) (Костюк В. А. та ін., 1990), каталази (КАТ) (Корольок М. А. та ін., 1988), глутатіонпероксидази (ГПО) (Моин В. М., 1986), оцінювали загальну антиокисну активність (ІАОА) (Мартинюк В. Б. і співавт., 1991), вміст одного з метаболітів циклу оксиду азоту у крові (нітрит-іону) за методом Green L. C. et al. (1982), в гомогенатах та мітохондріях міокарда.

Результати досліджень та їх обговорення. Оксидативний стрес є домінуючим медіатором низки захворювань, зокрема гіпертонії, атеросклерозу, дисліпідемії та ін. Надлишкове утворення реактивних форм кисню або ж зниження антиоксидантного резерву універсально формують прооксидантний

дисбаланс у судинній системі. Реактивні кисневі радикали модулюють системи внутрішньоклітинної сигнальної передачі і шляхів транскрипції. Вільні радикали нейтралізують монооксид азоту та його позитивні ефекти на серцево-судинну систему, що і актуалізувало доцільність вивчення змін у системі оксиду азоту у взаємозв'язку з параметрами оксигензалежного метаболізму та показниками ліпідного обміну за умов зниження контролю з боку тиреоїдних гормонів.

Нами показано, що однією з патогенетично визначальних ланок відтвореної донозологічної форми гіпотиреозу є розвиток оксидативного стресу, що ініціює надмірну продукцію кисневих радикалів, активацію механізмів ліпопероксидації. Це є пусковим фактором ураження клітинних та субклітинних структур зі змінами їх анатомо-функціональної організації. Основні параметри прооксидантних реакцій трактувались нами у взаємозв'язку із системою антиоксидантного ферментативного профілю. Зокрема, відзначено достовірне зростання ТБК-активних метаболітів у крові, що перевищує параметри норми на 27 %, ДК – на 46 %. Доведено зниження активності СОД – на 31 %, ГПО – на 37 % щодо норми. Зафіксовано зменшення активності каталази як у сироватці, так і в цільній крові.

Паралельний контроль параметрів системи ПОЛ-АОА у тканині міокарда, засвідчив зростання вмісту ТБК-активних продуктів щодо контролю і це корелювало з пригніченням антиоксидантних протективних механізмів. Зокрема, вміст ТБК-АП у тканині міокарда зріс щодо контрольних показників на 26,4 %, ДК – на 87,2 %. За цих умов значення параметрів антиоксидантного захисту знижені щодо норми, відповідно, СОД – на 25,4 %, ГПО – на 30,2 %, ІАОА – на 10,3 %.

Вміст ТБК-активних продуктів у мітохондріях тканини серця при гіпотиреозі, як і в гомогенатах міокарда, перевищує контрольні величини. Ступінь вираженості цих змін у мітохондріях міокарда становить 27,7 %. Відповідно до цього виявлено зниження активності ферментів АОЗ: активність СОД у порівнянні з нормою є нижчою на 27,8 %, ГПО – на 45,3 % та каталази – на 24,6 % ($p < 0,05$), що свідчить про супресію системи антиоксидантного захисту.

У гомогенаті тканини міокарда, концентрація нітрит-іону вірогідно зростає на 26 % у порівнянні з контрольною групою тварин ($p < 0,05$), що свідчить про мобілізацію системи монооксиду азоту за даних умов. У мітохондріях тканини серця щурів з гіпотиреозом спостерігається виразна активація NO-системи, виявом якої є вірогідне підвищення концентрації стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-іону до $(1,020 \pm 0,046)$ нмоль/мг білка при контролі $(0,830 \pm 0,042)$ нмоль/мг білка, що є аналогічним стосовно зростання концентрації цього метаболіту у гомогенаті тканини серця [1].

У крові тварин із модельованим гіпотиреозом відзначено тенденцію до зниження на 12,3 % вмісту нітрит-іону стосовно контрольних величин. Це, ймовірно, може бути однією з причин порушення

вазодилатуючих ефектів при гіпотиреозі. Також, слід ще раз зацентувати, що згідно даних сучасної наукової літератури, адекватна продукція монооксиду азоту має антиатерогенний ефект, котрий полягає у пригніченні утворення комплексів окисненого холестерину з ліпопротеїнами низької щільності, попередженні вазоконстрикторних ефектів серотоніну, тромбосану та ін. При неадекватному контролі з боку тиреоїдних гормонів за станом ліпідного обміну формується атерогенний профіль дисліпідемії, що спричиняє до «ендокринної» дисфункції ендотелію [6,7]. Це згодом змінює баланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами, наслідком чого виникає переважання вазоспастичних ефектів та ін. Зниження активності NO-залежної компоненти вазодилатуючих ефектів ендотелію судин, а також надмірна продукція кисневих та ліпідних радикалів на фоні супресії ферментів антирадикальної та антипероксидної дії та, як наслідок, розвиток оксидативного стресу.

За відтвореної нами моделі ранньої гіпотиреодної дисфункції рівень холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) у тварин є в межах контрольних величин, а рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) достовірно зростав і його частка, відповідно, становила 22,2 % проти 14,6 % – у контролі (табл.).

Таблиця

Показники ліпідного обміну у крові щурів за умов гіпотиреозу ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=6)	Гіпотиреоз (n=6)
Заг. холестерин, ммоль/л	$1,855 \pm 0,156$	$1,480 \pm 0,144^*$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,140 \pm 0,156$	$1,080 \pm 0,084$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,228 \pm 0,031$	$0,216 \pm 0,040$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$0,270 \pm 0,019$	$0,330 \pm 0,028^*$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,350 \pm 0,090$	$1,030 \pm 0,041^*$
Коефіцієнт атерогенності	$0,370 \pm 0,024$	$0,530 \pm 0,035^*$

Примітка: * вірогідність ($p < 0,05$) стосовно контролю; * вірогідність ($p < 0,05$) стосовно гіпотиреозу.

Поза тим, відстежено зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), значення якого становили $1,08 \pm 0,04$ ммоль/л стосовно норми ($1,35 \pm 0,09$) ммоль/л ($p < 0,05$). Нами показані достовірно вищі значення коефіцієнту атерогенності відносно контрольної групи – відповідно $(0,530 \pm 0,035)$ проти $(0,370 \pm 0,024)$ ($p < 0,05$), що у відсотковому відношенні становить 143 % і у контексті наведеного фактажу є показником атерогенної дисліпідемії [2]. Отримані дані узгоджуються з науковою літературою, якою засвідчено, що при донормовій концентрації тиреоїдних гормонів у крові порушується синтез і деградація ліпідів, сповільнюються процеси окиснення холестерину, знижується ефективність транспорту, метаболізму та елімінації атерогенних ліпопротеїнів з жовччю внаслідок зниження активності ліпопротеїніпази.

Отримані результати свідчать про ініціацію за даних умов вільнорадикальних реакцій, з утворенням реактивних форм кисню, що спричиняють зсув балансу про- та антиоксидантних процесів. Свідченням активації оксигеназних реакцій є не лише вищі щодо контрольних величин значення проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, але і зниження активності основних ензимів антирадикальної дії (супероксиддисмутази) та антипероксидної дії, також загального індексу антиоксидантної активності, що свідчить про зниження антиоксидантного резерву. Гіперхолестеринемія, дисліпідемія – є параклінічними біохімічними маркерами гіпотиреозу, що є як причиною, так і наслідком ендотеліальної дисфункції.

Висновки. Аналізуючи викладений матеріал, вважаємо за можливе резюмувати, що за умов доклінічного гіпотиреозу реалізується низка патофізіологічних механізмів внаслідок неадекватної індукції та сумачії перелічених вище факторів, що є фоновим

станом для формування патологічної вазореактивності, запально-деструктивних, атеросклеротичних процесів та розвитку ендотеліальної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується комплекс досліджень, що доповнять і розширять уявлення про механізми ендотеліальної дисфункції при донозологічному гіпотиреозі. Мова йтиме про з'ясування ролі гіпоксичної ланки, що є універсальною у патогенезі низки захворювань та, зокрема, за умов гіпотиреозу. Узагальнення патофізіологічних механізмів ендотеліальної дисфункції за відтвореної моделі дає можливість оцінити і прогнозувати якість реалізації адаптивних реакцій організму. Подальші наукові розробки стосуватимуться, загалом, можливості урахування індивідуальної резистентності організму за умов модельованого тиреоїдного дисгомеостазу з метою проведення патогенетично обґрунтованої корекції неспецифічними адаптогенними чинниками.

Література

1. Чупашко О. І. Метаболічні параметри крові та тканини серця за умов експериментального Гжегоцький гіпотиреозу / О. І. Чупашко, М. Р., О. Г. Мисаковець, О. І. Терлецька // Матеріали міжнародної конференції, присвяченої пам'яті проф. Шостаковської Ірини Василівни. – Львів, 2002. – С. 88.
2. Чупашко О. І. Зміни параметрів системи обміну холестерину та NO-залежних реакцій за умов субклінічного гіпотиреозу на фоні корекції інтервальним гіпоксичним тренуванням (ІГТ) // О. І. Чупашко // Мат-ли Всеукраїнської наук. -практ. конф. «Довкілля і здоров'я». Тези допов. – Тернопіль, 26-27 квітня 2007 р. – С. 80.
3. Athia Y. Mitochondrial and energetic cardiac phenotype in hypothyroid rat. Relevance to heart failure / Y. Athia, A. Garnier, D. Fortin // European Journal of Physiology. – 2007. – Vol. 455, №3. – P. 431 – 442.
4. Davis P. J. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone / P. J. Davis, J. L. Leonard, F. B. Davis // Front. Neuroendocrinol. – 2008. – Vol. 29. – P. 211 – 218.
5. Davis Paul J. Membrane receptors mediating thyroid hormone action / J. Davis Paul, B. Davis Faith // Vivian Cody Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 16, №9. – P. 429 – 435.
6. Tribulova N. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias / N. Tribulova, V. Knezl, A. Shainberg, S. // Vascular Pharmacology. – 2010. – Vol. 52, №3. -4. – P. 102–112.
7. Wondisford F. Thyroid hormone action: insight from transgenic Seki mouse models / F. Wondisford // J. Investig. Med. – 2003. – №51. – P. 215 – 220.

УДК 612. 17. 015. 3: 616. 441-008. 64-08]: 612. 6. 03

ЛАТЕНТНИЙ ГІПОТИРЕОЗ: ЕФЕКТИ НЕГЕНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (експериментальне дослідження)

Чупашко О. І.

Резюме. Досліджено параметри холестеринного обміну, активність процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, концентрація метаболіту системи монооксиду азоту в крові за умов експериментального гіпотиреозу. Показана специфіка аналізованих параметрів системи оксиду азоту, вільнорадикальних перетворень, активності ензимів АОЗ в крові, гомогенатах та мітохондріях міокарда при гіпотиреоїдній дисфункції. Резюмуючи наведено, вважаємо за можливе стверджувати, що за умов доклінічного гіпотиреозу реалізується низка патофізіологічних механізмів, що є фоновим станом для формування патологічної вазореактивності, запально-деструктивних, атеросклеротичних процесів та розвитку ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: гіпотиреоз, ліпопероксидація, антиоксидантний захист, нітрит-іон.

УДК 612. 17. 015. 3: 616. 441-008. 64-08]: 612. 6. 03

ЛАТЕНТНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ЭФФЕКТЫ НЕГЕНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (экспериментальное исследование)

Чупашко О. И.

Резюме. Исследованы параметры холестеринного обмена, активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, концентрация метаболита системы монооксида азота в крови в условиях экспериментального гипотиреоза. Показана специфика анализируемых параметров системы оксида азота, свободнорадикальных превращений, активности энзимов АОЗ в крови, гомогенатах и

митохондриях миокарда при гипотиреоидной дисфункции. Исходя из представленных выше результатов исследования, считаем за возможное предполагать, что в условиях экспериментального гипотиреоза (латентная форма) реализуется комплекс патофизиологических механизмов, которые являют собой неблагоприятный фон для формирования патологической вазореактивности, атерогенеза, воспалительно-деструктивных процессов и, как следствие, развитие эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: гипотиреоз, липопероксидация, антиоксидантная защита, нитрит-ион.

UDC 612. 17. 015. 3: 616. 441-008. 64-08]: 612. 6. 03

Mild Thyroid Failure: Nongenomic Regulation of Functional and Metabolic Parameters of Cardio-Vascular System (Experimental Research)

Chupashko O. I.

Summary. Introduction. Thyroid hormones (TH) regulated genes expression is the subject of a long discussion in recent decades, and therefore a lot of information was accumulated in experimental and clinical endocrinology. Investigation of nongenomic sites of TH interaction with target cells has provided a new vision in the field of thyroid gland physiology and pathology.

It is known that changes in physiological parameters of the cardiovascular system (CVS) is the earliest hallmarks of thyroid dysfunction. Myocardium tissue is extremely sensitive target to dysregulation in thyroid axis, which manifest by functional and ultrastructural changes.

The aim of this study was a comparative analysis of cholesterol system profile, selected parameters of free radical transformations that are determinants of oxidative stress, and changes in the concentration of one of the stable metabolites of nitrogen monoxide – nitrite ion in blood and myocardium tissue.

Object and methods of research. The study was performed on mature male rats. Model of hypothyrosis reproduced by administration during 3 weeks of thyreostatic drug – merkazolil and controlled by the concentration of thyroid hormones in the blood. We used a set of methods for determining the parameters of cholesterolproviding system. Also were studied indicators of free radical homeostasis, enzymes of antioxidant defence (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase activity), was evaluated index of overall antioxidant activity (IAOA), the content of nitric oxide metabolites in the blood (nitrite ion) in homogenates and mitochondria of the myocardium.

Results and discussion. Basic prooxidant reactions were summarized by us in conjunction with the system of antioxidant enzymatic profile. In particular, observed significant increase in TBA-active metabolites in the blood exceeds a control value. It was showed decrease in superoxide dismutase activity – 31 %, and GPO – up to 37% compared to normal parameters. Simultaneous control of lipid peroxidation – AOA parameters in myocardium tissue, showed rise in content of TBA-active products, and it was correlated with suppression of antioxidant protective mechanisms.

In homogenate of myocardial tissue, the concentration of nitrite ion is likely to increase by 26 % compared to control group animals ($p < 0.05$), indicating the mobilization of nitrogen monoxide system under these conditions. In the mitochondria of rats heart tissue with hypothyrosis there is a distinct activation of NO-system.

We have shown significantly higher values of atherogenic index relatively to the control group – respectively ($0,530 \pm 0,035$) to ($0,370 \pm 0,024$) ($p < 0.05$) which can clearly indicate atherogenic dyslipidemia. Hypercholesterolemia, dyslipidemia are typical paraclinical biochemical markers of hypothyroidism, which are both a cause and a consequence of endothelial dysfunction.

The results claim the initiation of free radical reactions that causes shift in pro- and antioxidant balance under conditions of experimental preclinical hypothyrosis.

Conclusions. Data collected in this study revealed the changes in blood lipid profile, decrease in nitrit-ion concentration, activation of lipid peroxidation processes. Antioxidant defence showed their specificity by mobilization of this system in myocardial tissue. It can be qualified as structural and functional precondition of destructivity of inflammatory, atherosclerotic processes and the development of endothelial dysfunction under mild deficiency of thyroid hormones. Correspondingly, it is possible to summarize that under preclinical hypothyroidism a number of pathophysiological mechanisms are initiated due to inadequate induction and summation of the listed factors.

Key words: hypothyrosis, lipid peroxidation, antioxidant protection, nitrit-ion.

Рецензент – проф. Рибаків С. Й.

Стаття надійшла 7. 03. 2013 р.