

Н.М. Воронич-Семченко

## Особливості корекції гіпотиреозу та порушень ліпідного обміну за умов йододефіциту

*В експериментах на крысах изучены биохимические показатели сыворотки крови (содержание трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона аденогипофиза, холестерина, триглицеридов) и уровень экскреции йода с мочой при гипотиреозе, в условиях коррекции йододефицита препаратом йодид-100, а также при избыточном поступлении в организм ионов хлора и фтора. Установлено, что гипотиреоз оказывает отрицательное влияние на показатели липидного обмена. После применения йодида-100 стабилизируется гормональный и липидный статус. Избыточное поступление в организм хлоридов и фторидов снижает эффективность применения йодсодержащих препаратов.*

### ВСТУП

Ендемічний зоб – захворювання, яке зустрічається в географічних регіонах з недостатчею йоду в навколишньому середовищі і проявляється збільшенням щитоподібної залози [3, 10, 14, 16]. У розвитку ендемічного зобу суттєву роль відіграє надходження в організм зобогенних речовин (тіоцианатів і тіооксизолідонів, що містяться в окремих видах овочів), а також генетичні порушення інтратиреоїдного обміну йоду та біосинтезу тиреоїдних гормонів, аутоімунні механізми [4, 11, 13]. При нестачі йоду залучається ціла низка механізмів адаптації, основні з яких – підвищення тиреоїдного кліренсу неорганічного йоду, гіперплазія щитоподібної залози, зниження синтезу тиреоглобуліну, модифікація йодовмісних амінокислот у залозі, збільшення синтезу щитоподібною залозою трийодтироніну, перетворення тетраїодтироніну (тироксину,  $T_4$ ) у трийодтиронін ( $T_3$ ) у периферичних тканинах і продукції тиреоїдного гормону [6, 11].

Окремі протиріччя з питань профілактики дефіциту йоду та відсутність наукових досліджень щодо конкурентного його всмоктування з іншими речовинами спону-

кали нас провести дослідження та вивчити особливості засвоєння йоду за умов надмірного надходження в організм хлоридів і фторидів. Як відомо, хлор і фтор мають вищу хімічну активність порівняно з йодом [9, 15]. Водночас хлорування питної води, широке застосування хлору з метою дезінфекції в громадських організаціях, лікувальних закладах, фторування води, молока, солей, зубних паст вказують на актуальність такої проблеми. Механізм дії цих речовин пояснюється утворенням комплексних сполук з кальцієм, магнієм та іншими елементами – активаторами ферментних систем, порушення обміну речовин у результаті їх безпосередньо негативного впливу на окремі ферментні системи, значення (особливо фтору) для обміну вітамінів [15, 19]. Таким чином, вивчення особливостей споживання йоду при надлишку в організмі хлору та фтору є суттєвим доповненням до існуючих положень корекції йододефіциту.

Мета нашого дослідження – вивчити ефективність корекції гіпотиреозу та порушень ліпідного обміну препаратом йодид-100 в умовах надмірного надходження в організм хлоридів і фторидів.

© Н.М.Воронич-Семченко

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 60 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 150–230 г з модельованим гіпотиреозом. Гіпотиреоз викликали додаванням до корму мерказолілу (10 мг/100 г) упродовж 30 діб. Цей препарат прискорює емілінацію зі щитоподібної залози йодидів і пригнічує активність ферментних систем, які їх окиснюють до йоду, внаслідок чого гальмується синтез тиреоглобуліну та перетворення дийодтирозину на тироксин [6, 11]. Корекцію гіпотиреозу проводили препаратом йодид-100 (“Nycomed Merck KGaA”), 100 мг якого містить 100 мкг йодиду калію [8, 16, 17]. Тваринам додавали до корму 50 мг цього препарату. Утримували їх в умовах стандартного харчового раціону, звичайного світлового і температурного режиму віварію [1]. Контролем були 10 інтактних щурів. До I групи ввійшли тварини, яким додавали до корму лише мерказоліл, до II – мерказоліл і йодид-100, до III – мерказоліл, йодид-100 і хлорид натрію (0,5 мг). До IV групи ввійшли тварини, яким крім цих препаратів додавали 0,5 мг фториду натрію. Після декапітації тварин збирали кров, яка витікала з судин тулуба.

Біохімічні зміни сироватки крові вивчали за вмістом гормонів і показниками ліпідного обміну. Гормональний статус оцінювали визначенням тиреотропного гормону (ТТГ) аденогіпофіза,  $T_3$ ,  $T_4$ , з урахуванням співвідношення  $T_3/T_4$ . Вміст гормонів визначали імуноферментним методом, при цьому використовували набори фірми “Хема-Медика” (Росія) [4]. Стан ліпідного обміну характеризували за вмістом холестерину та тригліцеридів [4]. Екскрецію йоду визначали в разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolthoff [4]. Біохімічні показники досліджували в умовах експериментального гіпотиреозу, після корекції йододефіциту препаратом йодид-100 та на тлі одночасного введення в організм йодиду калію і хлоридів чи фторидів.

Отримані результати проаналізовано загальноприйнятими статистичними методами сучасних комп’ютерних програм із застосуванням критерію *t* Стьюдента, коефіцієнта кореляції *r*. За вірогідні відмінності приймали значення  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення щурам мерказолілу (I група) супроводжувалося вірогідним зменшенням вмісту тиреоїдних гормонів ( $T_3$ ,  $T_4$ ) і їх співвідношення ( $T_3/T_4$ ), а також збільшенням вмісту ТТГ аденогіпофіза в сироватці крові ( $33,66 \pm 7,37$  порівняно з контролем:  $16,07$  мкМО/мл  $\pm 2,20$  мкМО/мл), що вказувало на розвиток експериментального гіпотиреозу. Різке зниження вмісту йоду в сечі підтверджувало такий стан у тварин (таблиця).

За даними публікацій останніх років існує думка, що гіпотиреоз сприяє гіперліпідемії [12]. Проведений нами аналіз показників ліпідного обміну встановив значне збільшення вмісту холестерину в сироватці крові тварин з гіпотиреозом. Виявлено тенденцію до підвищення вмісту тригліцеридів у щурів цієї ж дослідної групи порівняно з інтактними тваринами. Зміни в ліпідному спектрі можна спробувати пояснити тим, що при гіпотиреозі знижується швидкість синтезу і, особливо, розпад ліпідів внаслідок зниженої активності ліпопротеїдліпаз, погіршується транспорт і виведення атерогенних ліпідів із організму із жовчю [10, 12]. Виявлена гіперліпідемія може дестабілізувати будову та функції різноманітних клітин організму, в першу чергу здійснювати свій негативний вплив на нервову та м’язову тканини, зокрема ЦНС і серцево-судинну систему [12].

У результаті корекції гіпотиреозу препаратом йодид-100 (II група) виявлено різке збільшення вмісту тиреоїдних гормонів ( $T_3$  та  $T_4$ ) і повернення співвідношення  $T_3/T_4$  до вихідного рівня на тлі виражено низького вмісту ТТГ аденогіпофіза, який навіть кількісно не визначався. Істотне зниження

## Динаміка біохімічних показників сироватки крові, рівня ескреції йоду з сечею у щурів з гіпотиреозом та на тлі його корекції (M±m)

Група тварин	Трийодтиро- нін (T <sub>3</sub> ), мкмоль/мл	Тироксин (T <sub>4</sub> ), мкмоль/мл	T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>	Холестерин, ммоль/л	Тригліце- риди, ммоль/л	Йод, мкг/л
Інтактні тварини (контроль, n=10)	2,22±0,22	19,54±0,24	0,101±0,002	1,46±0,12	0,26±0,06	100,31±8,12
Тварини, яким вводили мерказоліл (n=15)	0,55±0,17**	5,73±1,17**	0,056±0,002**	2,08±0,31**	0,33±0,04	1,5±0,015**
мерказоліл, йодид-100 (n=15)	5,33±0,83*	67,14±13,20*	0,094±0,003*	1,98±0,13	0,23±0,08*	52,58±7,31*
мерказоліл, йодид-100 і хлорид натрію (n=15)	3,98±1,03*	50,91±7,81*	0,077±0,003*	1,64±0,32*	0,59±0,13*	56,71±9,16*
мерказоліл, йодид-100 і фторид натрію (n=15)	4,46±0,51*	41,33±13,02*	0,069±0,004*	1,48±0,17*	0,41±0,13**	89,04±9,22*

\* P<0,05 порівняно з тваринами, яким вводили мерказоліл, \*\* P<0,05 порівняно з контролем.

вмісту ТТГ можна пояснити реакцією аденогіпофіза на збільшення вмісту тиреоїдних гормонів [12]. Помітно збільшилася ескреція йоду з сечею, що підтверджує усунення йододефіциту в організмі. За умов ефективної корекції гіпотиреозу йодидом калію вдалося стабілізувати ліпідний обмін (на третину зменшився вміст тригліцеридів, намітилася тенденція до зниження вмісту холестерину). При цьому вміст тригліцеридів вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника у інтактних тварин.

Корекція йододефіциту препаратом йодид-100 на тлі введення хлориду натрію була менш ефективною. Гормональний статус тварин III групи також характеризувався менш вираженим збільшенням вмісту цих тиреоїдних гормонів, але за умов істотно низького співвідношення T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>. Рівень ескреції йоду з сечею був вищим, ніж при вживанні лише препарату йоду. Можна припустити погіршення засвоєння йоду через його біохімічну конкуренцію з іонами хлору. За даних експериментальних умов показники ліпідного обміну були такими: вміст тригліцеридів збільшився вдвічі порівняно з аналогічним показником тварин II групи, а холестерину знизився і

майже досяг вихідного рівня.

Аналогічна тенденція вмісту T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, співвідношення T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> зберігалася при корекції йододефіциту препаратом йодид-100 на тлі введення фториду натрію (IV група). Високий вміст йоду в сечі ймовірно вказує на його погане засвоєння організмом. Такий стан може виникнути в результаті конкурентного засвоєння між іонами йоду та фтору на користь останнього через високу біохімічну активність фтору [9, 15, 19]. У тварин цієї дослідної групи ліпідний обмін нагадував аналогічні показники у сироватці крові тварин з корекцією гіпотиреозу при надмірному надходженні в організм хлоридів: вміст холестерину наблизився до вихідного рівня, вміст тригліцеридів – був вищим, ніж на тлі корекції препаратом йодид-100, але нижчим щодо одночасного введення іонів хлору.

Таким чином, у результаті дослідження встановлено, що гіпотиреоз здійснює негативний вплив на показники ліпідного обміну в експерименті. Виявлена гіперліпідемія може дестабілізувати будову та функції різноманітних клітин організму, а в першу чергу негативно впливає на нервову та м'язову тканини. Тому слід припустити, що

навіть латентний дефіцит йоду може бути фактором ризику для розвитку серцево-судинної патології (зокрема, ішемічної хвороби серця), а також супроводжуватися порушенням нервової регуляції фізіологічних функцій організму.

Ефективним для корекції йододефіциту є застосування препарату йодид-100, про що свідчить істотне підвищення вмісту тиреоїдних гормонів, відновлення співвідношення  $T_3/T_4$  у сироватці крові тварин з гіпотиреозом. Ефективність застосування препаратів йоду залежить від деяких чинників. Так, його застосування на тлі введення хлориду чи фториду натрію супроводжується зниженням вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові та зміною їх співвідношення. Такі зміни виявлено за умов збільшення концентрації йоду в сечі, що може вказувати на порушення засвоєння йоду в результаті його конкуренції з іонами хлору та фтору.

Рекомендовано коригування дефіциту йоду в організмі проводити препаратом йодид-100. За умов корекції йододефіцитних станів враховувати надходження до організму хлоридів і фторидів, надлишок яких може знизити ефективність застосування препаратів йоду. У тому разі, коли не можна усунути надлишкове надходження в організм цих речовин, а терапевтичні дози йоду не повністю вступають у синтез тиреоїдних гормонів, ефективним може бути призначення замісної терапії – гормонів щитоподібної залози (L-тироксину) чи поєднане споживання препаратів йоду та гормонів.

**N.M. Voronich-Semchenko**

#### **FEATURES OF CORRECTION OF HYPOTHYROIDISM AND LIPID METABOLISM DISTURBANCES UNDER IODINE DEFICIENCY CONDITION**

The serum biochemical indexes (level of triiodothyronine, thyroxin, thyrotrophic hormone of adenohypophysis, level of cholesterol, triglycerides) and the level of iodine excretion with urine in rats with hypothyroidism corrected by "Iodid-100" and

along with excessive intake of chlorine and fluorine ions into the organism had been studied. It has been revealed that hypothyroidism has negative influence on lipid metabolism indexes. "Iodid-100" usage stabilized hormonal and lipid status. Excessive intake of chlorine and fluorine ions by the organism decreased the effectiveness of iodine containing drugs.

*Ivano-Frankivsk State Medical University, 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. Котова Г.А. Йододефицитные заболевания (эндемический зоб) // Клинич. эндокринология: Руководство. – СПб, 2002. – С. 176–181.
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. Методы изучения йододефицитных заболеваний и мониторинг их устранения. Руководство для менеджеров программ. Второе издание. – М., 2003. – 430 с.
6. Мещинин І.Ф., Пішак В.П. Обмін та механізми молекулярної регуляції йодотиронинів // Буковин. мед. вісн. – 2004. – 8, №3–4. – С. 106–114.
7. 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.
8. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання. Навчальний посібник. – Чернівці: БДМА, 2001. – 100 с.
9. Попов О.И., Подригайло Л.В., Даниленко Г.Н., Семко Н.Г. Воздействие фтора и его производных на окружающую среду и организм человека // Врачеб. практика. – 2000. – №1. – С. 87–89.
10. Сухинина С.Ю., Бондарев Г.И., Позняковский В.М. Йод и его значение в питании человека // Вопросы питания. – 1999. – №3. – С. 12–15.
11. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. – М., 1989. – 320 с.
12. Тиреоїдний статус і серцево-судинна система // Рос. мед. весті. – 2000. – №1. – С. 18–25.
13. Утенина В.В., Боев В.М., Барышева Е.С., Карпенко И.Л. Характеристика умственной работоспособности детей с эндемическим зобом, проживающих в йододефицитном регионе // Рос. педиатр. журн. – 2000. – №1. – С. 17–20.
14. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. – М.: РКИ Семеро Пресс, 2002. – 216 с.

15. Фторпрофилактика кариеса с учетом биогеохимических особенностей различных регионов Украины / Под ред. Ванханена В.Д. – Донецк: 1996. – 17 с.
16. Шидловський В.О., Дейкало І.М., Шидловський О.В. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика – Тернопіль: Укrameд-книга, 2006. – 84 с.
17. Щеплягина Л.А. Новые возможности профилактики нарушений здоровья детей в йододефицитном регионе // Рос. педиатр. журн. – 1999. – №4. – С. 11–15.
18. Glinoe D. Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency// Merck European Thyroid Symposium “The Thyroid and Iodine”. – Warsaw, 1996. – P. 129–142.
19. Smith G.E. Health of children and fluoride // Xenobiotica. – 1985. – **15**, №3. – P. 177–86.

*Івано-Франків. мед. ун-т МОЗ України*

*Матеріал надійшов до редакції 05.02.2007*