

Н.М. Воронич-Семченко, Т.В. Гуранич

Зміни процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, антиоксидантного захисту у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду та міді

В експериментах на щурах із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі монодефіциту йоду (ГЩЗ) та комбінованого дефіциту йоду й міді (ГЩЗ_{I+Cu}) вивчали тиреоїдний статус, баланс міді, співвідношення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), білків (ПОБ), антиоксидантного захисту (АОЗ). Установлено, що комбінований дефіцит мікроелементів супроводжується перерозподілом вмісту міді між різними тканинами (збільшення в еритроцитарній масі та головному мозку, зменшення у міокарді), суттєвими змінами показників гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, киснезалежного метаболізму, протирадикального захисту, потенціюючи негативний вплив на організм кожного із них. З'ясовано, що ГЩЗ_{I+Cu} зумовлює пригнічення киснезалежних процесів, про що свідчить зменшення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) на 69,70 % у щитоподібній залозі, продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-РП) на 47,72 % у проміжному мозку, продуктів окиснювальної модифікації білків на 37,10–98,98 % у проміжному мозку, щитоподібній залозі та печінці на тлі вибіркової активації пероксидації у сироватці крові (зростання ТБК-РП у 7,11 раза) та у міокарді (збільшення ДК – на 48,15 %, продуктів окиснювальної модифікації білків – у 2,64 раза) щодо аналогічних показників у інтактних тварин. Одержані результати (маніфестація процесів ПОЛ, ПОБ, зменшення вмісту міді у міокарді дослідних тварин) дають змогу припустити вагому роль мікроелементного дисбалансу та метаболічних механізмів у патогенезі кардіологічної патології за умов тиреоїдної дисфункції. Розвиток ГЩЗ_{I+Cu} виснажує ресурси АОЗ: знижується активність каталази (на 47,05 %), супероксиддисмутази (на 33,13 %) та насиченість трансферину залізом (на 56,76 %) щодо контролю. Тривалі порушення антиокиснювального захисту можуть стати причиною потенціювання киснезалежних процесів та розвитку патологічних змін з боку окремих фізіологічних систем організму.

Ключові слова: гіпофункція щитоподібної залози, мікроелементний дисбаланс, вільнорадикальне окиснення ліпідів, перекисне окиснення білків, антиоксидантна система

ВСТУП

Однією із пріоритетних медико-соціальних проблем є організація належної профілактики, пошук нових можливостей ранньої діагностики та забезпечення ефективного лікування гіпотиреозу. Незважаючи на значні успіхи у вивченні патогенезу цієї патології, тенденція до прогресування захворювань щитоподібної залози є наслідком складної взаємодії ендо- та екзогенних чинників

[1, 2]. Етіологічна роль йоду у виникненні ендемічного зобу доведена давно [3, 4]. Проте формування гіпофункції щитоподібної залози (ГЩЗ) відбувається також на тлі впливу неспецифічних чинників довкілля, що сприяють розвитку зобу. До них, зокрема, належать сполуки міді, надлишок або дисбаланс якої може зумовити розвиток тиреоїдної дисфункції [5]. З іншого боку, цей мікроелемент необхідний для ефективного функціонування щитоподібної залози, адже є ком-

© Н.М. Воронич-Семченко, Т.В. Гуранич

понентом ферментів (йодидпероксидази, тирозинази, тиреопероксидази та інших протеїназ), що забезпечують утворення тироніну, оксидацію йодиду в процесі синтезу тироксину [6, 7]. Мідь також залучена в процес синтезу тиреотропного гормону аденогіпофіза (ТТГ) як компонент протеїнази [8]. Тому можна припустити, що комбінований дефіцит цих мікроелементів може потенціювати негативний вплив на організм кожного із них, зокрема, супроводжуватися вираженими змінами тиреоїдного гомеостазу. Актуальність дослідження зумовлена вірогідністю природно-метаболического дефіциту йоду та міді в ендемічних регіонах.

Відомо, що універсальною ланкою патогенезу захворювань, у тому числі патології щитоподібної залози, є зміни характеру клітинного окисного метаболізму, що визначається співвідношенням про- та антиоксидувальних процесів [8]. Проте дані про стан процесів ліпопероксидації та антиоксидантного статусу за умов ГЩЗ трактується неоднозначно і містять окремі протиріччя [9]. При цьому маніфестація процесів пероксидації ліпідів і білків (підвищення їх окиснювальної деструкції) зумовлює порушення структури і функції клітинних мембран [10, 11, 12]. Слід акцентувати, що мідь входить до складу каталази, супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну, які нейтралізують дію вільних радикалів [13, 14].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу йодної депривації та комбінованого дефіциту йоду й міді на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, систему антиоксидантного захисту у тварин із гіпофункцією щитоподібної залози.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 60 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 120-180 г, яких протягом експерименту утримували на

йододефіцитній дієті [15]. Усім тваринам моделювали ГЩЗ додаванням до питної води тиреостатичного препарату мерказолілу (7,5 мг/100 г маси тіла) впродовж 14 днів [16]. Після цього тварини були розділені на дві дослідні групи. Щурів 1-ї групи продовжували утримувати на йододефіцитній дієті (ГЩЗ₁, n=30) [15]. Щурам 2-ї групи моделювали дефіцит міді за умов їх перебування на йододефіцитній дієті (ГЩЗ_{1+Cu}, n=30). Дефіцит міді відтворювали щоденним додаванням до питної води d-пеніциламіну (препарат купреніл, "Polfa" Kutno Pharmaceutical Company, Польща) у дозі 100мг/100 г маси тіла протягом 21 дня [17]. Тварин декапітували на 36-ту добу дослідження під кетаміновим наркозом (100 мг/кг маси тіла). Для порівняння аналогічні показники визначали у 30 інтактних тварин (контрольна група), яких утримували за стандартних умов віварію. Матеріал для дослідження забирали одразу після декапітації тварин. Утримання, вигодовування та евтаназія відповідали чинним міжнародним вимогам щодо гуманного відношення до тварин (Страсбург, 1986) і загальноприйнятими національними нормами біоетики (Київ, 2001).

Тиреоїдний статус оцінювали визначенням вмісту вільних трийодтироніну (fT₃), тироксину (fT₄) та ТТГ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Щоб охарактеризувати баланс у тиреоїдній системі розраховували індекс fT₃/fT₄ [1, 18]. Для з'ясування стану йодного забезпечення тварин у разових порціях сечі, яку збирали методом обмінних кліток, визначали концентрацію йоду за методом Dunn та співавт. [19]. Щоб оцінити баланс міді в організмі тварин вміст мікроелемента визначали в еритроцитарній масі, гомогенатах головного мозку, щитоподібної залози, міокарда та печінки за допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії [8, 18].

Стан вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за накопиченням дієнових кон'югатів (ДК) поліненасичених жирних

кислот та продуктів, що реагують на тіо-барбітурову кислоту (ТБК-РП) у сироватці крові, тканинах проміжного мозку, щитоподібної залози, міокарда й печінки. Рівень перекисного окиснення білків (ПОБ) встановлювали у всіх досліджуваних тканинах за кількістю продуктів їх окиснювальних модифікацій за допомогою спектрофотометрії при довжинах хвилі 356, 370, 430, 530 нм. Систему антиоксидантного захисту характеризували за активністю каталази, СОД, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, церулоплазміну, насиченістю трансферину залізом сироватки крові.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета математичних програм Statistic Soft 7,0. Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро–Вілка. За цим критерієм визначали чи розподіл цих вибірок відповідає розподілу Гауса. У разі двох нормальних розподілів перевіряли рівність генеральних дисперсій, застосовуючи критерій Левена, після чого порівнювали вибірки за допомогою критерію *t* Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті експерименту було виявлено зміни тиреоїдного гомеостазу у тварин обох дослідних груп (табл. 1). Зокрема, у сироватці крові щурів 1-ї групи (ГЩЗ₁) спостерігали суттєве зменшення на 63,62 % ($P < 0,05$) вмісту fT_3 порівняно з контролем. У щурів 2-ї групи (ГЩЗ_{1+Cu}) встановлено зменшення вмісту fT_3 на 52,41 % ($P < 0,05$), fT_4 – на 64,70 % ($P < 0,05$) на тлі збільшення вмісту ТТГ у сироватці крові – у 2,29 раза ($P < 0,05$) щодо контрольних значень. Такі зміни показників тиреоїдної системи у тварин із ГЩЗ_{1+Cu} можуть бути наслідком негативного впливу дефіциту міді на функціональну здатність щитоподібної залози, що може бути особливо небезпечним за умов йодної депривації. У результаті проведеного аналізу показників тиреоїдного статусу тварин обох дослідних груп у щурів із комбінованим дефіцитом мікроелементів виявлено виражену тенденцію до зростання індексу fT_3/fT_4 . Проаналізовані показники характеризують функціональну здатність щитоподібної залози та відображають можливість конверсії T_4 у T_3 на периферії [1]. Правомірним здається припущення про те, що визначення індексу fT_3/fT_4 може допомогти виявити тиреоїдну дисфункцію

Таблиця 1. Зміни показників тиреоїдної системи у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі йодної депривації та комбінованого дефіциту йоду й міді ($M \pm m$; $n=30$)

Група тварин	Трийодтиронін (fT_3), пмоль/л	Тироксин (fT_4), пмоль/л	Тиреотропний гормон (ТТГ), мМО/л	fT_3/fT_4	Вміст йоду в сечі, мкг/л
Контроль (інтактні тварини)	7,67±1,62	32,69±9,65	0,14±0,07	0,25±0,12	100,30±8,10
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі					
дефіциту йоду (1-ша група)	2,79±0,62*	14,18±3,09	0,18±0,06	0,20±0,08	1,50±0,02*
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	3,65±1,20*	11,54±3,64*	0,32±0,07*	0,33±0,09	15,29±0,13*

Примітка. Тут і в табл. 2–5 * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з інтактними тваринами.

на ранній стадії, з'ясувати доклінічні зміни ГЩЗ, а також конкретизувати ймовірний характер порушень гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі [20, 21].

Обмеження йодного забезпечення супроводжувалося значним зменшенням вмісту йоду в сечі усіх дослідних щурів (див. табл. 1). Цей показник не залежав від балансу міді в організмі тварин.

У щурів із ГЩЗ₁ вміст міді у досліджуваних тканинах (табл. 2) не відрізнявся від контролю, крім щитоподібної залози, де спостерігали його зменшення на 14,63 % ($P < 0,01$). У тварин із ГЩЗ_{1+Cu} виявили перерозподіл міді у досліджуваних тканинах: суттєве збільшення мікроелемента у еритроцитарній масі у 3,55 раза ($P < 0,05$) та гомогенаті головного мозку на 61,05 %, ($P < 0,01$), зменшення у гомогенаті міокарда на 28,87 % ($P < 0,05$) щодо контролю. Слід зазначити, що введення тваринам d-пеніциламіну зумовило зменшення вмісту міді у гомогенаті міокарда щурів 2-ї дослідної групи на 34,05 % ($P < 0,01$) та збільшення у гомогенаті щитоподібної залози на 20,0 % ($P < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками у тварин 1-ї групи.

При розвитку ГЩЗ змінювався киснезалежний метаболізм. Аналіз показників вільнорадикального окиснення ліпідів показав розбіжності вмісту продуктів ПОЛ у досліджуваних тканинах (табл. 3). Зокрема,

вміст проміжного продукту ліпопероксидації ДК у сироватці крові тварин 1-ї групи зменшився на 53,66 % ($P < 0,001$), а у тканині щитоподібної залози – збільшився у 2,25 раза ($P < 0,05$) порівняно з контролем. У щурів 2-ї групи спостерігали зменшення вмісту ДК у сироватці крові на 43,91 % ($P < 0,05$) та гомогенаті щитоподібної залози на 69,70 % ($P < 0,01$) щодо контролю. Наведені значення загалом узгоджуються із результатами даних літератури про сповільнення реакцій ПОЛ за умов гіпотиреозу [12]. Водночас у міокарді вміст ДК у щурів із ГЩЗ_{1+Cu} був на 48,15 % ($P < 0,05$) більшим, ніж у інтактних тварин, що характеризує активацію ліпопероксидації у серці на тлі пригнічення киснезалежних процесів у інших досліджуваних органах і тканинах. Згідно з даними Панішиної та співавт. [22] експериментальний гіпотиреоз призводить до вірогідного зростання НАДФН-залежного ПОЛ у міокарді щурів на тлі зміни вмісту насичених жирних кислот (пальмітинової і стеаринової), а також есенціальних жирних кислот (лінолевої та арахідонової). Такі дані щодо спектра жирних кислот ліпідів міокарда щурів узгоджуються із перебігом процесів ліпопероксидації та підтверджують ймовірність маніфестації ПОЛ [22].

Вміст ТБК-РП у тварин 1-ї групи збільшувався у 2,23 раза ($P < 0,05$) у сироватці крові

Таблиця 2. Вміст міді (мг/кг) в еритроцитарній масі та тканинах головного мозку, щитоподібної залози, міокарда й печінки щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі йодної депривації, комбінованого дефіциту йоду й міді ($M \pm m$; $n=30$)

Група тварин	Еритроцитарна маса	Головний мозок	Щитоподібна залоза	Міокард	Печінка
Контроль (інтактні тварини)	0,80±0,32	1,90±0,16	1,23±0,04	3,43±0,45	1,87±0,46
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду (1-ша група)					
дефіциту йоду (1-ша група)	1,53±0,58	2,20±0,40	1,05±0,01**	3,70±0,26	2,72±0,60
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)					
дефіциту йоду й міді (2-га група)	2,84±0,63*	3,06±0,30**	1,26±0,06 $P_{1-2} < 0,001$	2,44±0,10* $P_{1-2} < 0,001$	2,18±0,27

та у 2,15 раза ($P < 0,001$) у тканині печінки, але зменшувався на 31,65 % ($P < 0,05$) у проміжному мозку та на 52,74 % ($P < 0,001$) у щитоподібній залозі порівняно з контролем. У щурів 2-ї групи виявили суттєве підвищення цього показника у сироватці крові у 7,11 раза ($P < 0,001$) та зменшення на 47,72 % ($P < 0,01$) у проміжному мозку щодо значень у інтактних тварин.

Слід акцентувати, що введення d-пеніциламіну достовірно вплинуло на перебіг киснезалежних процесів у різних органах. Зокрема, комбінований дефіцит мікроелементів зумовив вибіркочку активацію ПОЛ, про що свідчить збільшення вмісту ДК у міокарді у 2,86 раза ($P < 0,01$) та ТБК-РП у сироватці крові у 3,18 раза ($P < 0,01$) щодо відповідних

значень у щурів із ГЩЗ₁. Водночас у гомогенатах проміжного мозку, щитоподібної залози та печінки щурів 2-ї групи виявили пригнічення вільнорадикального окиснення ліпідів, що підтверджується зменшенням вмісту ДК у проміжному мозку та щитоподібній залозі на 75,00 й на 86,49 % ($P < 0,05$, $P < 0,01$) відповідно та зменшенням ТБК-РП у печінці на 47,54 % ($P < 0,01$) щодо аналогічних значень у тварин із ГЩЗ₁.

Характеризуючи зміни ПОБ, виявили сповільнення їх пероксидації у більшості досліджуваних тканин, що підтверджено зменшенням продуктів фрагментації окиснених білків (табл. 4). При цьому мінімальні зміни показників ПОБ спостерігали у сироватці крові щурів 2-ї групи: зниження E_{530} на 42,86 % ($P < 0,05$) від-

Таблиця 3. Вміст дієнових кон'югатів та продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту у сироватці крові, тканинах проміжного мозку, щитоподібної залози, міокарда, печінки у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі йодної депривації, комбінованого дефіциту йоду й міді ($M \pm m$; $n=30$)

Група тварин	Сироватка	Проміжний мозок	Щитоподібна залоза	Міокард	Печінка
Дієнові кон'югати, ум.од./мл					
Контроль (інтактні тварини)	0,41±0,02	0,33±0,08	0,33±0,03	1,35±0,17	0,57±0,13
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі					
дефіциту йоду (1-ша група)	0,19±0,03***	0,68±0,17	0,74±0,15*	1,70±0,06	0,62±0,13
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	0,23±0,06*	0,17±0,09 $P_{1-2} < 0,05$	0,10±0,02** $P_{1-2} < 0,01$	2,00±0,13*	0,37±0,08
Продукти, що реагують на тіобарбітурову кислоту, нмоль/мл					
Контроль (інтактні тварини)	3,13±0,81	3,16±0,24	3,47±0,12	3,70±0,26	3,5±0,15
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі					
дефіциту йоду (1-ша група)	7,00±1,36*	2,16±0,35*	1,64±0,27***	3,79±0,13	7,53±0,72***
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	22,25±1,73***	1,65±0,24**	2,89±1,53	3,98±0,19	3,95±0,78 $P_{1-2} < 0,01$

Таблиця 4. Окиснювальна модифікація білків (опт.од./г білка) у сироватці крові, тканинах проміжного мозку, щитоподібної залози, міокарда, печінки у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі йодної депривації, комбінованого дефіциту йоду й міді (M±m; n=30)

Група тварин	E ₃₅₆	E ₃₇₀	E ₄₃₀	E ₅₃₀
Сироватка крові				
Контроль (інтактні тварини)	3,09±0,82	3,05±0,79	1,21±0,47	0,14±0,05
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду (1-ша група)	2,06±0,42	2,21±0,45	0,77 ±0,20	0,14 ±0,02
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	2,06±0,30	1,76±0,26	0,61±0,11	0,08±0,02 P ₁₋₂ <0,05
Проміжний мозок				
Контроль (інтактні тварини)	1,04±0,18	0,94±0,26	0,54± 0,2	0,03±0,02
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду (1-ша група)	0,18±0,09**	0,25±0,12*	0,23 ±0,1	0,05±0,03
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	0,43±0,1*	0,41±0,13	0,006±0,001*	-
Щитоподібна залоза				
Контроль (інтактні тварини)	0,62±0,08	0,63±0,12	0,35±0,07	0,05±0,007
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду (1-ша група)	0,39±0,02*	0,48±0,06	0,02±0,007**	-
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	0,03±0,01*** P ₁₋₂ <0,001	0,03±0,01*** P ₁₋₂ <0,001	0,006±0,002**	-
Міокард				
Контроль (інтактні тварини)	1,66±0,13	1,74± 0,13	0,74±0,12	0,06±0,08
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду (1-ша група)	1,83±0,02	1,89± 0,02	0,88±0,04	-
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	1,95±0,08	2,01± 0,11	1,95±0,11*** P ₁₋₂ <0,001	-
Печінка				
Контроль (інтактні тварини)	0,38±0,1	0,41±0,16	0,31±0,08	0,04±0,005
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду (1-ша група)	0,27±0,09	0,36±0,08	0,3 ±0,09	0,07 ±0,01*
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	0,18±0,06	0,15±0,03 P ₁₋₂ <0,05	0,13 ±0,03	0,06 ±0,01

носно щурів 1-ї групи. Найбільш суттєвих змін ПОВ зазнавала тканина щитоподібної залози у тварин обох дослідних груп, про що свідчить зменшення продуктів окиснювальної модифікації білків (зниження E_{356} – на 37,10 %, $P < 0,05$; E_{430} – на 94,29 %, $P < 0,01$ у тварин 1-ї групи та E_{356} – на 95,12 %, $P < 0,001$; E_{370} – на 95,24 %, $P < 0,001$; E_{430} – на 98,29 %, $P < 0,01$ у тварин 2-ї групи щодо аналогічних значень у інтактних тварин). При цьому встановлено достовірні розбіжності показників окиснювальної модифікації білків (E_{356} та E_{370}) у тканині щитоподібної залози тварин обох груп.

У тканині проміжного мозку щурів із ГЩЗ_I спостерігали зменшення об'єму модифікованих білків щодо контролю, зокрема, відмічали зниження E_{356} – на 82,69 % ($P < 0,01$), E_{370} – 73,40 % ($P < 0,05$) порівняно із аналогічними показниками у інтактних тварин. Таку саму закономірність виявлено у щурів із ГЩЗ_{I+Cu}: зниження E_{356} , E_{430} , на 58,65 ($P < 0,05$) та на 98,98 % ($P < 0,05$) відповідно щодо контрольних значень.

За цих умов у міокарді тварин 1-ї групи зміни продуктів окиснювальної модифікації білків не були достовірними, а у тварин із ГЩЗ_{I+Cu} спостерігали тенденцію до зростання окремих їх фракцій, зокрема, значення E_{430} у 2,64 раза ($P < 0,001$) перевищили аналогічні у міокарді інтактних тварин та у 2,22 раза ($P < 0,001$) у тварин із ГЩЗ_I. Такі результати підтверджують активацію ПОВ у міокарді щурів із ГЩЗ, що особливо зазнає маніфестації за умов комбінованого дефіциту йоду та міді.

Зміни показників ПОВ у тканинах печінки були різнонаправленими: у тварин із ГЩЗ_I спостерігали збільшення E_{530} – на 75,00 % ($P < 0,05$), а у щурів із ГЩЗ_{I+Cu} – зменшення E_{430} на 58,07 % ($P < 0,05$) щодо контролю.

Враховуючи, що інтенсивність вільнорадикального окиснення білків залежить не тільки від впливу шкідливих чинників на організм, але й від рівня метаболічних процесів у клітинах та тканинах, можна припускати

можливість вираженого негативного впливу з боку продуктів ПОВ насамперед на кардіоміоцити. Одержані результати (маніфестація процесів ПОЛ, ПОВ, зменшення вмісту міді у міокарді дослідних тварин) дають змогу припустити вагому роль мікроелементного дисбалансу та метаболічних механізмів у патогенезі кардіологічної патології за умов тиреоїдної дисфункції. На нашу думку, мікроелементний дисбаланс є фактором ризику щодо розвитку серцево-судинної патології за умов порушення тиреоїдного гомеостазу (у тому числі при доклінічних формах гіпотиреозу) у жителів територій із малим вмістом йоду та міді. Такі припущення підтверджуються значною поширеністю серцево-судинної патології в регіонах йодної депривації [8], а також можливістю обмеженого надходження до організму есенційних мікроелементів, зокрема міді [23].

Відомо, що порушення функціональної здатності щитоподібної залози може супроводжуватися зниженням активності ферментативних механізмів антиоксидантного захисту, виснаженням резервів системи природної детоксикації [24–26]. Проте за умов гіпотиреозу антиоксидантний захист (АОЗ) може також виявляти функціональну інертність.

У результаті проведеного нами дослідження встановлені зміни показників протирадикального захисту у тварин обох дослідних груп (табл. 5). З'ясовано, що у щурів із ГЩЗ_I знижується активність СОД (на 22,35 %, $P < 0,05$), глутатіонредуктази (на 60,00 %, $P < 0,05$) та насиченість трансферину залізом (на 40,54 %, $P < 0,05$) у сироватці крові щодо показників у інтактних тварин. Аналогічна тенденція спостерігалась у щурів 2-ї групи: знижувалась активність каталази (на 47,05 %, $P < 0,001$), СОД (на 33,13 %, $P < 0,05$), та насиченості трансферину залізом (на 56,76 %, $P < 0,001$) відносно контролю.

Згідно з результатами проведеного порівняльного аналізу показників АОЗ у тва-

Таблиця 5. Зміни активності антиокислювальних ензимів сироватки крові у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі йодної депривації, комбінованого дефіциту йоду й міді ($M \pm m$; $n=30$)

Група тварин	Каталаза, мг H_2O_2 / мл	Супероксид- дисмутаза, МО/мг гемоглобіну	Глутатіон- пероксидаза, мкмоль/1мг білка	Глутатіон- редуктаза, нмоль/хв·мг білка	Церуло- плазмін, ум. од.	Насиченість трансферину залізом, ум. од.
Контроль (інтактні тварини)	11,52±0,95	39,25±3,77	0,19±0,04	0,15±0,04	53,61±14,63	0,37±0,03
Гіпофункція щитоподібної залози на тлі						
дефіциту йоду (1-ша група)	13,67±0,671	30,48±1,41*	0,20±0,01	0,06±0,01*	44,63±9,89	0,22±0,05*
комбінованого дефіциту йоду й міді (2-га група)	6,1±0,89** $P_{1-2}<0,001$	26,67±1,32*	0,18±0,04	0,42±0,15 $P_{1-2}<0,05$	35,42±7,2	0,16±0,02***

рин обох дослідних груп показано, що комбінований дефіцит мікроелементів супроводжувався більш суттєвими змінами активності антиоксидантних ензимів у щурів із ГЩЗ. Зокрема, у сироватці крові тварин 2-ї групи виявили зниження активності каталази (на 55,38 %, $P<0,001$) на тлі збільшення активності глутатіонредуктази (у 7 разів, $P<0,05$).

Загалом можна стверджувати, що розвиток ГЩЗ на тлі мікроелементного дисбалансу спричинює виснаження ресурсів АОЗ. Збільшення активності глутатіонредуктази може бути результатом мобілізації системи антиоксидантів, що спрямована на дисмутацію надмірної кількості супероксидного аніон-радикала в пероксид водню [27].

Отже, тиреоїдний статус тварин із ГЩЗ залежить від забезпечення організму не тільки йодом, але й іншими есенційними мікроелементами, зокрема міддю. Комбінований їх дефіцит суттєво змінює показники гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, киснезалежного метаболізму, протирадикального захисту, потенціюючи негативний вплив на організм кожного з них. Вважаємо доцільним за умов порушення тиреоїдного гомеостазу визначати мікроелементний баланс організму для дослідження етіопатогенезу та з'ясування можливостей залучення мікроелементів й ан-

тиоксидантів до схеми лікування ГЩЗ. Така комплексна корекція може не тільки сприяти відновленню функціональної здатності щитоподібної залози, але й запобігати розвитку патології змін з боку окремих фізіологічних систем організму. Виявлені метаболічні зміни в міокарді гіпотиреоїдних тварин за умов мікроелементного дисбалансу можуть зумовлювати розвиток окиснювальних ушкоджень і впливати на патогенез кардіологічної патології при тиреоїдній дисфункції.

Н.Н. Воронич-Семченко, Т.В. Гуранич

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У КРЫС С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ЙОДА И МЕДИ

В экспериментах на крысах с гипофункцией щитовидной железы на фоне монодефицита йода (ГЩЖ₁) и комбинированного дефицита йода и меди (ГЩЖ_{1+Cu}) изучали тиреоидный статус, баланс меди, соотношение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), белков (ПОБ), антиоксидантной защиты (АОЗ). Установлено, что комбинированный дефицит микроэлементов сопровождается перераспределением содержания меди между разными тканями (увеличение в эритроцитарной массе и головном мозге, уменьшение в миокарде), существенными изменениями показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, кислородзависимого метаболизма, противорадикальной защиты, потенцируя

неблагоприятное влияние на организм каждого из них. Показано, что ГЩЖ_{I+Cu} ведет к угнетению кислородзависимых процессов, о чем свидетельствует уменьшение содержания диеновых конъюгатов (ДК) на 69,70 % в щитовидной железе, ТБК-реагирующих продуктов (ТБК-РП) на 47,72 % в межучточном мозгу, продуктов окислительной модификации белков на 37,10–98,98 % в тканях межучточного мозга, щитовидной железы и печени на фоне избирательной активации пероксидации в сыворотке крови (увеличение ТБК-РП в 7,11 раз) и в миокарде (увеличение ДК – в 2,86 раза, продуктов окислительной модификации белков – в 2,86 раза) по сравнению с контролем. Полученные результаты (манифестация процессов ПОЛ, ПОБ, уменьшение содержания меди в миокарде подопытных животных) позволяют допустить существенную роль микроэлементного дисбаланса и метаболических механизмов в патогенезе кардиологической патологии при тиреоидной дисфункции. Развитие ГЩЖ_{I+Cu} истощает ресурсы АОЗ: снижается активность каталазы (на 47,05 %), супероксиддисмутазы (на 33,13 %), церулоплазмина (на 33,93 %) и насыщение трансферина железом (на 56,76 %) на фоне увеличения активности глутатионредуктазы (в 2,8 раза) относительно контрольных значений. Длительные нарушения АОЗ могут выступать причиной манифестации кислородзависимых процессов и развития патологических изменений со стороны отдельных физиологических систем организма.

Ключевые слова: гипофункция щитовидной железы, микроэлементный дисбаланс, свободнорадикальное окисление липидов, перекисное окисление белков, антиоксидантная защита.

N.M. Voronych-Semchenko, T.V. Guranych

THE CHANGES OF PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND PROTEINS, ANTIOXIDANT DEFENCE IN RATS WITH HYPOFUNCTION OF THYROID GLAND UNDER IODINE AND COPPER DEFICIT

Thyroid status, copper balance, correlation of processes of peroxide oxidation of lipids (POL), proteins (POP), antioxidant defence (AOD) were examined in experiments on rats with hypofunction of thyroid gland under iodine monodeficit (HTG_I) and combined iodine and copper deficit (HTG_{I+Cu}). It was determined that a combined deficit of microelements is accompanied by a distribution of copper content between different tissues (increase in red blood cell mass and cerebrum, decrease in myocardium), essential changes of indexes of hypothalamo-hypophysis-thyroid axis, oxygen-dependent metabolism, antiradical defense, exacerbating the effects of negative influence of each of them on organism. It was established that HTG_{I+Cu} causes a suppression of oxygen-dependent processes. In thyroid gland, it is shown a decrease of content of dyenic conjugates (DC) by 69,70% , of TBA-

reacting products (TBA-RP) by 47,72% in diencephalon, the volume of modified proteins (VMP) - by 37,10-98,98% in the tissues of diencephalons. The results obtained let us to suggest a pivotal role of microelement dysbalance and metabolic mechanisms in pathogenesis of cardiological pathology under thyroid dysfunction. The development of HTG_{I+Cu} exhausts the resources of AOD: decreases the activity of catalase (on 47,05%), superoxide dismutase (on 33,13%), ceruloplasmine (on 33,93%) and saturation of transferrin with iron (on 56,76%) against the background of selective rise in the activity of glutathionreductase (in 2,8 time) in comparison with the control data. The long-term disturbances of antyoxidative defence can be the reason of manifestation of oxygendependent processes and the development of pathological changes in separate physiological systems of organism.

Key words: hypofunction of thyroid gland, microelement imbalance, freeradical oxidation of lipids, peroxidative oxidation of proteins, antioxidant system.

Ivano-Frankivsk Medical University

REFERENCES

1. Honcharova OA. Gender peculiarities of thyroid homeostasis in patients of different age with autoimmune thyroiditis. *Problems of Aging and Longevity*. 2012; 21(3):336-42.
2. Moskalenko RA. Morphogenesis of thyroid gland in conditions of induced microelement deficiency and correction of such influence by glutargin. *Herald of Sumy State University*. 2010;1:27-36.
3. Marsakova NV, Esypenko BE. Metabolism of iodine, carbohydrates and proteins in rats in deficiency of iodine, copper and cobalt. *Physiologic J*. 1990;36:51-9.
4. Farkhutdinova L. Role of microelements in development of pathology of thyroid gland. *Physician*. 2006;3:43-4.
5. Fal'fushyn'ska HI, Hnatyshyna LL, Osadchuk DV. Metallic depot function and antioxidant features of thyroid gland in humans with iodine deficiency nodular colloid goiter. *Ukr Biochem J*. 2011;83(6):92-7.
6. Oribko IB. Biological role of copper in oxidation reducing processes in the organism. *News of Dentistry*. 2000;2:61-2.
7. Brent GA. The molecular basis of the thyroid hormone action. *The New Engl J of Medicine*. 1994; 331:847-53.
8. Anikeeva TV, Maksimova LY, Sinyachenko OV. Content of copper and zinc in hair and blood in ischemic and chronic rheumatic heart diseases. *Ukr Med Almanac*. 2009;1:7-9.
9. Anikeeva TV, Maksimova LY, Sinyachenko OV. Content of copper and zinc in hair and blood in ischemic and chronic rheumatic heart diseases. *Ukr Med Almanac*. 2009;1:7-9.
10. Dubinina EE, Morozova MH, Leonova NV. Oxidative modification of blood plasma proteins of patients with psychological disorders: depression, depersonalization. *Issues of Med Chemistry*. 2000;4:7-9.
11. Lezhenko HO, Pashkova OE, Kamenshyk AV. State of activity of peroxidation of proteins in children and

- patients with diabetes mellitus in dynamics of disease. Clin Pediatrics. 2008;6:51-6.
12. Topchyu II, Kirienko AN, Bondar' TN. Lipid peroxidation and metabolism of nitric oxide in patients with chronic kidney disease in dynamics of treatment. Ukr J Nephrol and Dialysis. 2012;1:C.3-8.
 13. Bezrukov OF, Grygor'ev PE. Role of concentration of copper containing compounds in diet and the incidence of thyroid pathology. Tavrian Medical and Biological Newspaper. 2010;13(4):11-3.
 14. Krasnokuts'kyi SV. Vitamin E in prophylaxis and treatment of states linked with the activation lipid peroxidation. Circulation and Hemostasis (Gift). 2010;1-2:115-20.
 15. Martinez-Galan JR, Pedraza P, Santacana M. Early effect of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. J Clin Invest. 1997;99:2701-2709.
 16. Charnosh SM. Comparative characteristics of three experimental models of hypothyroidism. Herald of Scientific Researches. 2007;2:113-5.
 17. Yamamoto M, Aklyama C, Aikawa H. D-penicillamine – induced copper deficiency in suckling mice: neurological abnormalities and brain mitochondrial enzyme activities. Developmental Brain Research. 1990;55(1):51-5.
 18. Barysheva ES. Role of microelements in functional and structural homeostasis of thyroid gland. Physician. 2010;7(37):1-12.
 19. Dunn JT, Grutchfield HE, Gutekunst R. Two simple methods for measuring iodine in urine. Thyroid. 1993;3(2):119-23.
 20. Kulimbetov MT, Rasyhtov MM, Saatov TS. Modeling of experimental hypothyroidism caused by natural iodine chronic nutrient deficiency. Int Endocr J. 2009;2(20):22-27.
 21. Romanyuk AM, Moskalenko. Peculiarities of metabolism of microelements in thyroid gland in proliferative diseases in conditions of influence of salts of heavy metals. Herald of Sumy State University. 2007;1:9-13.
 22. Panishyna NG, Yurzhenko NM, Briuzgina TS Status of lipid peroxidation in experimental hypothyroidism. BMJ. 2008;1:104-106.
 23. Neyko EM. Microelements in medicine. Contribution of scientists of Ivano-Frankivsk state medical university. Galician Medical J. 2008;2:5-8.
 24. Kryuk YY, Makhneva AV, Zolotukhin SE. Peculiarities of manifestation of oxidative stress in hypothyroidism of different degree of severity in an experiment. Pathol. 2011;8(2):62-5.
 25. Kul'chyts'kyi OK, Potapenko RI, Novikova SM, Burchyns'ka MK. Activity of the processes of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in rats of different age in conditions of action of intermittent hypobaric hypoxia. Problems of Aging and Longevity. 2011;20(3):291-301.
 26. Pinyazhko RO, Hzhchots'kyi MR. Changes of oxidative metabolism in conditions of experimental esophagitis on the background of hypothyroid dishomeostasis and correction by melatonin. AML. 2011;1:77-81.
 27. Drobins'ka OV, Hayda LM, Dvorschenko KO. State of system of lipid peroxidation and antioxidant defense in parietal cells in conditions of development of experimental chronic atrophic gastritis. Ukr Biochemical J. 2010;82(5):85-91.

Івано-Франківськ. мед. ун-т МОЗ України
E-mail: Voronich@meta.ua

Матеріал надійшов до редакції 21.10.2013