

## СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

У досліджах на самцях і самках щурів з експериментальним гіпотиреозом було визначено активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС), ферментів, що контролюють процеси енергозабезпечення в міокарді. Гіпотиреоз викликали шляхом щоденного згодовування 75 мг/кг мерказолілу. Через 5, 10 та 15 днів від початку експерименту в гомогенаті міокарда шлуночків досліджували вміст первинних та вторинних продуктів ПОЛ, активність ферментів антиоксидантної системи – супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР). Крім того, вивчали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) і цитохромоксидази (ЦО). Встановили, що розвиток експериментального гіпотиреозу викликає накопичення в міокарді тварин обох статей первинних та вторинних продуктів ПОЛ, що в самців було більш суттєвим лише на ранньому етапі розвитку патології (5 днів). Прогресування дефіциту тиреоїдних гормонів гірше впливало на активність АОС міокарда самок, що підтверджувалося суттєвішим, ніж у самців, пригніченням активності СОД, ГП та ГР. Відсутність подальшої (10 та 15 днів експерименту) відмінності між самцями і самками за вмістом продуктів ПОЛ була результатом кращого у самців функціонування ферментів АОС. Прогресування гіпофункції щитоподібної залози викликало пригнічення активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, що більшою мірою проявлялося в самок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз, метаболізм міокарда, стать.

ВСТУП. В останні 10 років, за результатами численних досліджень, присвячених проблемі гіпотиреозу, суттєво змінилося ставлення до проблеми гіпотиреозу. Цю патологію віднесено до групи найбільш поширених ендокринопатій через те, що 10–12 % працездатного населення страждають від субклінічних варіантів. Поряд із тим, яскраво виражений за зміною рівня основних тиреоїдних гормонів гіпотиреоз може перебігати безсимптомно, що провокує розвиток ускладнень. У 70–80 % хворих на гіпотиреоз є симптоми ураження серця – гіпотиреоїдна міокардіодистрофія, порушення ритму та функціональної спроможності скоротливого міокарда, викликане структурною його дезорганізацією: порушенням транскapілярного проникнення білків, дистрофією і фіброзом міокарда [2, 8, 11, 13].

Зважаючи на низку наукових досліджень, які свідчать про особливості розвитку патології серця залежно від статі [12], та дані ВООЗ, які показують, що серед людей віком понад 60 років гіпотиреоз реєструється в 6 % жінок та лише в 2,5 % чоловіків [1], актуальним на сьогодні є вивчення особливостей патогенезу пошкодження серця за умов недостатньої гормонопродукуючої функції щитоподібної залози

© М. Р. Хара, В. М. Михайлюк, 2011.

зи в статевому аспекті. У доступних наукових джерелах немає інформації про особливості порушень метаболізму в міокарді при гіпотиреозі у людей чи тварин різної статі. Отримання таких даних сприяло б більш диференційованому підходу до лікування та профілактики ускладнень з боку серця у таких хворих. Метою дослідження було встановити статеві відмінності метаболічних порушень у міокарді щурів з експериментальним гіпотиреозом в динаміці його розвитку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди провели на 48 статевозрілих самцях та самках щурів, у яких відтворювали гіпотиреоз шляхом введення мерказолілу (75 мг/кг) протягом 15 днів. Через 5, 10 та 15 діб експерименту в міокарді шлуночків досліджували вміст первинних (дієнові – ДК і триєнові кон'югати – ТК) [6] та вторинних (ТБК-активні продукти – ТБК-АП) продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [7], активність ферментів антиоксидантної системи (АОС), зокрема супероксиддисмутази (СОД) [10], каталази (КАТ) [3], глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) [5]. Для оцінки стану енергозабезпечення визначали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) [9] та цитохромоксидази (ЦО) [4]. Усі

експерименти проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001). Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Проведені дослідження показали, що експериментальне відтворення недостатньої гормонопродуруючої функції щитоподібної залози незалежно від статі тварин викликало розвиток метаболічних змін у міокарді (табл. 1). Це підтверджувалося накопиченням у ньому первинних та вторинних продуктів ПОЛ. Зокрема, через 5 днів від початку експерименту вміст ДК в міокарді самок зріс у 2 рази, ТК – у 2,2 раза. Через 10 днів спостереження дані показники стали меншими за попередні, відповідно, на 37 % та 2,9 раза, достовірно не відрізняючись від контролю. Друга хвиля підвищення вмісту первинних продуктів ПОЛ у міокарді самок з експериментальним гіпотиреозом відбулася через 15 днів від моменту згодовування мерказолілу. Приріст відносно контролю ДК та ТК на даному етапі спостереження склав 3,7 та 3,7 раза відповідно. Динаміка вмісту вторинних продуктів ПОЛ була подібною. Через 5 днів експерименту вміст ТБК-АП у міокарді самок зріс на 39 %, через 10 днів переважав контрольне значення лише на 5 %, через 15 днів – на 80 %.

Хвилеподібний характер змін зазначених вище показників може стати зрозумілим, зважаючи на динаміку активності ферментів АОС. Так, через 5 днів згодовування мерказолілу активність СОД зменшилася у 14,7 раза, через 10 днів залишалася меншою в 11 разів, через 15 днів – у 8,2 раза, що свідчило про ранню та значну депресію ферменту. Разом із тим, активність КАТ через 5 днів спостереження зросла у 2,6 раза, ГП – в 1,6 раза, ГР – у 2,5 раза. Через 10 днів експерименту показники активності КАТ та ГП переважали контроль, відповідно, в 2,5 та 2,8 раза, що пояснює значне зменшення вмісту ДК та ТК у міокарді в даний період маніфестації гіпотиреозу. Відсутність достовірної різниці за активністю ГР відобразило фактичне її зменшення. Через 15 днів розвитку експериментального гіпотиреозу про напруження системи антиоксидантного захисту міокарда свідчила лише у 2,8 раза збільшена активність КАТ при незмінних, порівняно з контролем, значеннях ГП та ГР. Зважаючи на розвиток патологічного процесу і метаболічних порушень у міокарді, що підтверджувався суттєвим накопиченням первинних та вторинних продуктів ПОЛ, такий стан речей вказував на недостатню активність АОС та, за винятком КАТ, найімовірніше, був наслідком значної депресії вищезазначених ферментів.

У самців динаміка показників ПОЛ та АОС була подібною до такої в самок. Вміст ДК та ТК через 5 днів спостереження збільшився у 5,3 та 5,1 раза, через 10 днів переважав контрольне значення в 1,8 та 1,7 раза, через 15 днів – в 4,6 та 4,3 раза відповідно. Вміст ТБК-АП через 5 днів експерименту зріс у 5 разів, через

Таблиця 1 – Показники активності ліпопероксидації та антиоксидантного захисту міокарда самців і самок тварин з гіпотиреозом (M±m, n=6)

Показник	Стать	Термін спостереження			
		К	5 днів	10 днів	15 днів
ДК, (ум. од./г)·10 <sup>-3</sup>	♀	78,8±6,0	162,3±16,1 ***###	103,0±17,1	290,0±2,4 ***
	♂	64,5±4,3	339,5±6,1 ***	117,3±22,6 *	295,7±4,2 ***
ТК, (ум. од./г)·10 <sup>-3</sup>	♀	76,2±3,3	169,7±15,3 ***	109,0±17,3	284,3±2,9 ***
	♂	67,5±4,1	341,0±5,8 ***###	118,0±20,8 *	291,5±2,9 ***
ТБК-АП, (мкмоль/кг)·10 <sup>-3</sup>	♀	323,8±4,2	449,7±3,9 ***	340,0±4,2 *	582,8±7,6 ***
	♂	382,8±7,6	853,2±21,8 ***###	395,5±5,8 ###	707,0±18,2 ***###
СОД, (ум. од./мг)·10 <sup>-2</sup>	♀	65,0 ±1,6	4,4±0,6 ***	5,9±0,7 ***	7,9±0,2 ***
	♂	62,8±0,4	5,9±0,2 *** #	4,1±0,5 *** #	48,0±0,5 ***###
КАТ, мккат/кг	♀	1,94±0,12	5,05±0,02 ***	4,81±0,16 ***	5,35±0,04 ***
	♂	1,69±0,08	4,60±0,19 *** #	4,29±0,29 ***	5,75±0,12 *** #
ГП, ммоль/хв·кг	♀	0,09±0,03	0,14±0,02 *	0,25±0,03 ***	0,10±0,01
	♂	0,13±0,01	0,16±0,08	0,24±0,09	0,08±0,01 ***
ГР, ммоль/хв·кг	♀	0,024±0,003	0,061±0,010 *	0,030±0,004	0,028±0,002
	♂	0,031±0,004	0,043±0,009	0,033±0,006	0,030±0,006

Примітка. \* – достовірна відмінність відносно контролю (\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001); # – остоверна відмінність між статтями (# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001).

10 днів був на рівні контролю, через 15 днів переважав порівнюване значення на 85 %.

Активність СОД через 5 днів від початку згодовування мерказолілу стала меншою в 10,6 раза, через 10 днів – в 15,5 раза, через 15 днів – лише на 31 %. Активність КАТ, аналогічно до самок, зростала, що через 5 днів спостереження становило 2,7 раза, через 10 днів – 2,5 раза, через 15 днів – 3,4 раза. Слід зазначити, що достовірні зміни активності ГП, які відображали зменшення активності ферменту на 62,5 %, реєстрували лише через 15 днів спостереження. Динаміки активності ГР зареєстровано не було.

Для визначення статеві відмінності досліджуваних показників було проведено порівняння динаміки та абсолютних значень у самців і самок в аналогічні періоди розвитку гіпотиреозу. Варто сказати, що за вмістом первинних продуктів ПОЛ групи різнилися лише через 5 днів від початку спостереження, зокрема вміст ДК у міокарді самців був у 2,1 раза більшим, ТК – у 2 рази. Суттєвіша відмінність виявилася за вмістом ТБК-АП. Так, через 5 днів спостереження даний показник самців переважав такий у самок в 1,9 раза, через 10 днів – на 16 %, через 15 днів – на 21 %. Загалом, відсутність значної різниці порівнюваних значень самців і самок, зважаючи на суттєвіший у самців приріст вмісту продуктів ПОЛ, можна пояснити більшою в останніх активністю СОД через 15 днів експерименту. Значення даного показника у самців переважало таке у самок в 6,1 раза. До того ж, і активність КАТ була на 7,5 % більшою, ніж у самок. Такий стан речей дозволяє стверджувати, що прогресування дефіциту тиреоїдних гормонів справляє гірший вплив на міокард самок. Незважаючи на антиоксидантні властивості естрогенів, ферментативна ланка АОС у них страждає сильніше, що проявляється пригніченням активності СОД, ГП та ГР.

Важливу роль у життєдіяльності міокарда відіграє енергозабезпечення, що одночасно є критерієм метаболічної ефективності тирео-

їдних гормонів. Для оцінки даного процесу в динаміці розвитку мерказолілового гіпотиреозу було проаналізовано активність СДГ та ЦО і проведено порівняльний аналіз показників, отриманих у самців і самок (табл. 2). Встановлено, що в самок активність СДГ зменшувалася вже через 5 днів від початку згодовування тваринам мерказолілу в зазначеній дозі, що становило 22 % і підтверджувало не лише адекватність експериментальної моделі, але й пригнічення ефективності циклу Кребса. Через 10 днів дана закономірність збереглася, а через 15 активність СДГ була меншою за контрольне значення на 25 %, що свідчило про поглиблення встановлених порушень. Аналогічні зміни виявлено і при аналізі активності ЦО в міокарді самок, яка через 5 днів від початку моделювання гіпотиреозу стала меншою на 21 %, через 10 днів – на 16 %, а через 15 днів – на 27 %. У самців активність обох досліджуваних ферментів також знижувалася, що через 5 днів спостереження для СДГ становило 22 %, через 10 днів – 24 %, через 15 днів – 27 %, для ЦО – 19, 23 та 18 % відповідно.

Варто зазначити, що чітка і достовірна відмінність між самцями і самками спостерігалася лише при аналізі активності ЦО. Попри встановлену депресію у тварин обох статей, активність ферменту на всіх етапах розвитку гіпотиреозу була достовірно більшою у самців – на 10, 5 та 16 % відповідно. Зважаючи на головну відмінність самців і самок, яка полягає у рівні естрогенів у крові, можна вказати на суттєву залежність метаболічних ефектів тиреоїдних гормонів у міокардіоцитах від жіночих статевих гормонів. Очевидно, суттєвіше порушення енергозабезпечення міокарда самок є підґрунтям для розвитку міокардіопатії, ступінь вираження якої у самців та самок і буде предметом подальших досліджень.

**ВИСНОВКИ.** 1. Розвиток експериментального мерказолілового гіпотиреозу викликає накопичення в міокарді первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації, що в самців є

Таблиця 2 – Показники активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази в міокарді самців і самок тварин з гіпотиреозом ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Термін спостереження			
		К	5 днів	10 днів	15 днів
СДГ, (ммоль/кг·хв)	♀	16,57±0,34	12,93±0,31 ***	12,94±0,22 ***	12,43±0,16 ***
	♂	16,71±0,20	13,06±0,37 ***	12,64±0,49 ***	12,13±0,09 ***
ЦО, (ммоль/кг·хв)	♀	7,13±0,07	5,65±0,10 ***	5,97±0,09 ***	5,20±0,09 ***
	♂	7,38±0,15	6,19±0,11 *** #	5,68±0,08 *** ###	6,05±0,12 *** ###

Примітка. \* – достовірна відмінність відносно контролю (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ); # – достовірна відмінність між статями (# –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$ ).

більш суттєвим лише на ранньому етапі розвитку патології (5 днів згодовування 75 мг/кг мерказолілу).

2. Прогресування дефіциту тиреоїдних гормонів справляє гірший вплив на антиоксидантну систему міокарда самок, що підтверджується суттєвішим, ніж у самців, пригніченням активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Відсутність

подальшої (10 та 15 днів експерименту) відмінності між самцями і самками за вмістом продуктів ліпопероксидації є результатом кращого у самців функціонування системи антиоксидантного захисту.

3. Прогресування гіпофункції щитоподібної залози викликає пригнічення активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, що більшою мірою проявляється в самок.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов Г. А. Заболевания щитовидной железы / Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина. – М. : Издательский дом журнала “Здоровье”, 1998. – С. 38.

2. “Гипотиреозное” сердце / Е. М. Нейко, Л. В. Глушко, В. И. Боцюрко, Ю. В. Боцюрко // Укр. кардіол. журн. – 1996. – № 1. – С. 71–77.

3. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. М. Майорова, В. Э. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

4. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.

5. Круглікова Г. О. Методи визначення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази / Г. О. Круглікова, У. М. Штутман // Укр. біохим. журн. – 1976. – **68**, № 2. – С. 223–338.

6. Методика определения концентрации ДК и ТК в биологических субстратах / [под ред. М. И. Прохоровой]. – Л. : Издательство Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

7. Методика определения концентрации МДА в биологических субстратах / [под ред. М. И. Прохоровой]. – Л. : Издательство Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

8. Особенности гемодинамики, электрофизиологических показателей сердца и дифференцированная терапия пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с субклинической дисфункцией щитовидной железы / Ф. К. Рахматулло, Л. А. Бондаренко, А. М. Бибарсова [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 48–51.

9. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 168 с.

10. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

11. Терещенко И. В. Состояние сердца у больных гипотиреозом по результатам эхокардиографии / И. В. Терещенко, Т. П. Голдырева // Клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 28–30.

12. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHECT study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – № 364 (9438). – P. 953–962.

13. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature / T. Carrel, F. Eckstein, L. Englberger [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2002. – **4**, № 5. – P. 577–582.

**М. Р. Хара, В. Н. Михайлюк**

*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО*

## ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

### Резюме

*В исследованиях на самцах и самках крыс с экспериментальным гипотиреозом была определена активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС), ферментов, которые контролируют процессы энергообеспечения в миокарде. Гипотиреоз вызывали путём ежедневного скармливания 75 мг/кг мерказоліла. Через 5, 10 и 15 дней от начала эксперимента в гомогенате миокарда желудочков исследовали содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, активность ферментов анти-*

оксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР). Кроме того, изучали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохромоксидазы (ЦО). Установили, что развитие экспериментального гипотиреоза вызывает накопление в миокарде животных обоих полов первичных и вторичных продуктов ПОЛ, что в самцов было более существенным только на раннем этапе развития патологии (5 дней). Прогрессирование дефицита тиреоидных гормонов хуже влияло на активность АОС миокарда самок, что подтверждалось более существенным, чем у самцов, угнетением активности СОД, ГП и ГР. Отсутствие дальнейшего (10 и 15 дней эксперимента) отличия между самцами и самками за содержанием продуктов ПОЛ было результатом лучшего у самцов функционирования ферментов АОС. Прогрессирование гипофункции щитовидной железы вызвало угнетение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, что в большей мере проявлялось в самок.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипотиреоз, метаболизм миокарда, пол.

**M. R. Khara, V. M. Mykhailiuk**

*I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY*

## **SEX PECULIARITIES OF METABOLIC CHANGES IN MYOCARDIUM OF ANIMALS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS**

### **Summary**

*At the experiments on female and male rats with the experimental hypothyreosis activity of lipids peroxidation, antioxidative system enzymes, which control processes of energy supply was investigated in myocardium. Hypothyreosis was induced by everyday feeding of 75 mg/kg Mercasolil. In 5, 10 and 15 days after the experiment beginning, content of primary and secondary products of lipids peroxidation, antioxidative system enzymes activity – superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase were investigated in homogenate of myocardium ventricles. Besides, activity of succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase was studied. There was detected that the development of experimental hypothyreosis causes accumulation of primary and secondary products of lipids peroxidation in myocardium of the both sexes animals, what was more essential by males at the early stage of pathology development (5 days). Deficiency development of thyroid hormone made worse influence at the lipids peroxidation activity of females' myocardium, what is confirmed by more essential than by males activity suppression of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase. Absence of further (10 and 15 days of the experiment) difference between males and females on content of the lipids peroxidation products was the result of better functioning of the antioxidative system enzymes by males. Progression of thyroid body hyperfunction coursed activity suppression of succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase, what, mostly, was detected by females.*

**KEY WORDS:** hypothyreosis, myocardium metabolism, sex.

Отримано 07.09.11

**Адреса для листування:** В. М. Михайлюк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.