

УДК 616.441-008.61/.64 + 611.127]-092.9

## АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗЕ

Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: [veloval@mail.ru](mailto:veloval@mail.ru)

Изучались морфологическая характеристика миокарда, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у крыс с экспериментальным гипер- и гипотиреозом, которые создавались на 64 крысах линии Wistar. На 14-й день ежедневного введения левотироксина натрия в дозе 5,0 мкг/100г (гипертиреоз) отмечалось повышение концентрации свободного трийодтиронина до  $5,6 \pm 0,43$  пмоль/л и тетраiodтиронина до  $27,72 \pm 2,56$  пмоль/л (контроль –  $3,89 \pm 0,26$  пмоль/л и  $18,63 \pm 1,76$  пмоль/л соответственно). В то же время относительно интактной группы достоверно увеличились активности каталазы и супероксиддисмутазы, содержания малонового диальдегида и гидроперекисей липидов. В модели гипотиреоза, создаваемой трехнедельным ежедневным введением тиамазола в дозе 1,2 мг/100г, наоборот, выявлялось снижение концентрации свободного трийодтиронина до  $2,3 \pm 0,21$  пмоль/л и тетраiodтиронина до  $3,2 \pm 0,18$  пмоль/л, сопровождающееся статистически значимым увеличением активности супероксиддисмутазы и концентрации малонового диальдегида, при относительном постоянстве активности каталазы и содержания гидроперекисей. Также при этой модели наблюдались выраженные морфологические изменения в сердечной мышце и кровеносных сосудах (интерстициальный отёк и крупнокапельная жировая дистрофия миокарда, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, участки атрофии с развитием фиброза, поражение эндотелия сосудов с его набуханием).

**Ключевые слова:** гипертиреоз, гипотиреоз, дистрофия миокарда, гидроперекиси, малоновый диальдегид, каталаза, супероксиддисмутаза

## THE ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION AND THE MYOCARDIUM CONDITION IN EXPERIMENTAL HYPER- AND HYPOTHYREOSIS

Sabanov V.I., Dzhioev I.G., Lolaeva A.T.

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: [veloval@mail.ru](mailto:veloval@mail.ru)

The morphological characteristics of the myocardium, lipid peroxidation and antioxidant protection in rats with experimental hyper- and hypothyroidism, which were created on 64 rats of the Wistar line, were studied. on the 14th day of the daily injections of sodium levothyroxine at a dose of 5.0 µg/100g (hyperthyroidism), the concentration of free Triiodothyronine was increased to  $5.6 \pm 0.43$  pmol/L and tetraiodothyronine to  $27.72 \pm 2.56$  pmol/L (control –  $3.89 \pm 0.26$  pmol/L and  $18.63 \pm 1.76$  pmol/L, respectively). At the same time, the activity of catalase and superoxide dismutase, the content of malonic dialdehyde and hydroperoxides of lipids significantly increased relative to the intact group. In the model of hypothyroidism created by a three-week daily injections of Thiamazol at a dose of 1.2 mg/100 g, a decrease in the concentration of free Triiodothyronine to  $2.3 \pm 0.21$  pmol/L and tetraiodothyronine to  $3.2 \pm 0.18$  pmol/L was observed, accompanied by a statistically significant increase in the activity of superoxide dismutase and malonic dialdehyde concentration, with a relative constancy of catalase activity and hydroperoxides content. Also in this model, there is a pronounced morphological changes in the heart muscle and blood vessels (interstitial edema, and fatty degeneration of the myocardium, infiltration of lymphocytes and plasma cells, areas of atrophy with the development of fibrosis, vascular endothelial damage with its swelling).

**Keywords:** hyperthyreosis, hypothyreosis, myocardial dystrophy, hydroperoxide, malondialdehyde, catalase, superoxidisedismutase

Йодсодержащие тиреоидные гормоны участвуют в регуляции многих метаболических процессов, в том числе и энергетического обмена, активности процесса липопероксидации и, соответственно, антиоксидантной защиты. Также они повышают чувствительность к катехоламинам, системное артериальное давление, частоту и силу сердечных сокращений, двигательную активность, температуру тела, уровень глюкозы в крови, усиливают глюконеогенез, в печени тормозят синтез гликогена, усиливают липолиз, оказывают влияние на белковый обмен и многое

другое. Исходя из того, что тиреоидные гормоны выступают в роли одного из главных регуляторов энергетического обмена, мы посчитали необходимым провести исследование по изучению их влияния на активность процесса липопероксидации и антиоксидантную защиту. Свободные радикалы являются одним из ведущих факторов повреждения клеток организма, а адекватность защитных механизмов поддерживает их нормальное функционирование.

Ранее в нашей лаборатории изучалась антиоксидантная защита и перексидация

липидов при экспериментальных гипер- и гипокальциемиях [1, 2], созданных на крысах путем перорального введения больших доз витамина D и оперативного удаления паращитовидных желез. Было показано, что как гиперкальциемия, так гипокальциемия усиливают пероксидацию липидов с повышением содержания гидроперекисей и малонового диальдегида и одновременным ослаблением антиоксидантной защиты со снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы.

### Цель исследования

Изучить активность перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантной защиты и морфологическую характеристику сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальными гипер- и гипотиреозом.

### Материалы и методы исследования

Опыты были поставлены на 64 крысах-самках линии Wistar массой 180–270 г, разделенных на три группы. Первую составляли крысы с экспериментальным гипертиреозом, создаваемым ежедневным введением через зонд в желудок левотироксина натрия на протяжении 14 суток в дозе 5,0 мкг/100 г [3], разведенного в 1 мл водопроводной воды. На крысах второй группы была создана модель гипотиреоза, ежедневным внутрижелудочным введением тиамазола в дозе 1,2 мг/100 г [6], также разведенном в 1 мл водопроводной воды, но более продолжительно (21 день) для большего истощения запасов ранее синтезированных гормонов щитовидной железы и блокировки образования новых. Третью группу составляли интактные крысы, аналогично опытным, получавшие такой же объем воды.

По окончании опытов осуществляли забор крови из сердца крыс, находящихся в состоянии обезболивания предварительным внутрибрюшинным введением золегила – анестетика общего действия в дозе 1,0 мл/кг.

Об интенсивности перекисного окисления липидов судили по накоплению первичных (гидроперекиси в плазме крови) и вторичных (малоновый диальдегид в мембране эритроцитов) липидных радикалов в остатках полиненасыщенных жирных кислот. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности внутриклеточных ферментов: гемосодержащей каталазы, способной восстанавливать перекись водорода до воды, и супероксиддисмутазы, защищающий клетку от повреждающего действия супероксидного радикала ( $O_2^-$ ), хотя эффект этого фермента проявляется и внеклеточно (третий тип, содержащий медь в активном центре и цинк как структурный компонент. Исследуемые показатели определялись спектрофотометрически по общепринятым методикам [4].

О состоянии сердечно-сосудистой системы судили по морфологической картине при световой микроскопии после фиксации материала в 10%-м растворе формалина, приготовления срезов толщиной 6–8 мкм и окраски гематоксилин-эозином.

Полученные результаты статистически обрабатывались с применением параметрического метода сравнения средних величин ( $M \pm m$ ) контрольных и опытных значений, а степень достоверности оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Содержание крыс, уход, постановка опытов и вывод их из эксперимента, с последующей утилизацией, осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».

### Результаты исследования и их обсуждение

При завершении исследований в группе крыс с экспериментальным гипертиреозом концентрация свободного трийодтиронина составила  $5,6 \pm 0,43$  пмоль/л ( $p < 0,005$ ), а тетрайодтиронина –  $27,72 \pm 2,56$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом у контрольных животных уровни этих гормонов были  $3,89 \pm 0,26$  пмоль/л и  $18,63 \pm 1,76$  пмоль/л соответственно, что говорит о том, что модель с усиленным образованием гормонов щитовидной железы была достигнута.

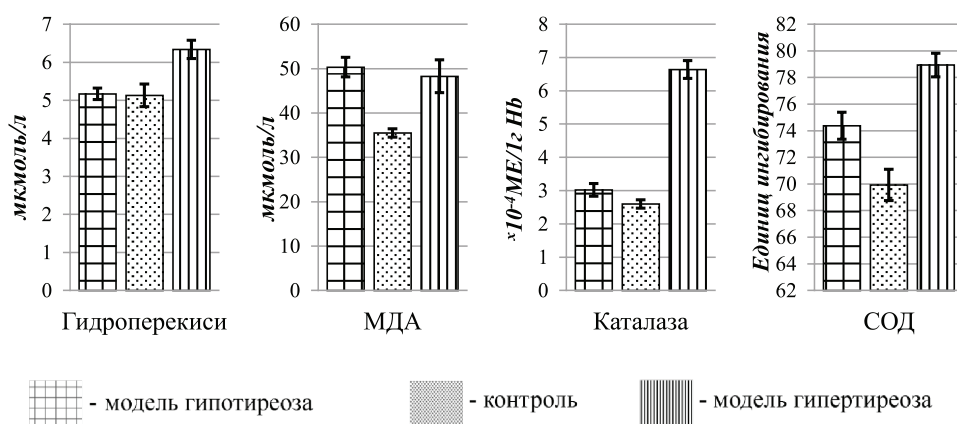


Рис. 1. Соотношения продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты у крыс в разных экспериментальных группах

Относительно данных контрольной группы крыс было выявлено усиление процессов перекисидации липидов: уровня гидроперекисей липидов в плазме крови с  $5,13 \pm 0,3$  мкмоль/л до  $6,34 \pm 0,24$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ); содержания малонового диальдегида в эритроцитах с  $35,5 \pm 0,96$  мкмоль/л до  $48,26 \pm 3,7$  мкмоль/л ( $p < 0,005$ ). Одновременно отмечалось увеличение в эритроцитах активности ферментов ( $p < 0,001$ ): каталазы с  $2,6 \pm 0,125 \times 10^{-4}$  МЕ/1г Нб (контроль) до  $6,64 \pm 0,27 \times 10^{-4}$  МЕ/1г Нб; супероксиддисмутазы с  $69,93 \pm 1,18$  ед. ингиб. (контроль) до  $78,94 \pm 0,89$  ед. ингиб. (рис. 1).

В группе крыс с экспериментальным гипотиреозом средняя концентрация свободного трийодтиронина составила  $2,3 \pm 0,21$  пмоль/л, а тетраiodтиронина –  $3,2 \pm 0,18$  пмоль/л, что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличалось от контроля. Относительно других изучаемых показателей было выявлено следующее: тенденция к повышению активности каталазы ( $p > 0,05$ ) до  $3,025 \pm 0,19 \times 10^{-4}$  МЕ/1г Нб и достоверное ( $p = 0,01$ ) увеличение до  $74,38 \pm 1,01$  ед. ингиб. активности супероксиддисмутазы. Уровень малонового диальдегида также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) увеличился до

$50,33 \pm 1,2$  мкмоль/л, а в содержании гидроперекисей липидов ( $5,17 \pm 0,15$  мкмоль/л) не было выявлено изменений (рис. 1).

Другие исследователи, как отечественные [5], так и иностранные [7, 9, 10], изучавшие особенности перекисидного окисления липидов при различных нарушениях функции щитовидной железы, показали как повышение содержания малонового диальдегида [5, 7, 10] и активности супероксиддисмутазы [5, 9], каталазы и глутатионпероксидазы с одновременным нарушением некоторых биохимических показателей печени при гипотиреозе [9], так и снижение антиоксидантной защиты при гипертиреозе [9].

В проведенных морфологических исследованиях после 21-дневного создания экспериментального гипотиреоза наблюдался выраженный интерстициальный отёк миокарда, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью эозинофилов (рис. 2, А). Практически весь объём кардиомиоцитов пребывал в состоянии крупнокапельной жировой дистрофии (рис. 2, Б). Встречались участки атрофии с развитием фиброза (рис. 2, В). Также наблюдалось поражение эндотелия сосудов с его набуханием (рис. 2, Г).

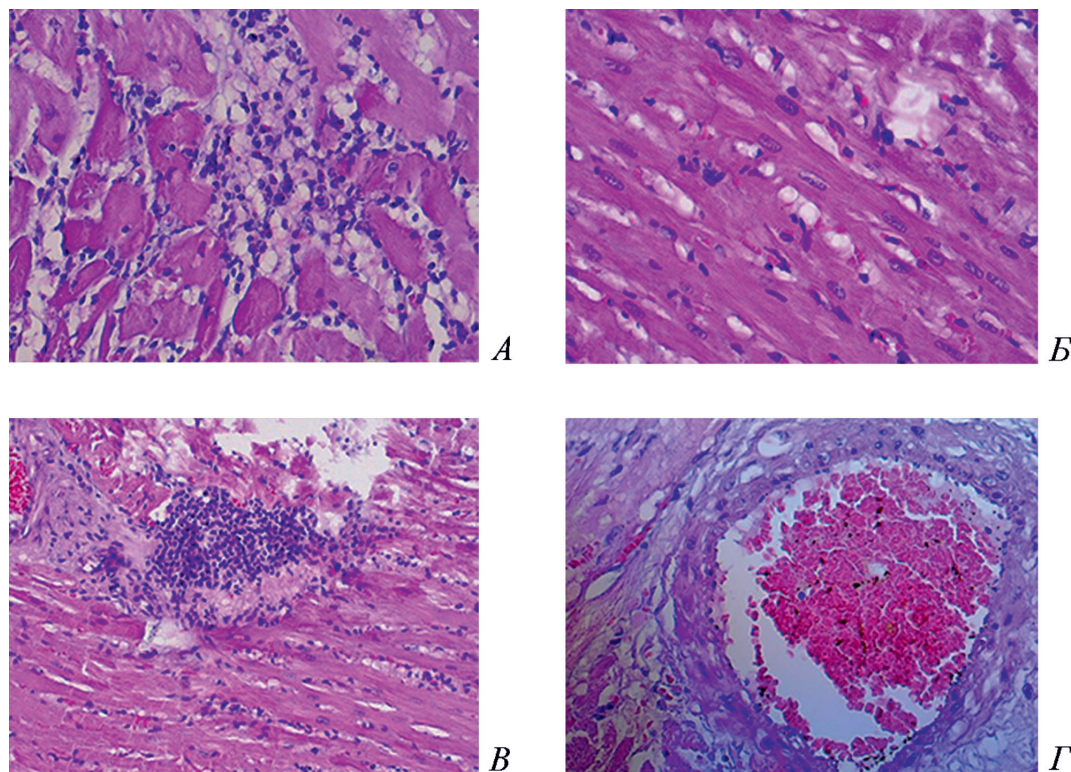


Рис. 2. Морфология миокарда крыс с экспериментальным гипотиреозом. Окраска гематоксилин-эозин (x400 и x200)



При экспериментальном гипертиреозе видимых морфологических изменений в большинстве микропрепаратов выявлено не было. Интерстициальный отёк и инфильтрация не обнаружены. Жировая дистрофия также не наблюдалась. Эндотелий сосудов не изменен. Но в отдельных случаях обнаруживалось его небольшое набухание.

Полученные нами результаты перекликаются с данными Duntas L.H., Chiovato L. [8], показавшими, что у кардиологических больных вероятность ухудшения состояния наблюдается даже при слабо-выраженном гипотиреозе.

### Заключение

В экспериментальных моделях как левотероксинового гипертиреоза, так и тиамазолового гипотиреоза обнаружено усиление перекисного окисления липидов, сопровождающееся повышением активности ферментов антиоксидантной защиты, особенно при гипертиреозе. В то же время при гипотиреозе морфологические изменения в миокарде и его сосудах были более выражены, что, возможно, в большей степени увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### Список литературы

1. Джиоев И.Г., Козаев А.В., Кабоева Б.Н., Батагова Ф.Э. Механизмы водовыделительной функции почек при экспериментальной острой почечной недостаточности на фоне гиперкальциемии // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10–10. – С. 1924–1928.
2. Джиоев И.Г., Козаев А.В., Кабоева Б.Н., Козаев Р.Э. Функционально-морфологическая характеристика почек и состояние антиоксидантной системы у крыс с экспериментальной гипокальциемией // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7–2. – С. 301–304.
3. Прилучный С.В., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Моисеев Л.Н., Расулова Ф.Ш. Влияние фенибута на клеточное и гуморальное звенья иммуногенеза в условиях экспериментального гипертиреоза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2010. – № 11. – С. 45–46.
4. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
5. Туктанов Н.В., Кичигин В.А. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы // *Вестник ЧГУ*. – 2013. – № 3. – С. 555–560.
6. Шаповалов П.Я., Сулкарнаева Г.А. Гемостаз, взаимодействие тромбин-фибриноген и липопероксидация при гипотиреозе // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – № 2. – С. 38–39.
7. Cheserek M.J., Wu G.R., Ntazinda A., Shi Y.H., Shen L.Y., Le G.W. Association between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism // *J Med Biochem*. – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 323–331.
8. Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism // *European Endocrinology*. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 157–160.
9. Messarah M., Saoudi M., Boumendjel A., Boulakoud M.S., Feki A.E. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart // *Environ Toxicol Pharmacol*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 33–41.
10. Erem C., Suleyman A.K., Civan N., Mentese A., Nuhoglu İ., Uzun A., Coskun H., Deger O. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism // *Endocr Res*. – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 350–360.