

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ТИРЕОСТАТИКІВ НА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГІПЕРТИРЕОЗУ

Л.М.Вороніна, В.М.Кравченко, Г.Б.Кравченко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: тиреоїдні гормони; гіпертиреоз; біохімічні показники; тетракон; мерказоліл

Досліджені окремі метаболічні ефекти потенційного тиреостатичного засобу, похідного 2-оксо-4-гідроксихінолону — тетракону у щурів з тиреотропіною моделлю гіпертиреозу в порівнянні з відомим тиреостатиком мерказолілом. Вивчений стан біохімічних показників — ключових метаболітів обміну вуглеводів, ліпідів, білків — глюкози, холестерину, сечовини, а також пігментного обміну — білірубіну. Встановлено, що тетракон майже не впливає на концентрацію сечовини і білірубіну і нормалізує вміст глюкози і холестерину в сироватці крові у тварин з експериментальним гіпертиреозом. Подібний ефект спостерігається і при уведенні мерказолілу, що може свідчити про однаковість механізму дії обох препаратів. Напевно, ці метаболічні ефекти первинно ґрунтуються на прояві специфічної тиреостатичної активності досліджуваних препаратів, тобто здатності до зниження рівня тиреоїдних гормонів у крові, зокрема підвищення вмісту глюкози в сироватці крові відбувається за рахунок потенціювання тиреоїдними гормонами дії катехоламінів, а підвищення рівня холестерину — завдяки стимуляції активності ферментів синтезу в печінці.

Зміни метаболізму в чутливих до дії тиреоїдних гормонів тканинах торкаються вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів [3, 6, 9, 13]. Дія гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) тироксину (Т₄) і трийодтироніну (Т₃) на організм пов'язана з рівнем їхньої секреції. Встановлено, що зміни тиреоїдного статусу спричиняють порушення ліпідного обміну як у випадку збільшення, так і у випадку зниження синтезу гормонів. На даний час ні у кого не викликає сумнівів той факт, що гормони ЩЗ мають виразний ліпотропний ефект і регулюють різні ланки ліпідного обміну. При тиреотоксикозі часто виявляється зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, а також нормальний або знижений рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [6, 8]. Причиною зниження рівня ЛПВЩ при тиреотоксикозі, ймовірно, є підвищення активності

печінкової ліпази (ПЛ). Виразна стимуляція печінкового ліпогенезу може пояснюватися прямим стимулюючим впливом надлишку тиреоїдних гормонів на секрецію інсуліну, що в ряді випадків супроводжується невеликим підвищенням рівня тригліцеридів та зниженням рівня глюкози [4, 5, 7], а також за рахунок індукції синтезу цитоплазматичної НАДФ-малатдегідрогенази [6, 10, 12]. Крім того, при тиреотоксикозі відбувається підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот і підвищення ступеня окиснення ліпідів. Дія гормонів Т₃ і Т₄ на жировий обмін частково може бути пов'язана з потенціюванням ефектів катехоламінів, які посилюють ліполіз через систему вторинного посередника — аденілатциклази-цАМФ [11].

Тироксин і трийодтиронін безпосередньо (наприклад, шляхом стимуляції ферментних систем) і опосередковано торкаються всіх

сторін вуглеводного обміну. Експериментальний та клінічний тиреотоксикоз характеризується посиленням катаболізму вуглеводів. При цьому спостерігається зменшення вмісту глікогену в печінці і м'язах, що обумовлено активуванням тиреоїдними гормонами фосфорилази та підвищенням чутливості до адреналіну. Існують дані про порушення синтезу глікогену і новоутворення глюкози з неуглеводних попередників при введенні тиреоїдних гормонів [3, 9].

Виразний тиреотоксикоз у людини супроводжується від'ємним азотистим балансом. При гіпертиреозі підвищується виділення аміаку і сечової кислоти. У крові підвищується вміст залишкового азоту та азоту амінокислот. Майже половина цих компонентів припадає на частку сечовини. Зростання секреції сечовини із сечею спостерігається у хворих на тиреотоксикоз [1, 3, 12].

Таким чином, наведені вище метаболічні зміни при дії надлишку тиреоїдних гормонів в організмі визначили мету даної експе-

Таблиця

Стан досліджуваних показників у щурів з експериментальним гіпертиреозом при введенні тетракону і мерказолілу (n=32)

| Групи тварин | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Тетракон | Мерказоліл |
|--------------------------|--------------------|----------------------|-------------|--------------|
| Маса, г | 142,0±15,91 | 111,00±3,22* | 128,00±3,49 | 147,00±9,67 |
| T ₃ , нмоль/л | 2,04±0,15 | 2,87±0,05* | 2,26±0,20** | 2,30±0,21** |
| T ₄ , нмоль/л | 64,24±4,27 | 84,4±4,52* | 66,2±5,01** | 61,28±5,23** |
| Маса ЩЗ, мг | 18,8±0,57 | 12,8±0,81* | 17,3±1,12 | 21,0±1,29** |
| Холестерин, ммоль/л | 2,20±0,13 | 1,20±0,10* | 2,03±0,14 | 2,10±0,14 |
| Білірубін, мкмоль/л | 1,40±0,86 | 1,30±0,11 | 0,85±0,19 | 0,90±0,31 |
| Сечовина, ммоль/л | 4,70±0,63 | 4,90±0,54 | 5,06±0,42 | 4,60±0,48 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,2±0,05 | 3,0±0,33* | 5,5±0,25 | 5,8±0,35 |

Примітки:

1) * — різниця вірогідна в порівнянні з групою інтактних тварин (P<0,05);

2) ** — різниця вірогідна в порівнянні з групою тварин з контрольною патологією (P<0,05).

риментальної роботи — вивчення механізмів впливу досліджуваного тиреостатика — тетракону на окремі ланки метаболізму вуглеводів, ліпідів і білків у порівнянні з референс-препаратом мерказолілом у тварин з експериментальним гіпертиреозом.

Матеріали та методи

Експерименти проведені на щурах різної статі масою 120-130 г. Усі тварини в залежності від умов впливу були розподілені на 4 групи: 1 — контрольні (інтактний контроль); 2 — тварини, у котрих викликали експериментальну модель гіпертиреозу (контрольна патологія); 3 — тварини з модельною патологією, котрим вводили досліджуваний препарат "Тетракон"; 4 — тварини, котрим вводили мерказоліл як препарат порівняння. В наших експериментах була використана модель тиреотропінової стимуляції щитоподібної залози. Для розвитку ТТГ-стимульованого гіпертиреозу експериментальним тваринам (щурам) вводили препарат ТТГ (тиреотропний гормон) в дозі 1 мкг/кг маси тіла [2] внутрішньоочеревинно протягом 10 днів. Використовували "Thyrotropic hormone from human pituitary" виробництва "Sigma-Aldrich", Німеччина. У дослідних серіях на фоні стимулювання ТТГ проводили введення тетракону та препарату порівняння мер-

казолілу в умовно терапевтичних дозах 10 мг/кг. Інтактним тваринам вводили фізіологічний розчин та плацебо. Ефективність досліджуваного засобу та стандартного препарату порівняння визначали за ступенем нівелювання змін, викликаних введенням ТТГ. Такими критеріями ефективності є показники вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові, динаміка змін маси тіла тварин та результати гістологічного дослідження ЩЗ у тварин. Тиреоїдні гормони T₃ і T₄ визначали за допомогою тест-систем для імуноферментного аналізу. Досліджувані показники холестерин, білірубін, сечовина та глюкоза визначалися на біохімічному аналізаторі типу Cobas Mira в сироватці крові. Статистична обробка одержаних результатів проведена методами з використанням критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Із наведених у таблиці результатів видно, що при уведенні ТТГ відбувається статистично вірогідне підвищення вмісту тиреоїдних гормонів тироксину і трийодтироніну, а також зменшення маси тіла тварин у порівнянні з інтактним контролем. Відомо, що тиротропін є потужним специфічним стимулятором функції ЩЗ, дія якого реалізується через систему

аденілатциклаза-цАМФ. Його основний гострий ефект зводиться до стимуляції продукції та секреції тиреоїдних гормонів, а хронічний — до гіпертрофії та гіперплазії ЩЗ [2]. У ряді випадків показано, що навіть одноразова ін'єкція ТТГ призводить до тривалого (до кількох діб) підвищення тиреоїдних гормонів у крові піддослідних тварин [2]. При визначенні тиростатичного ефекту досліджуваної сполуки тетракону встановлено, що він вірогідно знижує рівень досліджуваних гормонів у порівнянні з групою тварин з експериментально відтвореною моделлю гіпертиреозу, причому за специфічною дією не поступається еталонному препарату мерказолілу. Маса тіла тварин збільшується більш помітно при дії мерказолілу.

Зміни досліджуваних біохімічних показників у наших експериментах носили наступний характер: вміст холестерину у тварин з контрольною патологією вірогідно знижувався в порівнянні з інтактним контролем. Як свідчать дані авторів, зниження синтезу холестерину при дії тиреоїдних гормонів може бути обумовлено підвищенням вмісту коензиму А і пантотенової кислоти [1]. Відмічається, що при низькому вихідному рівні холестерину в тканинах тироксин активує його синтез, а при високому — пригнічує.

Вміст глюкози в крові у щурів з модельною патологією гіпертиреозу статистично вірогідно знижувався в порівнянні з групою інтактних тварин. Це може бути наслідком того, що всмоктування глюкози з кишечника при гіпертиреозі посилюється і прискорюється утилізація глюкози скелетними м'язами; відбувається недостатня фіксація глікогену в печінці, а також порушення його синтезу [1, 9]. Надлишок тиреоїдних гормонів у крові може також проявлятися у прискоренні фосфоглюконатного шляху метаболізму глюкози.

Стосовно показників сечовини та білірубину в сироватці крові можна стверджувати, що вони в усіх експериментальних групах тварин майже не змінювалися. Це можна пояснити, на наш погляд, незначною тривалістю експерименту та неглибокими порушеннями метаболізму в організмі тварин.

ВИСНОВКИ

1. При експериментальному гіпертиреозі відбуваються вірогідні зміни таких показників: зменшення маси тіла тварин, підвищення вмісту тиреоїдних гормонів, а також зниження маси щитоподіб-

ної залози, що підтверджує відтворення моделі захворювання.

2. Тетракон нормалізує вміст холестерину і глюкози в сироватці крові експериментальних тварин з гіпертиреозом.

3. Не виявлений вплив тетракону на показник пігментного обміну білірубину і на один із кінцевих продуктів білкового обміну — сечовину.

4. Аналогічні зміни досліджуваних показників були виявлені і при введенні мерказолілу, що може свідчити про однонаправленість механізмів дії обох препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
2. Доклінічне вивчення тиреостатичних та тиреоїдстимулюючих засобів / О.С.Ром-Богуславська, Т.С.Божко, І.В.Комарова та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2001. — С. 409-420.
3. Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии / Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.
4. Bakker S.J., ter Maaten J.C., Popp-Snijders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1206-1211.
5. Cachefo A., Boucher P., Vidon C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5353-5357.
6. Duntas L.H. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 287-293.
7. Liu X.Q., Rahman A., Bagdade J.D. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 28. — P. 266-270.
8. O'Brien T., Katz K., Hodge D. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 17-20.
9. Pimenta W.P., Silva Veiga J.A. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1999. — P. 77 (2). — P. 143-146.
10. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. // Int. J. Obes. Relat Metab. Disord. — 2000. — Suppl. 2. — P. 109-112.
11. Riis A.L., Gravholt C.H., Djurhuus C.B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4747-4753.
12. Shin D.J., Osborne T.F. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 34114-34118.
13. Tan K.C., Shiu S.W., Kung A.W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 140-143.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-99.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 17.02.2004 р.