

7. Скрипник М. І. Біохімічні механізми розвитку виразки шлунка за умов стресу / М. І. Скрипник // Український біохімічний журнал. — 2001. — № 1. — С. 110-114.

8. Стефанов А. В. Оценка специфической фармакологической активности лекарственных средств / А. В. Стефанов. — К. : Авиценна, 2002. — 567 с.

9. Ezer E. Prevention of experimental gastric ulcer in rats by a substance? Which increases biosynthesis of

acid Mucopolysaccharides / E. Ezer, L. Szporny // J. Pharm. Pharmacol. — 1970. — Vol. 22, N 2. — P. 143-159.

10. Duration of inhibition of platelet prostaglandin formation and aggregation by injected by aspirin or indomethacin / J. J. Kosis, J. Harandovich, M. J. Silver [et al.] // Prostaglandins. — 1973. — Vol. 3, N 2. — P. 141-144.

УДК 616.441-008.61/.64-092.4:616.441-006:576.32/.36

В. О. Ратушненко

ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПО- І ГІПЕРТИРЕОЗІ

Одеський державний медичний університет

У сучасній експериментальній і клінічній медицині приділяється велика увага вивченню гормональної регуляції фізіологічних функцій організму [1–3]. Серед численних аспектів цього напрямку важливого значення набувають питання, що стосуються уточнення механізмів регуляції секреції та дії тиреоїдних гормонів [4–6]. Згідно з даними літератури, одним із головних регуляторів секреції тироксину і трийодтироніну є аденогіпофізарний тиреотропний гормон (ТТГ), який діє на щитоподібну залозу (ЩЗ) за допомогою аденілатциклазної системи (АЦС). Доведено, що у функціонуванні гормон-чутливої АЦС відіграють важливу роль відновлені й окиснені компоненти тіол-дисульфідної системи (ТДС) — сульфгідрильні (-SH) і дисульфідні (-S-S-) групи [7]. Причому їх співвідношення є найважливішим чинником, що визначає реактивність АЦС до гормональних дій і селективність процесу сигнальної трансдукції. Проте залишається мало дослідженою функціональна роль ТДС у формуванні тиреоїдного статусу. Інтерес до цієї проблеми обумовлений не тільки значенням її для розуміння фундаментальних основ регуляторної дії гормонів ЩЗ, але

і для практики клінічної ендокринології.

Мета дослідження — з'ясування функціональної ролі тіол-дисульфідної системи у розвитку експериментального гіпотиреозу у щурів на основі оцінки реакційної здатності білкових і небілкових -SH і -S-S-груп та їх окисно-відновних перетворень.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено на 45 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях (вік 60–70 діб) масою від 175 до 210 г. Функціонування компонентів ТДС досліджено у 15 інтактних щурів, у 15 щурів за умов експериментального гіпертиреозу і у 15 за умов експериментального гіпотиреозу. Для відтворення моделі експериментального гіпотиреозу використовували відповідно мерказоліл (5 мг) і L-тироксин (50 мг). Моделі експериментального гіпо- і гіпертиреозу оцінювалися як помірно виражені. Підставою цьому служили показники ректальної температури, яку вимірювали електротермометром ТПЕМ-1, як описано у роботі [8]. Для моделювання експериментального гіпертиреозу 15 статевозрілим

щурам за допомогою зонда ентерально вводили водний розчин таблетки L-тироксину із розрахунку 10 мкг/добу на 100 г маси протягом 5 діб. Введення щурам L-тироксину закінчувалося після досягнення ректальної температури на рівні 39,9–41,6 °C [3; 6; 8]. З метою моделювання експериментального гіпотиреозу 15 статевозрілим щурам за допомогою зонда ентерально вводили водний розчин таблетки мерказолілу із розрахунку 1 мг/добу на 100 г маси протягом 5 діб. Введення щурам мерказолілу закінчувалося після досягнення ректальної температури позначок 35,2–36,1 °C [8].

Контрольну групу утворили 15 інтактних статевозрілих щурів, яким за допомогою зонда ентерально вводили дистильовану воду протягом 5 діб. Ректальна температура в контрольній групі щурів дорівнювала 38,5–39,5 °C.

Розчини L-тироксину і мерказолілу вводили щодня о 9.00 у приміщенні експериментальної лабораторії при температурі 22 °C (перед введенням розчини підігрівали до 22 °C). Умови знаходження щурів у віварії та раціон годування стандартні. За 2 год перед дослідженнями щурів позбавляли їжі і потім ви-



мірювали масу тварин і ректальну температуру. Впродовж 5 діб щури знаходилися в обмінній клітці. Після закінчення введення L-тироксину, мерказолілу і води проводили декапітацію тварин під ефірним наркозом, після чого брали кров. Експериментальні дослідження проведено з дотриманням вимог GCP і Комісії з питань біоетики Одеського державного медичного університету (Протокол № 32 А від 27 квітня 2007 р.).

Функціонування ТДС у сироватці крові щурів вивчено за вмістом реакційноздатних білкових і небілкових -SH і -S-S-груп (мкмоль/л) у реакції меркаптідоутворення з іонами срібла (Ag^+) методом амперметричного титрування [9]. За співвідношенням між відновленими (R-SH) і окисненими (R-S-S-R) формами тіолів розраховували білковий і небілковий тіол-дисульфідні коефіцієнти (SH/SS коефіцієнти, абс.), значення яких відображає стан окисно-відновної рівноваги у ТДС [9]. Ці показники визначали в сироватці крові щурів до і після введення L-тироксину, мерказолілу і плацебо.

Результати дослідження та їх обговорення

У сироватці крові інтактних щурів кількість вільних білкових -SH-груп переважає над вмістом білкових -S-S-груп, тому показник білкового SH/SS коефіцієнта вказує на зміщення окисно-відновної рівноваги у ТДС сироватки крові інтактних щурів у бік відновних (R-SH) форм білкових тіолів (таблиця).

Високу функціональну активність білкових -SH-груп у сироватці крові щурів можна пояснити біохімічними властивостями -SH-груп залишків цистеїну і -S-S-груп цистину в білках, які вносять значний вклад відповідно в реакційну здатність білкових молекул і стабілізацію їх структури, а отже, і в здійснення їх біологічних функцій [10].

Поряд із цим, кількість вільних небілкових -SH-груп у си-

роватці крові інтактних щурів була суттєво нижчою, ніж вміст небілкових -S-S-груп, тому небілковий SH/SS коефіцієнт вказує на зміщення рівноваги між небілковими компонентами ТДС у бік окиснених (R-S-S-R) форм низькомолекулярних тіолів. Суттєве зниження функціональної активності небілкових -SH-груп у сироватці крові інтактних щурів можна пояснити особливостями фізико-хімічних властивостей тіолів низькомолекулярного походження (глутатіону, цистеїну, гомоцистеїну та ін.), які в природі існують у двох формах — відновленій (R-SH) і окисненій (R-S-S-R) [11]. Причому вони є переважаючими у

всіх тваринних клітинах, а не в плазмі крові. Саме у клітинах, а не в плазмі крові протікають процеси метаболізму та катаболізму тіолів низькомолекулярного походження, а також оборотні реакції окиснення -SH в -S-S-групи [12]. За фізіологічних умов проникність клітинних мембран для тіолів низькомолекулярного походження незначна, але «міграція» їх у периферичну кров все ж таки відбувається, де вони утворюють змішані дисульфідні як низькомолекулярні (R-S-S-R), так і білкові (R-S-S-P). Не можна виключити, що утворення змішаних дисульфідних зв'язків між тіолами низькомолекулярного

Таблиця

Вміст білкових і небілкових -SH і -S-S-груп (мкмоль/л), білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти (абс.) у сироватці крові щурів за умов експериментального гіпер- і гіпотиреозу, n=15

Біохімічний показник	Стат. показ.	Інтактні тварини	Експеримент. гіпертиреоз	Експеримент. гіпотиреоз
Вміст білкових -SH і -S-S-груп				
-SH-групи	M±m % P P ₁	526,00±19,10 100 — —	465,00±20,26 88,4 <0,05 —	667,00±32,91 126,8 <0,05 <0,05
-S-S-групи	M±m % P P ₁	193,00±9,25 100 — —	234,00±10,38 121,2 <0,05 —	301,00±21,27 156,0 <0,05 <0,05
SH/SS коефіцієнт	M±m % P P ₁	2,76±0,21 100 — —	2,00±0,14 72,5 <0,05 —	2,26±0,19 81,9 <0,05 <0,05
Вміст небілкових -SH і -S-S-груп				
-SH-групи	M±m % P P ₁	21,00±3,68 100 — —	10,00±2,14 47,6 <0,05 —	47,00±3,39 223,8 <0,05 <0,05
-S-S-групи	M±m % P P ₁	38,00±1,37 100 — —	45,00±1,89 118,4 <0,05 —	25,00±3,38 65,8 <0,05 <0,05
SH/SS коефіцієнт	M±m % P P ₁	0,55±0,10 100 — —	0,23±0,05 41,8 <0,05 —	2,03±0,40 369,1 <0,05 >0,05

Примітка. P — вірогідність відмінностей порівняно з інтактними тваринами; P₁ — вірогідність відмінностей порівняно з тваринами за умов експериментального гіпертиреозу.



походження і білками крові забезпечує можливість енергетично вигідної підтримки гомеостазу антиоксидантів, що містять тіолові групи, без активації їх біосинтезу. Процесами, що описані вище, пояснюється зміщення рівноваги у сироватці крові щурів у бік переважання окиснених (R-S-S-R) над відновленими (R-SH) формами тіолів низькомолекулярного походження.

При експериментальному гіпертиреозі у сироватці крові щурів кількість вільних білкових -SH-груп була істотно нижчою, а вміст білкових -S-S-груп, навпаки, вищим у 1,21 разу, тому показник білкового SH/SS коефіцієнта був майже на чверть нижчим порівняно з групою інтактних щурів. Крім того, у сироватці крові цих щурів кількість вільних небілкових -SH-груп була вдвічі нижчою, а вміст небілкових -S-S-груп — вищим в 1,18 разу, тому показник небілкового SH/SS коефіцієнта став більш як удвічі нижчим порівняно з аналогічним показником групи інтактних щурів.

При експериментальному гіпотиреозі у сироватці крові щурів кількість вільних білкових -SH-груп була вищою у 1,27 разу, а -S-S-груп — вищою у 1,56 разу, тому білковий SH/SS коефіцієнт все ж таки був значно нижчим порівняно з аналогічним показником групи інтактних щурів. Крім того, у сироватці крові цих щурів кількість вільних небілкових -SH-груп була вищою в 2,24 разу, а вміст небілкових -S-S-груп — на третину нижчим, тому показник небілкового SH/SS коефіцієнта збільшився в 3,69 разу порівняно з аналогічним показником групи інтактних щурів.

Слід зазначити, що у сироватці крові щурів, які знаходилися за умов експериментального гіпертиреозу, кількість вільних білкових -SH-груп, білкових -S-S-груп хоча і була значно нижчою, ніж аналогічні показники у щурів, які знаходилися за умов експериментального гіпо-

тиреозу, але показники білкового SH/SS коефіцієнта свідчать, що співвідношення між відновними (R-SH) і окисненими (R-S-S-R) формами білкових тіолів у цих тварин практично не відрізнялося (див. таблицю). Поряд із цим, при експериментальному гіпотиреозі у сироватці крові щурів кількість вільних небілкових -SH-груп була вищою, а вміст небілкових -S-S-груп — нижчим, тому небілковий SH/SS коефіцієнт був значно вищим, ніж аналогічні показники у щурів при експериментальному гіпертиреозі (див. таблицю). Такі дані свідчать, що при експериментальному гіпотиреозі відбувається зміщення окисно-відновної рівноваги в небілковій ТДС у бік відновних (R-SH) форм небілкових тіолів, а при експериментальному гіпертиреозі, навпаки — у бік окиснених (R-S-S-R) форм небілкових тіолів.

Пояснюючи причини порушення функціонування білкових і небілкових компонентів ТДС, слід зазначити, що, згідно з даними літератури, зміна реактивності й окисно-відновних перетворень білкових -SH і -S-S-груп може опосередковуватися конформаційними перебудовами білків при деструктивних процесах [10]. У наших дослідженнях ці процеси можуть бути зумовлені особливостями впливу мерказолілу і L-тироксину на структурно-функціональний стан білків крові і клітин при ліганд-рецепторних взаємодіях цих сполук.

Оскільки метаболізм тіолів низькомолекулярного походження здійснюється в клітинах [11–13], то істотне підвищення їх відновних (R-SH) форм у щурів при експериментальному гіпотиреозі можна пояснити таким. По-перше, їх підвищеною «міграцією» з клітин ЩЗ у периферичну кров. По-друге, їх вивільненням зі змішаних дисульфідних зв'язків з білками крові, про що свідчить зниження кількості небілкових -S-S-зв'язків у цих щурів. Це може бути по-

в'язано з неферментативним відновленням змішаних дисульфідів під дією мерказолілу.

Істотне зниження відновлених (R-SH) форм низькомолекулярних сполук при експериментальному гіпертиреозі можна пояснити, по-перше, пригніченням їх «міграції» з клітин у периферичну кров і, по-друге, утворенням змішаних дисульфідних зв'язків між низькомолекулярними тіолами і білками крові, про що свідчить підвищення кількості небілкових -S-S-зв'язків у цих щурів.

Експериментальні дані свідчать, що тіол-дисульфідна система здійснює регуляцію окисно-відновних процесів завдяки «парадоксальній» здатності її компонентів залежно від характеру тиреоїдного статусу функціонувати з переважанням вмісту відновних (R-SH) або окиснених (R-S-S-R) форм тіолів у білках і низькомолекулярних сполуках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини / В. Ф. Ганонг. — Львів : Бак, 2002. — 784 с.
2. Дейвис П. Д. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов / П. Д. Дейвис, Ф. Б. Дейвис // Болезни щитовидной железы. — М. : Медицина, 2001. — С. 18-34.
3. Резник М. Е. Влияние изопропилнорадреналина на мощность мышечного сокращения при экспериментальном гипертиреозе / М. Е. Резник, В. И. Соболев // Архив клин. exper. мед. — 2001. — Т. 10, № 2. — С. 208.
4. Бурумкулова Ф. Ф. Сердечно-сосудистая система при диффузном токсическом зобе / Ф. Ф. Бурумкулова, Г. А. Котова, Г. О. Герасимов // Проблемы эндокринологии. — 1995. — № 5. — С. 41-46.
5. Активность перекисного окисления липидов и системы глутатиона в лимфоцитах крови у больных диффузным токсическим зобом / О. И. Уразова, Е. Б. Кравец, В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 4. — С. 47-52.
6. Соболев В. И. Энергетика мышечного сокращения при гипертиреозе / В. И. Соболев, В. В. Попова // Механизмы терморегуляции и биоэнергетики: взаимодействие функ-



циональних систем : междунар. симп. : тез. докл. — Іваново, 2002. — С. 50.

7. Шпаков А. О. Роль сульфгидрильних груп в функціонуванні аденилатциклазної сигнальної системи / А. О. Шпаков // Журнал еволюційної біохімії та фізіології. — 2002. — Т. 38, № 1. — С. 97-107.

8. Боженко А. П. Значення тиреоїдних гормонів в реалізації захисних ефектів холодової адаптації / А. П. Боженко, І. В. Городецька

// Патологія фізіології та експериментальна терапія. — 1994. — № 4. — С. 29-32.

9. Соколовський В. В. Тиол-дисульфідне співвідношення крові як показувач стану неспецифічної резистентності організму / В. В. Соколовський. — СПб., 1996. — 33 с.

10. Торчинський Ю. М. Сера в білках / Ю. М. Торчинський. — М.: Наука, 1977. — 303 с.

11. Мещишен І. Ф. Глутатіонова система організму за норми та патології / І. Ф. Мещишен, Н. П. Григор'єва

// Український біохімічний журнал. — 2002. — Т. 74, № 4 а. — С. 103.

12. Кулінський В. І. Система глутатіону. I. Синтез, транспорт, глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази / В. І. Кулінський, Л. С. Колесніченко // Біомедицинська хімія. — 2009. — Т. 55, Вип. 3. — С. 255-277.

13. Кулінський В. І. Система глутатіону. II. Другі ферменти, тиол-дисульфідний обмін, запалення та імунітет, функції / В. І. Кулінський, Л. С. Колесніченко // Біомедицинська хімія. — 2009. — Т. 55, Вип. 4. — С. 365-379.

УДК 575:616.441-006-07+616-08

С. А. Штандель¹, І. Р. Баріляк², В. В. Хазієв¹, В. М. Дубовик¹,
І. В. Гопкалова¹, О. О. Світлова-Коваленко¹, Н. О. Короткова³

ДОБІР І ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (НА ПРИКЛАДІ ВУЗЛОВОГО ЗОБА)

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського АМН України», Харків,

²ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», Київ,

³Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Вступ

Вузловий нетоксичний, або еутиреоїдний зоб (ВЗ), одновузловий зоб (ОВЗ), багатовузловий зоб (БВЗ) — збірні клінічні поняття, що об'єднують усі вузлові новоутворення щитоподібної залози, є загальноклінічними, мають різні морфологічні характеристики та перебігають на тлі нормальної тиреоїдної функції [1]. Останнім часом значно зросла поширеність ВЗ [2]. Нині загальноприйнято є наукова концепція багатфакторної природи ВЗ, у патогенезі якого відіграють роль не тільки середовищні, але й генетичні фактори. Сьогодні доведено полігенний характер успадкування ВЗ і вагому роль генетичної складової в розвитку захворювання [3]. Природний добір є найбільш важливим фактором еволюції, сприяє збільшен-

ню пристосовуваності та запобігає руйнівним наслідкам усіх інших процесів [4]. Технології сучасної медицини дозволяють «відкоригувати» фенотипові прояви низки спадково обумовлених захворювань, створити адаптивне середовище для генотипів, які у більш жорстких умовах були б еліміновані добром, і таким чином збільшити їх пристосовність. Зміни тиску внутрішньогрупового добору шляхом успішного лікування мультифакторіальних захворювань призводить до змін кривої розподілу схильності до даного захворювання і, таким чином, до зростання його поширеності.

Метою цієї роботи було дослідити особливості впливу добору у сучасних умовах на динаміку поширеності та структуру клінічних варіантів перебігу ВЗ.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення спрямованості добору вивчено дані акушерського анамнезу жінок у пострепродуктивному віці (більш ніж 45 років): 2106 здорових мешканок Харкова і 211 хворих на ВЗ (табл. 1). Відносна адаптивність (w) і коефіцієнт добору (s) розраховували згідно з [5]. При цьому w оцінювалась як добуток плідності та виживаності, а $s = 1 - w$. Спрямованість добору оцінювалась за різницею між коефіцієнтами добору в популяції та серед хворих ($\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{ВЗ}}$). Відомості про динаміку поширеності ВЗ у Харківській області та загальної чисельності населення отримані зі статистичних збірників Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України за 1989,

