

УДК 612.018-092-08:546.17

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У КРЫС

Н.А. Степанова, А.Ф. Висмонт

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

В опытах на крысах установлено, что депрессия синтеза монооксида азота в организме приводит к угнетению процессов детоксикации, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижению активности системы гипофиз-щитовидная железа. Выявлено, что действие экзогенного трийодтиронина вызывает активацию процессов детоксикации и усиление процессов ПОЛ. Угнетение активности NO-синтазы ослабляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени и процессов ПОЛ на действие экзогенного трийодтиронина.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, монооксид азота, детоксикационная функция печени.

In the experiments on rats it has been established that the depression of nitric oxide production in the organism leads to the depression of the detoxication processes, activation of lipid peroxidation and reduction in the activity of hypophysis-thyroid gland axis. It has been found that exogenous triiodothyronine causes the activation of the detoxication and lipid peroxidation processes. Inhibition of the NO-synthase activity diminishes the typical changes in the detoxication function of the liver and lipid peroxidation processes under the action of exogenous triiodothyronine.

Key words: thyroid hormones, nitric oxide, detoxication function of the liver.

Введение

Данные литературы свидетельствуют, о том, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией монооксида азота (NO) в организме [4,5]. Известно, что в печени инактивируется значительная часть йодсодержащих гормонов щитовидной железы и синтезируются белки, связывающие тиреоидные гормоны, что может играть важную роль в формировании тиреоидного статуса организма [1, 2].

Высказано предположение, что посредством влияния на активность процессов детоксикации и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени NO может участвовать в регуляции метаболизма гормонов щитовидной железы [3]. Следовательно, есть основания полагать, что NO может участвовать в формировании тиреоидного статуса организма и реализации биологических эффектов тиреоидных гормонов.

Целью настоящего исследования было изучение влияния блокаторов синтеза NO на тиреоидный статус организма и выяснение возможных механизмов его изменения.

Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 64 взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 180 – 220 г. Для выяснения роли NO в механизмах регуляции уровня тиреоидных гормонов в крови использовали неселективный блокатор NO-синтазы – L-NNA (N^G-нитро-L-аргинин, производство Sigma, USA), который вводили животным внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. Экспериментальный гипертиреоз у крыс воспроизводили с помощью синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine “Berlin-Chemie” Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили зондом в полость желудка крысам в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции средних молекул (СМ) в плазме крови и степени её токсичности (СТК). ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиным, СТК способом, предложенным О.А. Радьковой. Выраженность цитолиза в печени оценивали по ак-

тивности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты – по активности каталазы (КТ) и содержанию α-токоферола (α-ТФ). Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически методом М. Mihara, M. Uchiyama (1978). Определение концентрации ДК проводили спектрофотометрически по методу, предложенному В.А. Костюком и др. (1984). Для определения уровня ОШ использовали спектрофотометрический метод В.Л. Fletcher et al. (1973). Содержание α-ТФ в крови и ткани печени определяли флюоресцентным методом Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984). Активность КТ определяли колориметрическим методом М.А. Королюка и соавт. (1988), в модификации В.Н. Корнейчука с соавт. (1992).

Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃) и тетраiodтиронина (Т₄) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В опытах на крысах установлено, что действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA сопровождается изменением тиреоидного статуса организма. Так, через 120 и 180 мин. после внутрибрюшинного введения L-NNA в плазме крови крыс наблюдалось снижение концентрации ТТГ – на 33,3% (p<0,05, n=8) и 38,5% (p<0,05, n=10), Т₃ – на 15,4% (p<0,05, n=8) и 23,1% (p<0,05, n=10), соответственно, по отношению к контролю (введение физ. раствора). Содержание Т₄ в этих условиях достоверно не изменялось.

Представляло интерес выяснить механизмы изменения уровня тиреоидных гормонов в условиях угнетения продукции NO в организме. Известно, что содержание тиреоидных гормонов в плазме крови определяется не только процессами их образования, но и в значительной мере контролируется тканевыми ферментами дейодиназами [3], а также активностью процессов метаболизма и

выведения их из организма [1,2]. Показано, что уровень в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы во многом определяется процессами их дейодирования и деградации в печени [2], а активация процессов ПОЛ влияет на ее функциональное состояние, в частности, на активность печёночных дейодиназ, ферментов, осуществляющих дейодирование гормонов щитовидной железы [3].

Установлено, что через 120 и 180 мин. после инъекции L-NNA у животных повышается СТК, содержание СМ в плазме крови и увеличивается продолжительность наркотического сна. ПНС в этих условиях увеличивалась по сравнению с животными, которым вводили внутрибрюшинно физиологический раствор на 28,2% ($p < 0,05$, $n=8$) и 33,6% ($p < 0,05$, $n=10$) через 120 и 180 мин. после инъекции L-NNA. Действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA приводило не только к увеличению ПНС, но и сопровождалось через 180 мин. после инъекции препарата повышением концентрации СМ в плазме крови – на 15,9% ($p < 0,05$, $n=8$) и её токсичности – на 16,7% ($p < 0,05$, $n=8$).

Выявлено, что действие в организме L-NNA через 120 мин. после введения приводит к повышению активности АлАТ и АсАТ в плазме крови. Так, через 2 часа после инъекции L-NNA активность АлАТ и АсАТ – важнейших показателей тяжести поражения печени – повышалась у экспериментальных животных (по сравнению с контролем – внутрибрюшинным введением физ. раствора) на 37,6% ($p < 0,05$, $n=7$) и 53,4% ($p < 0,05$, $n=6$), соответственно.

Установлено, что действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA сопровождается активацией процессов ПОЛ. Так, через 120 мин. после внутрибрюшинного введения препарата имело место увеличение содержания основных продуктов ПОЛ в плазме крови: уровень ДК, МДА и ОШ повышался на 115,5% ($p < 0,05$, $n=7$), 53,7% ($p < 0,05$, $n=7$) и 37,1% ($p < 0,05$, $n=7$), соответственно, через 120 мин. после введения препарата. Достоверных изменений показателей системы антиоксидантной защиты в печени и плазме крови в этих условиях не выявлено.

Известно, что участие монооксида азота в регуляции тиреоидного статуса может осуществляться как через его непосредственное влияние на функциональное состояние щитовидной железы, так и через регуляцию процессов дейодирования и деградации гормонов щитовидной железы в печени. Принимая во внимание эти сведения и данные о том, что активность печеночных дейодиназ в значительной мере зависит от процессов ПОЛ в печени, представляло особый интерес выяснить, как будет влиять изменение тиреоидного статуса организма на процессы детоксикации и свободно радикального окисления в печени.

Опыты показали, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг у крыс активируются процессы детоксикации. Так, ПНС в этих условиях сокращалась на 27,2% ($p < 0,05$, $n=7$), содержание в плазме крови СМ снижалось на 23,5% ($p < 0,05$, $n=7$), а степень её токсичности уменьшалась на 19,2% ($p < 0,05$, $n=7$).

Установлено что в условиях гипертиреоза у крыс ($n=7$) активируются процессы ПОЛ в плазме крови и печени. Так, через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения экзогенного T_3 у экспериментальных животных количество ДК в печени увеличивалось на 41,7% ($p < 0,05$, $n=6$), а в плазме крови на 30,5% ($p < 0,05$, $n=7$). Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала на 25,2% ($p < 0,05$, $n=6$), в плазме крови на 29,8% ($p < 0,05$, $n=6$). Уровень ОШ повышался в печени и плазме крови,

соответственно, на 61,3% ($p < 0,05$, $n=6$) и 33,4% ($p < 0,05$, $n=7$).

Выявлено, что в условиях гипертиреоза в организме у крыс изменяется состояние антиоксидантной системы в исследуемых тканях. Так, через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения трийодтиронина гидрохлорида (30 мкг/кг) достоверных сдвигов в содержании ?-ТФ в плазме крови и печени опытных животных по сравнению с контрольными не выявлено, однако активность КТ в печени в этих условиях повышалась на 28,1% ($p < 0,05$, $n=6$).

Показано, что угнетение синтеза NO в организме у крыс ($n=8$) устраняет активирующее влияние экзогенного трийодтиронина на детоксикационную функцию печени. У крыс, получавших в течение 20 дней T_3 в условиях угнетения активности NO-синтазы L-NNA через 12 часов после последнего интрагастрального введения гормона ПНС увеличивалась на 28,7% ($p < 0,05$, $n=7$) по сравнению с животными в контроле (интрагастральное введение T_3 в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней и физ. раствора внутрибрюшинно за 30 мин. до введения гормона). Наряду с увеличением наркотического сна, у гипертиреоидных крыс, предварительно получавших L-NNA, наблюдалось также повышение, по сравнению с животными контрольной группы, содержания в плазме крови СМ на 22,7% ($p < 0,05$, $n=7$). Показатель токсичности крови у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле был выше на 24,3% ($p < 0,05$, $n=6$). Через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения животным трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг, предварительно, за 30 мин. до введения гормона получавших L-NNA (20 мг/кг), достоверных изменений в процессах ПОЛ и активности системы антиоксидантной защиты по сравнению с животными контрольной группы (ежедневно в течение 20 дней получавших внутрибрюшинную инъекцию L-NNA в дозе 20 мг/кг за 30 мин до введения 1% крахмального раствора) не выявлено.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, о том, что действие ингибитора NO-синтазы в организме у крыс, угнетение процессов образования NO устраняет активирующее влияние трийодтиронина на процессы детоксикации и ПОЛ в печени. Полученные данные дают основание полагать, что NO участвует не только в регуляции уровня гормонов щитовидной железы в крови, но и в реализации их биологических эффектов, в частности, их влияния на процессы детоксикации и ПОЛ.

Литература

1. Кубарко А.И., Yamashita S., Денисов С.Д. и др. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты – Минск – Нагасаки, 1998. – 368 с.
2. Туракулов Я.Х. Пути биосинтеза, метаболизма и механизм действия гормонов щитовидной железы в норме и при патологии // Вестник АМН СССР. – 1980. – № 7. – С. 54-61.
3. Brzezinska-Slebodzinska E. Fever induced oxidative stress: the effect on thyroid status and the 5'-monodeiodinase activity, protective role of selenium and vitamin E // J. Physiol. Pharmacol. – 2001. – Vol. 52, № 2. – P. 275-284.
4. Fernandez V., Cornejo P., Tapia G., Videla L.A. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat // Nitric Oxide. – 1997. – № 6. – P. 463-468.
5. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R. et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats // Eur. J. Endocrinology. – 2002. – Vol. 147. – P. 117-122.

Поступила 30.04.09