

Н.В. КОЗЯВКІНА

НЕЙРО-ЕНДОКРИННИЙ ТА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ АККОМПАНЕМЕНТ ПОЛІВАРІАНТНИХ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ

Проанализированы изменения нейро-эндокринной регуляции и электролитного обмена, сопутствующие выявленным ранее различным тиротропным эффектам биоактивной воды Нафтуса у крыс-самцов. Установлена значительная каноникальная корреляция между двумя сетями функционально-морфологических показателей.

Ключевые слова: биоактивная вода Нафтуса, тиротропные эффекты, нейро-эндокринный статус, электролиты, крысы.

* * *

ВСТУП

Раніше в експерименті на щурах-самцях нами виявлено чотири варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса за умов її 6-денного вживання: гальмівний (у 18% тварин), нейтральний (у 28%), помірно (у 21%) та значно (у 33%) стимулювальні, які супроводжуються інверсними змінами ліпідного профілю плазми і маси тіла [3-5]. В даному повідомленні приводимо дані про супутні зміни нейро-ендокринної регуляції та електролітного обміну у цих же тварин.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено (табл. 1), що гальмівний тиротропний ефект БАВН супроводжується значущим підвищенням симпатичного тону і зниженням - вагального в поєднанні із симпатотонічним відхиленням гуморального каналу вегетативної регуляції. Разом з тим, значно підвищується рівень в плазмі кортикостерону, тоді як рівень тестостерону проявляє тенденцію до зниження, а екскреція з сечею метаболітів андрогенів знижується значуще. Відсутність закономірних змін сумарного тироїдного індексу (нейтральний тиротропний ефект) асоціюється з відсутністю значущих відхилень від норми показників нейро-гормональної регуляції. Натомість стимулювальні тиротропні ефекти БАВН знову супроводжуються симпатотонічним зсувом вегетативного гомеостазу, дещо відчутнішим за значно, ніж за помірно стимулювальній дії на тироїдний статус. Однак показники стероїдних гормонів значуще не відхиляються від норми, за винятком зниження тестостерону за помірно стимулювального ефекту.

Таблиця 1. Супутні зміни показників нейро-гормональної регуляції за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Параметр	Симпатотонус (АМо), %	Ваготонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс	Кортикостеронемія, нМ/л	Тестостеронемія, нМ/л	17-КС, нМ/д•100 г
Інтактна (n=10)	X±m	56±7	41±7	181±11	333±42	37±4	24±6
	I _p ±m	1,00±0,12	1,00±0,18	1,00±0,06	1,00±0,13	1,00±0,12	1,00±0,25
	d±m	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	76±7*	24±6	165±7	559±103*	32±3	14±2
	I _p ±m	1,37±0,13*	0,59±0,14*	0,91±0,04*	1,68±0,31*	0,88±0,09	0,56±0,08*
	d±m	+0,92±0,33*	-0,73±0,24*	-0,48±0,21*	+1,68±0,76*	-0,30±0,21	-0,56±0,11*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	60±8	38±8	179±11	360±28	38±4	33±6
	I _p ±m	1,08±0,13	0,92±0,18	0,99±0,06	1,08±0,08	1,02±0,10	1,34±0,29
	d±m	+0,21±0,34	-0,14±0,33	-0,07±0,32	+0,20±0,21	+0,06±0,25	+0,43±0,31
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	69±6	28±6	161±9	379±45	31±3	28±6
	I _p ±m	1,23±0,11*	0,68±0,15*	0,89±0,05*	1,14±0,13	0,84±0,07*	1,16±0,23
	d±m	+0,58±0,27*	-0,57±0,27*	-0,60±0,28*	-0,35±0,33	-0,39±0,17*	+0,20±0,30
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	71±6	23±5*	149±6*	394±42	37±3	23±4
	I _p ±m	1,27±0,10*	0,56±0,12*	0,82±0,03*	1,19±0,12	1,01±0,09	0,95±0,17
	d±m	+0,69±0,26*	-0,79±0,22*	-0,96±0,18*	+0,46±0,32	+0,02±0,23	-0,06±0,22

Примітка: параметри, значуще відмінні від нормальних, позначені *.

Відносна маса наднирників (табл. 2) за гальмування тироїдної функції теж значуще зменшується, в тому числі і за рахунок збільшення маси тіла; за незмінної тироїдної функції цей параметр теж не змінюється, натомість помірне підвищення функції супроводжується гіпертрофією наднирників, проте остання сходиться нанівець у випадках значно стимулювального тиротропного ефекту.

Таблиця 2. Супутні зміни морфо-функціональних показників наднирників за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник Група	Пара- метр	Маса над- нирників, мкг/г м.т.	Товщина зон наднирників, мкм				МКА= Na _p •K _U /K _p •Na _U
			Гломеру- лярна	Фасцику- лярна	Ретику- лярна	Медул - лярна	
Інтактна (n=10)	X±m	194±6	122±8	222±10	20,8±1,7	86±7	2,07±0,12
	I _p ±m	1,00±0,03	1,00±0,07	1,00±0,05	1,00±0,08	1,00±0,09	1,00±0,06
	d±m	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31
Гальмівний тиро- тропний ефект (n=7)	X±m	178±6	94±4*	229±0,13	18,0±1,3	81±7	2,18±0,13
	I _p ±m	0,92±0,03*	0,77±0,03*	1,03±0,06	0,87±0,06*	0,94±0,08	1,05±0,06
	d±m	-0,56±0,20*	-1,06±0,16*	+0,20±0,39	-0,50±0,23*	-0,22±0,30	+0,29±0,35
Нейтральний тиро- тропний ефект (n=11)	X±m	196±11	115±5	265±14*	26,4±1,9*	70±7	2,05±0,04
	I _p ±m	1,01±0,06	0,94±0,04	1,19±0,06*	1,27±0,09*	0,81±0,08*	0,99±0,02
	d±m	+0,18±0,37	-0,27±0,19	+1,31±0,42*	+1,01±0,35*	-0,67±0,31*	-0,06±0,12
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	222±13	114±8	248±12	23,6±1,3	96±4	2,21±0,13
	I _p ±m	1,14±0,06*	0,94±0,07	1,11±0,05*	1,14±0,06*	1,12±0,05*	1,07±0,06
	d±m	+0,95±0,45*	-0,28±0,32	+0,77±0,37*	+0,51±0,23*	+0,44±0,16*	+0,37±0,35
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	192±7	117±8	257±13	24,1±1,6	98±5	2,08±0,09
	I _p ±m	0,99±0,04	0,97±0,07	1,15±0,06*	1,16±0,08*	1,14±0,07*	1,00±0,04
	d±m	-0,06±0,24	-0,16±0,32	+1,05±0,41*	+0,60±0,29*	+0,49±0,24*	+0,02±0,25

Зменшення маси наднирників зумовлене, очевидно, стоншенням їх гломерулярної зони і, меншою мірою, ретикулярної, тоді як гіпертрофія відбувається за рахунок потовщення фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон. Разом з тим, за відсутності закономірних змін маси наднирників має місце поєднання потовщення фасцикулярної і ретикулярної зон із стоншенням - медулярної і гломерулярної.

Мінералокортикоїдна активність кори наднирників, здійснювана у щурів, як відомо, не лише альдостероном - продуктом клітин гломерулярної зони, а й кортикостероном, секретованим кортикоцитами фасцикулярної зони, закономірно не змінюється в жодній із груп.

Разом із ендокринною функцією тироцитів пригнічується також функція С-клітин щитовидної залози (табл. 3), про що свідчить значуще зниження індексу кальцитонінової активності, відображенням якої є гіперкальціємія.

Таблиця 3. Супутні зміни кальцитонінової і паратиринової активностей та кальцію і фосфату плазми за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник Група	Пара- метр	Кальційемія, мМ/л	Фосфатемія, мМ/л	КТА= 1/Са _p •P _p	ПТА= Са _p /P _p
	I _p ±m	1,00±0,07	1,00±0,01	1,00±0,10	1,00±0,07
	d±m	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	3,74±0,16	1,25±0,01	0,216±0,011	2,98±0,14
	I _p ±m	1,10±0,05*	0,99±0,01	0,87±0,05*	1,11±0,05*
	d±m	+0,43±0,20*	-0,06±0,03	-0,39±0,14*	+0,46±0,22*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	3,27±0,19	1,26±0,01	0,252±0,016	2,59±0,15
	I _p ±m	0,96±0,06	0,99±0,01	1,01±0,07	0,97±0,05
	d±m	-0,16±0,25	-0,04±0,02	+0,04±0,20	-0,15±0,23
Помірно стиму- лювальний ефект (n=8)	X±m	3,55±0,23	1,26±0,01	0,230±0,017	2,81±0,18
	I _p ±m	1,04±0,07	1,00±0,01	0,92±0,07	1,05±0,07
	d±m	+0,19±0,29	-0,02±0,02	-0,22±0,20	+0,19±0,28
Значно стиму- лювальний ефект (n=13)	X±m	2,87±0,25	1,26±0,01	0,318±0,033	2,28±0,20
	I _p ±m	0,84±0,07*	1,00±0,01	1,28±0,14	0,85±0,07*
	d±m	-0,66±0,31*	-0,02±0,02	+0,83±0,40	-0,64±0,31*

У випадках нейтрального тиротропного ефекту кальцитонінова активність залишається незмінною, як і за помірно стимулювального ефекту, і лише значно стимулювальний тиротропний ефект супроводжується значним підвищенням кальцитонінової активності, яка проявляється гіпокальціємією. Паратиринова активність змінюється реципрокно до кальцитонінової, що підтверджується високим ($r=-0,92$) коефіцієнтом інверсної кореляції між ними.

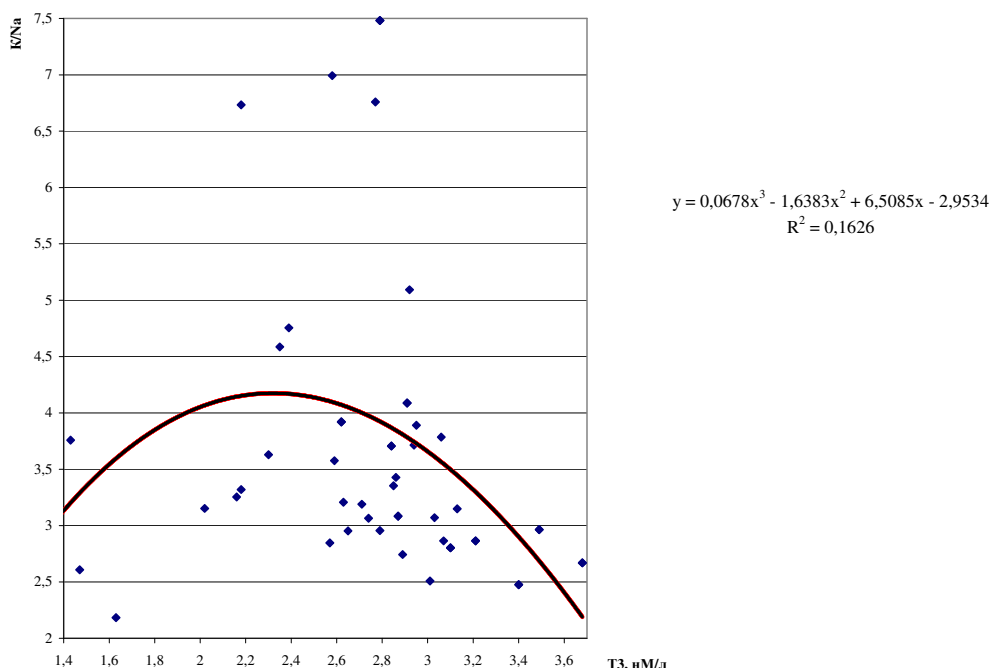
Стосовно супутніх змін показників обміну мажорних катіонів виявлено наступне (табл. 4).

Таблиця 4. Супутні зміни показників обміну натрію і калію за різних тиротропних ефектів БАВН

Показник	Пара-метр	Натрійемія, мМ/л	Калійемія, мМ/л	Натрійурія, мкМ/д•100 г	Калійурія, мкМ/д•100 г	Натрій еритроцитів, мМ/л	Калій еритроцитів, мМ/л
Інтактна (n=10)	X±m	133±8	3,85±0,36	371±81	160±25	21,4±1,1	77,7±2,7
	I _D ±m	1,00±0,06	1,00±0,09	1,00±0,22	1,00±0,15	1,00±0,05	1,00±0,03
	d±m	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31	0,00±0,31
Гальмівний тиротропний ефект (n=7)	X±m	137±10	4,30±0,42	209±36	130±20	24,7±1,6	74,2±0,1
	I _D ±m	1,03±0,07	1,12±0,11	0,56±0,10*	0,81±0,13	1,15±0,07*	0,96±0,00*
	d±m	+0,17±0,39	+0,40±0,37	-0,63±0,14*	-0,38±0,26	+0,90±0,42*	-0,41±0,01*
Нейтральний тиротропний ефект (n=11)	X±m	128±7	4,10±0,27	346±58	187±27	22,0±1,6	76,8±2,5
	I _D ±m	0,97±0,05	1,07±0,07	0,94±0,16	1,17±0,17	1,03±0,07	0,99±0,03
	d±m	-0,18±0,27	+0,23±0,24	-0,09±0,23	+0,34±0,33	+0,17±0,42	-0,11±0,29
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	X±m	139±9	3,96±0,41	283±53	172±25	18,3±0,4*	85,5±3,7
	I _D ±m	1,05±0,07	1,03±0,11	0,76±0,14	1,08±0,15	0,86±0,07*	1,10±0,05*
	d±m	+0,26±0,36	+0,10±0,36	-0,34±0,21	+0,15±0,32	-0,85±0,40*	+0,92±0,43*
Значно стимулювальний ефект (n=13)	X±m	125±8	3,90±0,24	289±46	163±16	24,4±0,9*	73,7±0,3
	I _D ±m	0,94±0,06	1,02±0,06	0,78±0,13	1,02±0,10	1,14±0,05*	0,95±0,00*
	d±m	-0,32±0,32	+0,05±0,21	-0,32±0,18	+0,04±0,21	+0,83±0,24*	-0,47±0,04*

Вміст як натрію, так і калію в плазмі практично однаковий у щурів всіх груп і не відрізняється від контролю. Натомість вміст обох катіонів в еритроцитах, як маркер вмісту їх у внутрішньоклітинному просторі, суттєво і реципрокно змінюється за різних тиротропних ефектів. Зокрема, гальмівний ефект супроводжується зниженням рівня калію в поєднанні із підвищенням - натрію. Нейтральному тиротропному ефекту відповідає відсутність суттєвих змін як натрію, так і калію. Натомість помірно стимулювальний ефект характеризується протилежними змінами рівнів цих катіонів. Розрахунок свідчить, що K/Na-коефіцієнт еритроцитів за гальмівного ефекту складає 83% норми, за нейтрального - 95%, а за помірно стимулювального - 129%. Виявлений паттерн візуалізовано на рис. 1.

Рис. 1. Залежність між ТЗ і К/Na-коефіцієнтом еритроцитів



Разом з тим, значно стимулювальний тиротропний ефект асоціюється із повторним зниженням К/Na-коефіцієнту еритроцитів на 17% відносно норми .

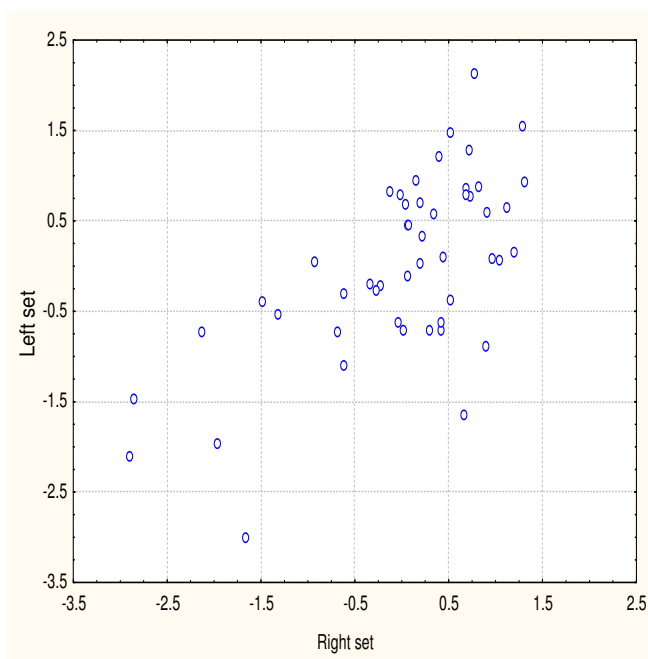
Складається враження, що гіпотирозидизм асоціюється із гальмуванням натрій-калієвого антипорту порівняно з його станом за евтироїдизму, а помірний гіпертироїдизм - із активацією антипорту, проте далі зростання гіпертироїдизму спричиняє протилежний - гальмівний ефект на різноскерований трансмембранний транспорт Na^+ і K^+ , здійснюваний, як відомо, з допомогою мембранної Na,K-АТФази. Це узгоджується з даними про здатність тироїдних гормонів впливати на кількість і активність Na,K-АТФази клітинних мембран еритроцитів [6], нейронів [9], гепатоцитів [11], епітеліоцитів легеневих альвеол, ниркових каналців, жабер [7]. Важливо підкреслити, що мають місце як стимуляційні, так і гальмівні ефекти T_3 на Na,K-АТФазу. З іншого боку, Na,K-АТФаза, генеруючи електрохімічний градієнт Na^+ , реалізує натрій-йодидний симпорт, забезпечуючи тим поглинання йодиду тироцитами (а також клітинами слизової шлунку, слинних залоз і лактуючих молочних залоз [8]).

Якщо прийняти, що величина К/Na-коефіцієнту еритроцитів детермінована активністю Na,K-АТФази, а остання регулюється тиротропними гормонами, можна припустити, що виявлене раніше розмаїття ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець на Na,K-АТФазу еритроцитів людини [1] опосередковане, принаймі частково, розмаїттям тиротропних ефектів Нафтусі. Додатковим свідченням на користь цього припущення є розмаїття ефектів бальнеотерапії на ліпідний профіль плазми тих же пацієнтів [1], який, як відомо, теж підлеглий регуляторним впливам тироїдних гормонів [2].

Скринінг кореляційних зв'язків між показниками тироїдного статусу з одного боку та нейро-ендокринного і метаболічного - з іншого, виявив значущі (для даної вибірки критична величина $|r| \geq 0,258$) зв'язки тироксину з кортикостероном ($r=0,47$), товщиною медулярної зони наднирників ($r=0,28$) і екскрецією 17-кетостероїдів ($r=-0,255$), гідні уваги зв'язки із товщиною ретикулярної зони кори ($r=-0,23$) та екскрецією калію ($r=-0,21$). Остання, своєю чергою, сильно пов'язана з екскрецією 17-КС ($r=0,82$). Трийодтиронін теж корелює із кортикостероном, але інверсно ($r=-0,28$), як і з гуморальним каналом вегетативної регуляції ($r=-0,28$), репрезентованим модою - найчастішою величиною кардіоциклу. До слова, остання контролюється, разом з циркулюючими катехоламінами, також тироїдними гормонами, головним чином T_3 , через нуклеарні рецептори $\text{T}\alpha_1$ [10,13].

Інші кореляційні зв'язки вельми слабкі. Тим не менше, канонікальна кореляція між двома сетами виявляється значною (рис. 2).

Рис. 2. Канонікальний зв'язок між тироїдними гормонами (вісь X) та нейро-ендокринними і електролітними показниками (вісь Y)



Факторна структура детермінуючого (тироїдного) радикалу репрезентована T_4 ($r=-0,93$) і T_3 ($r=0,40$), а детермінованого - кортикостероном ($r=-0,70$), медулярною зоною ($r=-0,49$), 17-КС

($r=0,44$), вагальним тонусом ($r=0,43$), симпатичним тонусом ($r=-0,43$), калійурією ($r=0,38$), гуморальним каналом ($r=0,37$), ретикулярною зоною ($r=0,36$), тестостероном ($r=0,29$) і масою наднирників ($r=0,23$).

Рівняння має наступний вигляд:

$0,61 \cdot \text{Cor} + 0,36 \cdot \text{Med} - 0,30 \cdot \text{KS} + 0,28 \cdot \Delta X + 0,20 \cdot \text{AMo} + 0,01 \cdot \text{K}_{\text{U}} - 0,23 \cdot \text{Mo} - 0,09 \cdot \text{Ret} - 0,32 \cdot \text{Tes} - 0,38 \cdot \text{Ad} = 0,528 \cdot T_3 + 1,305 \cdot T_4$
 $R=0,657$; $R^2=0,432$; $\chi^2_{(20)}=37,9$; $p=0,009$; $\Lambda \text{ Prime}=0,40$.

Отже, тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса на 43% визначають супутні зміни нейро-ендокринної регуляції та обміну електролітів.

ВИСНОВОК

Проаналізовано зміни нейро-ендокринної регуляції та електролітного обміну, що супроводжують виявлені раніше різні тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса в щурів-самців. Виявлено значну канонікальну кореляцію між двома сетами функціонально-морфологічних показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бальнеокардіоангіологія / Попович І.Л., Ружилю С.В., Івасівка С.В., Ахсентійчук Б.І. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2005.- 229 с.
2. Бульба А.Я., Гучко Б.Я., Баріляк Л.Г. Взаємозв'язки між параметрами ліпідного та ендокринного статусів у жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець // Трускавецький бальнеологічний альманах: Мат. V конф. Асоціації учених, присвяченої 180-річчю курорту та 60-річчю м. Трускавця (Трускавець, 7 вересня 2007 р.).- Трускавець, 2007.- С. 149-174.
3. Козьявкіна Н.В. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ліпідний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 115-122.
4. Козьявкіна Н.В. Варіанти тиротропних і ліпідних ефектів біоактивної води "Нафтуса": Мат. 1-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р.) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 127.
5. Kozyavkina N.V. Variantes of thyrotropic effectes of bioactive water Naftussya and its lipid accompaniment // International Scientific Congress and 61-st Session of the General Assembly of the World Federation of Hydroterapy and Climatoterapy (FEMTEC). Congress materials (China, November 26-28, 2008).- P. 221-222.
6. Asl S.Z., Brojeni N.K., Ghasemi A.et al. Alterations in osmotic fragility of the red blood cells in hypo- and hyperthyroid patients // J. Endocrinol. Invest. 2009.- 32(1).- P. 28-32.
7. Bhargava M., Runvon M.R., Smirnov D. et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 2008.- 178(5).- P. 506-512.
8. Bizhanova A., Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid // Endocrinology. 2009.- 150(3).- P. 1084-1090.
9. Davis P.J., Zhou M., Davis F.B. et al. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells // Physiol. Behav. 2009.-.
10. Grover G.J., Mellstrom K., Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141; a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects // Cardiovasc. Drug. Rev.- 2005.- 23(2).- P. 133-148.
11. Scapin S., Leoni S., Spagnuolo S. et al. Short-term effects of thyroid hormones on Na^+/K^+ -ATPase activity of chick embryo hepatocytes during development: focus on signal transduction // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2009.- 296, (1).- P4-12.
12. Sherwani F.A., Parwez I. Plasma thyroxine and cortisol profiles and gill and kidney Na^+/K^+ -ATPase and SDH activities during acclimation of the catfish *Heteropneustes fossilis* (bloch) to higher salinity, with special reference to the effects of exogenous cortisol on hypo-osmoregulatory ability of the catfish // Zoolog. Sci.- 2008.- 25(2).- P. 164-171.
13. Wiersinga W.M. The role of thyroid hormone nuclear receptors in the heart: evidence from pharmacological approaches // Heart Fail. Rev.- 2008.- P.

N.V. KOZYAVKINA

NEURO-ENDOCRINE AND ELECTROLYTIC ACCOMPANIMENT OF POLYVARIANT THYROTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA

The changes neuro-endocrine regulation and exchange of electrolytes accompanying revealed earlier various thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at male rats are analysed. Is established significant canonical correlation between two sets of functional-morphological parameters.

Key words: ключевые слова: bioactive water Naftussya , thyrotropic effects neuro-endocrine regulation, electrolytes, rats.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та Міжнародна клініка відновного лікування, м. Трускавець

Дата поступлення: 22. 01. 2009 р.