

Н.В. КОЗЯВКІНА

ВАРІАНТИ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА ЇХ ЛІПІДНИЙ СУПРОВІД

В експерименте на крысах обнаружены четыре варианта тиротропных эффектов биоактивной воды Нафтуса, оцененных суммарным тироидным индексом. Это: угнетающий (18% крыс), нейтральный (28%), умеренно стимулирующий (21%) и значительно стимулирующий (33%). Различные тиротропные эффекты сопровождаются инверсными изменениями липидного профиля плазмы и веса тела.

* * *

ВСТУП

Зв'язок між ліпідним і тироїдним статусами у людини і тварин відомий давно. Загальноприйнято, що пригнічення функції щитовидної залози у тварин підвищує їх сприйнятливість до експериментального атеросклерозу. У людини гіпотиреоз призводить до різноманітних порушень в обміні ліпідів і ліпопротеїдів [32]. Гіперліпідемія при гіпотиреозі носить зворотний характер, вона щезає разом із симптомами захворювання після проведення специфічної терапії [5]. Визначення рівня в плазмі загального холестерину і його в складі β-ліпопротеїдів рекомендоване в якості додаткового методу діагностики гіпотиреозу, а підбір лікувальної дози тироксину рекомендується здійснювати за динамікою ліпідного спектру плазми [8].

В попередніх дослідженнях трускавецьких авторів, по-перше, було підтверджено наявність тироїдно-ліпідних зв'язків [3], а по-друге, продемонстровано неоднозначність впливу бальнеотерапії, основу якої складає пиття біоактивної води Нафтуса, як на тироїдний, так і на ліпідний статуси жінок з гіперплазією щитовидної залози [2]. Позаяк автори пояснюють виявлену ними поліваріантність тиротропних бальнеоефектів різним початковим станом хворих, ми поставили перед собою мету вивчити тиротропну дію Нафтусі за умов контрольованого експерименту.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент поставлено на 49 здорових щурах-самцях лінії Wistar масою 245-275 г. 10 тварин залишались інтактними, а інші впродовж 6 днів навантажувались через зонд біоактивною водою Нафтуса в дозі 15 мл/кг одноразово. Наступного дня після завершення курсу напоювання у всіх тварин спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для аналізу лейкоцитограми. Після забору крові під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ з метою оцінки вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалографії. Експеримент завершували декапітацією тварин з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали показники тироїдного і ліпідного статусів, імуноцитограми, а також рівні стероїдних гормонів і електролітів.

Концентрацію в плазмі тироїдних гормонів - загального тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) та тиротропного гормону (ТТН) - визначали імуноферментним методом на аналізаторі "Тесом" (Oesterreich) з використанням відповідних наборів.

Рівень триацилгліцеридів (ТАГ) визначали метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака [4], ХС α-ліпопротеїнів (ЛП) - ензиматичним методом Hiller G. [22] після преципітації ХС пре-β- і β-ЛП з допомогою декстрансульфату/ Mg^{2+} . Користувалися аналізатором "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) з відповідними наборами. На основі отриманих даних обчислювали холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова [5].

Після декапітації у тварин видаляли селезінку і тимус, з наступним аналізом сплено- і тимоцитограм, а також наднирники - для морфометрії їх окремих шарів.

Результати імунологічних, а також інших нейро-ендокринних і метаболічних аналізів будуть приведені в наступних повідомленнях.

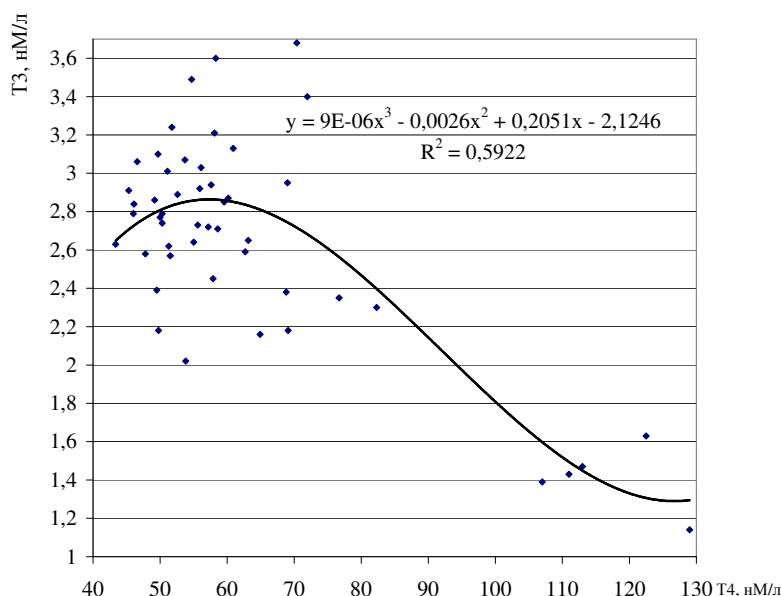
Цифровий матеріал оброблено на РС методами варіаційного, кореляційного та канонікального

аналізів за програмою Statistica та алгоритмом трускавецької наукової школи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Прелімінарний аналіз показав, що як у інтактних щурів, так і у тварин, навантажуваних Нафтусею, рівні T_4 і T_3 пов'язані сильним інверсним ($r=-0,71$) кореляційним зв'язком (рис. 1), на відміну від прямого зв'язку, виявленого у людей [3]. В даній ситуації інтегральна оцінка тироїдного статусу може бути дана шляхом обчислення сумарного тироїдного індексу (СТІ) із врахуванням того, що T_4 в еквімолярній концентрації в 4 рази менш активний, ніж T_3 [12] і в даний час розглядається лише як прогормон.

Рис. 1. Зв'язок між вмістом в плазмі загальних T_4 і T_3



Ретроспективно, на засаді ефекту на СТІ, сформовано 4 групи (табл. 1).

Таблиця 1. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Показник	Параметр	СТІ, од	T_3 , нМ/л	T_4 , нМ/л	ТТН, мМО/л
Інтактна (n=10)	$X \pm m$		$2,43 \pm 0,16$	61 ± 6	$0,21 \pm 0,06$
	$I_D \pm m$	$1,00 \pm 0,04$	$1,00 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,10$	$1,00 \pm 0,29$
	$d \pm m$	$0,00 \pm 0,31$	$0,00 \pm 0,31$	$0,00 \pm 0,31$	$0,00 \pm 0,31$
Гальмівний ефект (n=7)	$X \pm m$		$1,81 \pm 0,20^i$	100 ± 9^i	$0,40 \pm 0,08^i$
	$I_D \pm m$	$0,92 \pm 0,03^i$	$0,74 \pm 0,08^i$	$1,64 \pm 0,15^i$	$1,90 \pm 0,38^i$
	$d \pm m$	$-0,59 \pm 0,25^i$	$-1,20 \pm 0,38$	$+2,05 \pm 0,47^i$	$+0,97 \pm 0,41^i$
Нейтральний ефект (n=11)	$X \pm m$		$2,60 \pm 0,03$	54 ± 2	$0,37 \pm 0,08$
	$I_D \pm m$	$1,03 \pm 0,01^i$	$1,07 \pm 0,01^i$	$0,89 \pm 0,03^i$	$1,77 \pm 0,38$
	$d \pm m$	$+0,26 \pm 0,10^i$	$+0,33 \pm 0,06^i$	$-0,36 \pm 0,10^i$	$+0,83 \pm 0,41$
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	$X \pm m$		$2,93 \pm 0,06^i$	49 ± 1	$0,23 \pm 0,04$
	$I_D \pm m$	$1,13 \pm 0,02^i$	$1,21 \pm 0,02^i$	$0,80 \pm 0,01^i$	$1,09 \pm 0,18$
	$d \pm m$	$+0,97 \pm 0,16^i$	$+0,97 \pm 0,11^i$	$-0,64 \pm 0,05^i$	$+0,10 \pm 0,20$
Значно стимулювальний ефект (n=13)	$X \pm m$		$3,16 \pm 0,08^i$	60 ± 2	$0,29 \pm 0,08$
	$I_D \pm m$	$1,24 \pm 0,03^i$	$1,30 \pm 0,03^i$	$0,99 \pm 0,03$	$1,41 \pm 0,39$
	$d \pm m$	$+1,86 \pm 0,22^i$	$+1,42 \pm 0,16^i$	$-0,04 \pm 0,09$	$+0,44 \pm 0,41$

Примітки: 1. В кожній графі в першому рядку приведені абсолютні величини (X) та їх стандартні похибки (m), в другому - індекси девіації (I_D) - відношення середніх величин до нормальних, в третьому - сигмальні відхилення середніх величин від нормальних (індекси d).

2. Буквами позначена вірогідна відмінність від інтактної (i) дослідних груп.

Виявилось, що у 18% щурів Нафтуса спричиняє гальмівний тиротропний ефект: СТІ знижується на $8\pm 3\%$ внаслідок зниження на $26\pm 8\%$ T_3 попри підвищення на $64\pm 15\%$ T_4 . У 28% тварин СТІ майже не відрізняється від контролю, тому тиротропний ефект номіновано як нейтральний (квазінульовий); при цьому рівень T_3 підвищується на $7\pm 1\%$, натомість T_4 - знижується на $11\pm 3\%$. На 21% щурів Нафтуса чинить помірно стимулювальний тиротропний ефект: СТІ зростає на $13\pm 2\%$ за рахунок підвищення T_3 на $21\pm 2\%$ за зниження T_4 $20\pm 1\%$. Нарешті, ще для 33% тварин констатовано значно стимулювальний тиротропний ефект на основі даних про підвищення СТІ на $24\pm 3\%$ і T_3 - на $30\pm 3\%$ за відсутності змін T_4 .

Рівень ТТН проявляє широку варіабільність, тому значуще підвищення має місце лише за гальмівного ефекту, тоді як в решти груп - лише тенденція до підвищення.

Зниження СТІ супроводжується (табл. 2) підвищенням маси тіла на $9\pm 3\%$, а за відсутності його змін не змінюється і маса тіла, тоді як помірно стимулювальний тиротропний ефект асоціюється із втратою маси тіла на $9\pm 3\%$. Разом з тим, ще значніше підвищення СТІ супроводжується лише тенденцією до зниження маси тіла (на $5\pm 3\%$).

Таблиця 2. Ліпідний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса

Показник	Параметр	Маса тіла, г	Триацилгліцериди, мМ/л	Холестерин заг., мМ/л	ХС β -ліпопротеїдів, мМ/л	ХС α -ліпопротеїдів, мМ/л	Коефіцієнт атерогенності
Інтактна (n=10)	$X\pm m$	259 ± 10	$1,05\pm 0,02$	$1,78\pm 0,10$	$0,93\pm 0,10$	$0,85\pm 0,05$	$1,16\pm 0,15$
	$I_D\pm m$	$1,00\pm 0,04$	$1,00\pm 0,02$	$1,00\pm 0,06$	$1,00\pm 0,11$	$1,00\pm 0,06$	$1,00\pm 0,13$
	$d\pm m$	$0,00\pm 0,31$	$0,00\pm 0,21$	$0,00\pm 0,31$	$0,00\pm 0,31$	$0,00\pm 0,31$	$0,00\pm 0,31$
Гальмівний ефект (n=7)	$X\pm m$	282 ± 8	$1,10\pm 0,04$	$2,11\pm 0,13$	$1,21\pm 0,10^i$	$0,90\pm 0,06$	$1,37\pm 0,14$
	$I_D\pm m$	$1,09\pm 0,03^i$	$1,05\pm 0,04$	$1,19\pm 0,07$	$1,30\pm 0,10^i$	$1,07\pm 0,07$	$1,18\pm 0,12$
	$d\pm m$	$+0,74\pm 0,25^i$	$+0,26\pm 0,24$	$+1,07\pm 0,41$	$+0,86\pm 0,31^i$	$+0,37\pm 0,38$	$+0,44\pm 0,30$
Нейтральний ефект (n=11)	$X\pm m$	261 ± 8	$1,09\pm 0,04$	$1,77\pm 0,03$	$1,02\pm 0,03$	$0,75\pm 0,03$	$1,40\pm 0,11$
	$I_D\pm m$	$1,01\pm 0,03$	$1,04\pm 0,03$	$1,00\pm 0,02$	$1,09\pm 0,03^i$	$0,89\pm 0,04^i$	$1,21\pm 0,10^i$
	$d\pm m$	$+0,09\pm 0,26$	$+0,22\pm 0,20$	$-0,02\pm 0,10$	$+0,27\pm 0,10^i$	$-0,58\pm 0,22^i$	$+0,51\pm 0,24^i$
Помірно стимулювальний ефект (n=8)	$X\pm m$	236 ± 8^i	$1,08\pm 0,02$	$1,46\pm 0,05$	$0,70\pm 0,04$	$0,77\pm 0,03$	$0,93\pm 0,08$
	$I_D\pm m$	$0,91\pm 0,03^i$	$1,03\pm 0,02$	$0,82\pm 0,03$	$0,75\pm 0,05^i$	$0,91\pm 0,04^i$	$0,80\pm 0,07^i$
	$d\pm m$	$-0,71\pm 0,26^i$	$+0,16\pm 0,10$	$-1,01\pm 0,15$	$-0,74\pm 0,15^i$	$-0,51\pm 0,20^i$	$-0,49\pm 0,17^i$
Значно стимулювальний ефект (n=13)	$X\pm m$	246 ± 9	$1,06\pm 0,02$	$1,28\pm 0,06$	$0,59\pm 0,06^i$	$0,69\pm 0,04^i$	$0,91\pm 0,12$
	$I_D\pm m$	$0,95\pm 0,03$	$1,00\pm 0,02$	$0,72\pm 0,03$	$0,63\pm 0,06^i$	$0,82\pm 0,04^i$	$0,78\pm 0,10^i$
	$d\pm m$	$-0,37\pm 0,27$	$+0,02\pm 0,11$	$-1,59\pm 0,18$	$-1,08\pm 0,19^i$	$-0,98\pm 0,23^i$	$-0,53\pm 0,24^i$

Рівень триацилгліцеридів (ТАГ) значуще не змінюється в жодній групі, проявляючи лише тенденцію до підвищення, найвираженішу за гальмівного тиротропного ефекту.

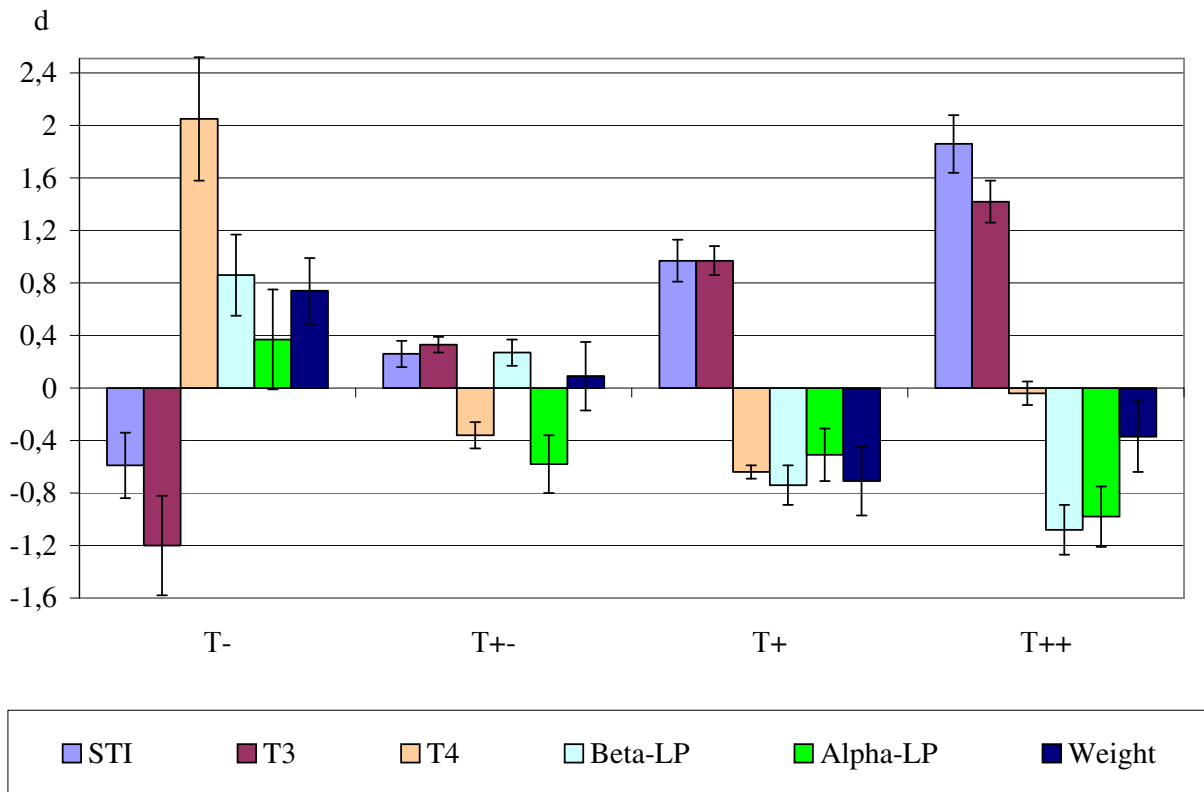
Натомість зміни рівня загального холестерину (ХС) плазми чітко реципрокно співвідносяться із змінами СТІ. Так, зниження СТІ асоціюється із підвищенням ХС на $19\pm 7\%$, помірне підвищення - із зниженням ХС на $18\pm 3\%$, ще більш значному росту СТІ відповідає глибше падіння рівня ХС - на $28\pm 3\%$. Нарешті, відсутність змін СТІ супроводжується відсутністю змін і ХС.

Супутні зміни вмісту ХС в складі ліпопротеїдів (ЛП) різної густини не настільки однозначні. Якщо ХС β -ЛП змінюється за паттерном, подібним до такого загального ХС, то ХС α -ЛП за гальмівного тиротропного ефекту проявляє лише тенденцію до підвищення (на $7\pm 7\%$), а знижується однаковою мірою як за нейтрального (на $11\pm 4\%$), так і за помірно стимулювального (на $9\pm 4\%$) ефектів, і лише максимальному підвищенню СТІ відповідає найглибше падіння ХС α -ЛП (на $18\pm 4\%$). Тому холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова значуще знижується лише за стимулювальних тиротропних ефектів, причому приблизно однаковою мірою, натомість він проявляє тенденцію до підвищення як за гальмівного, так і за нейтрального ефектів.

Позаяк **сигмальні** відхилення показників від контролю більш інформативні, ніж **процентні**, адже враховують їх варіабільність, описані варіанти тиротропних ефектів та їх ліпідного супроводу візуалізовані на рис. 2 на основі змін індексу d (Евклідової віддалі) відносно контролю.

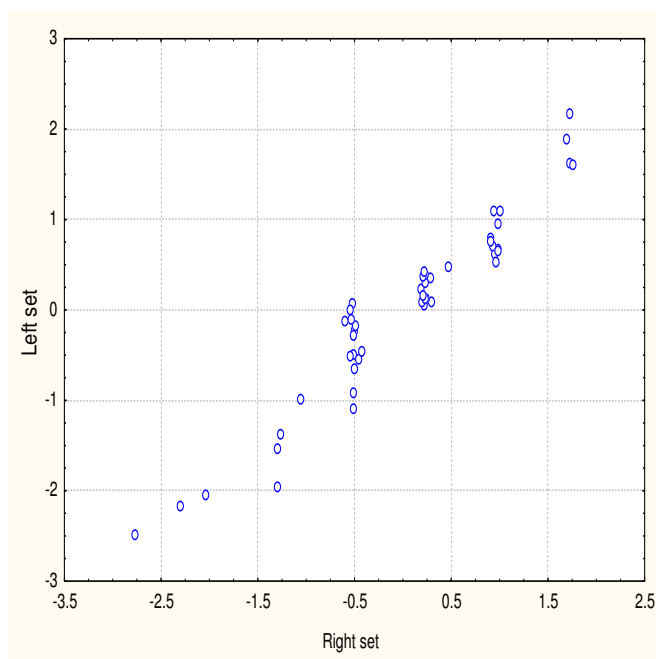
На наступному етапі аналізу обчислено коефіцієнти лінійної кореляції r між тироїдними і ліпідними параметрами. Виявлено значущі **інверсні** кореляційні зв'язки між T_3 і ХС β -ЛП ($r=-0,87$), ХС α -ЛП ($r=-0,52$), масою тіла ($r=-0,42$) та ТАГ ($r=-0,32$). Натомість кореляція з ліпідними показниками T_4 **пряма** і слабка: стосовно ХС β -ЛП величина r складає $+0,53$, ХС α -ЛП: $+0,35$, ТАГ: $+0,24$, маси тіла: $+0,235$. ТТН значуще не корелює з жодним ліпідним показником.

Рис. 2. Варіанти тиротропних ефектів Нафтусі та їх ліпідний супровід



В плеяді ліпідних параметрів значущі зв'язки виявлено між ХС β -ЛП і масою тіла ($r=+0,44$) та ТАГ ($r=+0,27$), а також між ХС α -ЛП і ТАГ ($r=+0,35$).

Рис. 3. Канонікальний зв'язок між рівнями в плазмі тироїдних гормонів (вісь X) та показників ліпідного обміну і масою тіла (вісь Y)



З метою оцінки зв'язку між показниками тироїдного (в якості факторної ознаки, right set) та ліпідного (в якості результативної ознаки, left set) статусів проведено процедуру канонічного аналізу. Виявлено дві пари радикалів. Факторна структура першого тироїдного радикалу представлена трийодтироніном ($r=+0,99$) і тироксином ($r=-0,62$), а відповідного йому ліпідного радикалу - холестерином β -ЛП ($r=-0,91$), α -ЛП ($r=-0,54$), масою тіла ($r=-0,44$) і триацилгліцеридами ($r=-0,32$). Натомість друга пара радикалів репрезентована відповідно тироксином ($r=-0,79$) і ТАГ ($r=-0,75$), ХС α -ЛП ($r=-0,42$) і масою тіла ($r=+0,41$).

Коефіцієнт канонічної кореляції r^* між першими радикалами складає 0,964 ($\chi^2=118$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,07), натомість між другими - лише 0,087 ($\chi^2=0,34$; $p=0,95$; Λ Prime=0,99), тобто друга пара не заслуговує уваги.

Канонікальний зв'язок між першою парою радикалів візуалізовано на рис. 3. Рівняння має наступний вигляд.

$$-0,865 \cdot \beta\text{-LP} - 0,426 \cdot \alpha\text{-LP} + 0,064 \cdot \text{TAG} + 0,0055 \cdot \text{Weight} = +1,123 \cdot T_3 + 0,184 \cdot T_4$$

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, наші дані узгоджуються, в принципі, із загальноприйнятим положенням про асоціацію гіпотироїдизму із атерогенним профілем плазми, тоді як гіпертироїдизм асоціюється із антиатерогенним профілем, а відновлення евтироїдизму супроводжується редукцією дизліпідемії.

Так, Frank N. et al. [17] показали, що 8-тижневе згодовування здоровим коням L-тироксину спричиняє зниження концентрації в плазмі ТАГ та загального ХС і ХС пре- β -ЛП. За даними Jatwa R. et Kar A. [24], у **самок** шурів індуковане гіперхолестеринемічною дієтою (ГХЕД) зниження сироваткового рівня тироїдних гормонів супроводжується зниженням рівня ХС α -ЛП і підвищенням концентрації інших ліпідів сироватки. Однак введення $\alpha 1$ -адреноблокатора теразозину впродовж 15 днів до ГХЕД реверсує як тироїдний статус, так і тироїдзалежні параметри, що навіює думку про те, що цей фармакон може діяти через зміни тироїдних функцій. У **самців** шурів індуковане високожирною дієтою (ВЖД) і/або антитироїдним фармаконом карбімазолем підвищення рівня в плазмі ТАГ, вільних жирних кислот, фосфоліпідів, загального ХС та ХС пре- β - і β -ЛП в поєднанні із зниженням ХС α -ЛП супроводжується зниженням рівнів T_3 , T_4 і тестостерону та підвищенням - ТТГ. З іншого боку, тирогенно активний алкалоїд піперин при одночасному вживанні із ВЖД редукує вміст в плазмі всіх ліпідів, за винятком ХС α -ЛП, рівень якого значуще підвищується, що асоціюється із підвищенням вмісту в плазмі рівнів T_3 , T_4 , тестостерону та зниженням - ТТГ до норми [43]. Підвищення сироваткового холестерину у шурів, індуковане коназолами, теж асоціюється із зниженням рівнів T_3 і T_4 [21].

Grover G.J. et al. [18] показали, що зниження рівня в крові загального ХС і підвищення ліпопротеїну(а) під впливом тироїдних гормонів опосередковане β -субтипом тироїдних рецепторів, тоді як серцевий ритм контролюється через рецептори α -субтипу. T_3 знижує рівень холестерину без тахікардії, діючи селективно на $T\beta_1$ -рецептори печінки, спряжені із НМГ-СаА-редуктазою гепатоцитів [38]. GC-1 - агоніст тироїдних рецепторів β -субтипу - редукував рівень ХС на 25%, а ТАГ - на 75% у евтироїдних мишей, які перебували на жировій дієті, чим пом'якшував індуковану дієтою гіперхолестеринемію. Механізм дії полягає у посиленні експресії гепатоцитами рецепторів ліпопротеїну A_1 , стимуляції активності 7α -холестерол-гідроксилази та збільшенні екскреції з калом жовчних кислот [25].

Результати експериментальних досліджень підтверджуються і доповнюються даними клініко-фізіологічних спостережень. Проте слід брати до уваги думку, що гіпо- і гіпертироїдні моделі у шурів не репрезентують гіпо- і гіпертироїдизм у людей [36].

Порівняно із контролем, пацієнти із субклінічним гіпотироїдизмом мають вищий рівень загального ХС, ХС β -ЛП, ТАГ і аполіпопротеїну В [11,15,23,29,34,35,38,41]. Стосовно рівня аполіпопротеїну A_1 дані неоднозначні: він нижчий, ніж у здорових [23] чи значуще не відрізняється [11], а гострий гіпотироїдизм у хворих на тироїдну карциному, зумовлений відміною тироксिनотерапії, веде до значущого підвищення рівнів як ТАГ, загального ХС, ХС β -ЛП, так і α -ЛП [13].

За даними Shavdatuashvili T. [40], жінки з **явним** гіпотироїдизмом мають значуще вищі, ніж евтироїдальні, рівні ТАГ, загального ХС і ХС β -ЛП, а із **субклінічним** гіпотироїдизмом - демонструють менш відчутні зміни.

Низький рівень вільного T_4 асоціюється із проявами метаболічного синдрому, зокрема гіпертригліцеридемією і гіпоальфа-ліпопротеїнемією, а також ожирінням, гіперглікемією і гіпертензією. Що більша кількість проявів синдрому має місце, то нижчий рівень вільного T_4 [26].

Натомість хворі на ІХС з **гіпертироїдизмом** і низьким рівнем ХС як атерогенних, так і антиатерогенних ліпопротеїнів демонструють знижений рівень апопротеїну А₁ (як у хворих на ІХС) і апопротеїну В (втричі нижчий, ніж у хворих на ІХС). У пацієнтів з гіпертироїдизмом, попри низькі рівні ХС α -ЛП і апопротеїну А₁, антиатерогенні властивості ліпопротеїнового профілю, можливо, детермінуються дуже низьким індексом АпоВ/А₁, індукованим тироїдними гормонами, і можуть бути пояснені впливом тироїдних гормонів на експресію генів, що кодують ці апопротеїни [7].

У хворих на ІХС із субклінічним гіпотироїдизмом терапія L-тироксина зменшує порушення ліпідного профілю плазми [16], редукує рівень ХС β -ЛП [27]. Ефективність корекції ліпідного профілю плазми у хворих на клінічний гіпотироїдизм значуще не відрізняється при застосуванні монотерапії тироксином чи комбінованої терапії тироксином і трийодтироніном [19]. За іншими даними, у осіб обох статей із субклінічним гіпотироїдизмом після річного вживання L-тироксину спостерігалась значуща редукція рівня аполіпопротеїну В, а вміст в сироватці загального ХС і ХС β -ЛП зменшувався, проте лише у тих осіб, у котрих рівень ТТГ опускався до інтервалу 2,0 \pm 0,2 мМО/л [23].

Натомість Merchante-Alfaro A.A. et al. [28] показали, що 40-тижнева терапія L-тироксина хворих (переважно жінок) із субклінічним гіпотироїдизмом, нормалізуючи підвищений рівень ТТГ, значуще не поліпшує ліпідний профіль плазми. За даними Beyhan Z. et al. [11], у пацієнтів із субклінічним гіпотироїдизмом вживання впродовж біля 4 місяців L-тироксину в цілому не вплинуло на біохімічні ризик-фактори, і лише у пацієнтів із рівнем ТТГ понад 10 мМО/л відзначено зниження ХС β -ЛП від 131% до 106% рівня норми.

Наступні літературні джерела підтверджують отримані нами результати кореляційного аналізу. Так, у жінок з явним гіпотироїдизмом значно підвищені рівні ТАГ, загального ХС і ХС β -ЛП інверсно корелюють із fT₄ [40]. У осіб обох статей із нормальним рівнем в сироватці вільного Т₄ має місце значуща кореляція його із ТАГ і індексом маси тіла, але не з ХС α -ЛП [26].

Натомість у пацієнтів із нервовою анорексією, яка супроводжується підвищеним рівнем загального ХС, ХС β - і α -ЛП, аполіпопротеїнів А₁, В, С₂, С₃ та активності холестерол-естертрансферази, не виявлено кореляції між рівнями холестерину і тироїдних гормонів [33]. У жінок із нервовою булімією виявлено значуще підвищені рівні ХС і ТАГ, але аналогічні із здоровими рівні вільних Т₃ і Т₄ [30].

За даними Reinehr T. et al. [37], рівні ТТГ і вільного Т₃ у дітей з ожирінням значуще вищі від таких у дітей з нормальною масою тіла, натомість стосовно вільного Т₄ розбіжності відсутні; ліпіди не корелюють із тироїдними гормонами. Ліпіди, fT₃ і fT₄ не відрізняються значуще у дітей з підвищеними і нормальними рівнями ТТГ. Втрата маси тіла (внаслідок м'язевих тренувань і дієти) веде до значущої редукції рівня ТТГ і fT₃, натомість відсутність змін маси тіла асоціюється із відсутністю значущих змін тироїдних гормонів. Автори дійшли висновку, що позаяк у ожирілих дітей fT₃ і ТТГ помірно підвищені, а втрата маси тіла веде до їх редукції, підйом цих гормонів видається швидше супроводом ожиріння, ніж його причиною.

За даними Dobrenz J. e.a. [14], у вагітних свиноматок нормальні рівні в плазмі тироїдних гормонів супроводжуються нормальними рівнями холестерину, ТАГ, а також нестерифікованих жирних кислот і кетонових тіл. Виявлено [39], що у оваріоектомованих самок щурів 3-тижнєве введення бензофенону-2, який володіє естрогенною активністю, знижує рівень в сироватці ХС β -ЛП і α -ЛП та розмір малого естроген-регульованого депо жиру в задній лапці, що супроводжується зниженням Т₄, але не Т₃ і ТТГ.

Показано, що у пацієнтів з гіпо- і гіпертироїдизмом рівень антиатерогенного гормону адипонектину позитивно корелює із рівнем ХС α -ЛП та негативно - з індексом маси тіла, але не з рівнями тироїдних гормонів [9]. У хворих з гіпертироїдизмом сироватковий рівень греліну - орексигенного пептиду - на 40% нижчий від такого у здорових евтироїдних осіб і корелює значуще **негативно** із fT₃ і fT₄ та позитивно - із ТТГ за відсутності зв'язків із ліпідними параметрами і масою тіла. В іншому спостереженні цієї групи авторів рівень греліну корелює негативно із рівнями ТАГ, загального ХС і ХС в складі пре- β - і β -ліпопротеїнів та **позитивно** - із рівнями вільних Т₃ і Т₄. У евтироїдних осіб грелін корелює негативно як із ТАГ, ХС пре- β -ЛП, так і з рівнями вільних Т₃ і Т₄ [10].

Виникає логічне запитання: який же механізм виявленого нами поліваріантного тиротропного ефекту Нафтусі? Відомо, що в слизовій шлунково-кишкового тракту наявні клітини, котрі містять тироліберин [6,31] та АКТГ [20]. Позаяк джерелом АКТГ, поряд із гастрином, є G-клітини, можна припустити, що діючі фактори Нафтусі, активуючи вивільнення гастрину, як це показано раніше

[1], одночасно спричиняють підвищення рівня в крові АКТГ, який, своєю чергою, через гальмування вивільнення ТТГ [42], в підсумку призводить до гальмівного тиротропного ефекту. У випадках активації вивільнення тироліберину ендокриноцитами шлунково-кишкового тракту розвиваються стимулювальні тиротропні ефекти Нафтусі. Нарешті, за умов співрозмірного вивільнення як АКТГ, так і тироліберину результатом їх інтерференції є нейтральний тиротропний ефект, вірніше відсутність останнього. Все ж залишається відкритим питання, чому у, здавалося б, однакових здорових щурів реалізується певний паттерн? Слід гадати, це зумовлено індивідуальною реактивністю, як це показано стосовно жінок з гіперплазією щитовидної залози, у котрих характер тиротропного ефекту Нафтусі піддається надійному прогнозуванню за низкою початкових функціонально-морфологічних показників-предикторів [2].

N.V. KOZYAVKINA

VARIANTES OF THYROTROPIC EFFECTES OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA AND ITS LIPID ACCOMPANIMENT

Four variantes of thyrotropic effectes of bioactive water Naftussya estimated by integral thyroid index it is detected in rats experiment. They are: inhibiting (18% of rats), neutral (28%), moderately stimulating (21%) and considerably stimulating (33%). Various thyrotropic effectes are accompanied inverse changes of lipide plasma profile and weight of body.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біоактивна вода "Нафтуся" і шлунок. Нариси експериментальної та клінічної бальнеогастрології / Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С. та ін.- К: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
2. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейро-ендокринні і клінічні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 30-45.
3. 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, (Трускавець, 7 вересня 2007 р.).- Трускавець, 2007.- С. 149-174.
4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
6. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы.- Л.: Наука, 1986.- 256 с.
7. Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., Щукина Г.Н. Гормональная регуляция метаболизма липопротеинов: роль в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология.- 2006.- 46, № 7.- С. 4-9.
8. Эгарт Ф.М. Заболевания щитовидной железы. Гипотиреоз // Клиническая эндокринология: Рук-во / Под ред. Н. Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 150-164.
9. Altinova A.E., Toruner F.B., Akturk M. et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf).- 2006.- 65(4).- P. 530-535.
10. Altinova A.E., Toruner F.B., Akturk M. et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism // Horm. Res.- 2006.- 65(6).- P. 295-599.
11. Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G. et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // J. Endocrinol. Invest.- 2006.- 29(6).- P. 505-510.
12. Braverman L.E., Vagenakis A.G. Щитовидная железа // Эндокринные проявления системных заболеваний.- М.: Медицина, 1982.- С. 231-255.
13. Chrisoulidou A., Pazaitou-Panayiotou K., Kaprara A. et al. Effects of thyroxine withdrawal in biochemical parameters and cardiac function and structure in patients with differentiated thyroid cancer // Minerva Endocrinol.- 2006.- 31(2).- P. 173-178.
14. Doberenz J., Birkenfeld C., Kluge I.L., Eder K. Effects of L-carnitine supplementation in pregnant sows on plasma concentrations of insulin-like growth factors, various hormones and metabolites and chorion characteristics // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).- 2006.- 90 (11-12).- P. 487-499.
15. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // Clin Endocrinol (Oxf).- 2006.- 64(3).- P. 323-329.
16. Fadeyev V.V., Sytch J., Kalashnikov V. et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease // Endocr. Pract.- 2006.- 12(1).- P. 5-17.
17. Frank N., Sommarahl C.S., Eiler H. et al. Effects of oral administration of levothyroxine sodium on concentrations of plasma lipids, concentration and composition of very-low-density lipoproteins, and glucose dynamics in healthy adult mares // Am. J. Vet. Res.- 2005.- 66(6).- P. 1032-1038.
18. 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.
19. Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E. et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2006.- 91(7).- P. 2592-2599.
20. Grube D. Die endokrinen Zellen des Verdauungsapparats (Uebersicht) // Klin. Wshr.- 1982.- 60, №5.- S. 213-227.
21. Hester S.D., Wolf D.C., Nesnow S., Thai S.F. Transcriptional profiles in liver from rats treated with tumoregic and nontumoregic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon and myclobutanil // Toxicol. Pathol.- 2006.- 34 (7).- P. 879-894.
22. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // Klin. Chem.- 1987.- 33.- P. 895-898.
23. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // J. Intern. Med.- 2006.- 260 (1).- P.53-61.
24. Jatwa R., Kar A. Cardio-protective role of terazosin is possibly mediated through alteration in thyroid function // Eur. J. Pharmacol.- 2006.- 551 (1-3).- P. 87-91.

25. Johansson L., Rudling M., Scanlan T.S. et al. Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2005.- 102(29).- P. 10297-10302.
26. Lin S.Y., Wang Y.Y., Liu P.H. et al. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population // *Metabolism.*- 2005.- 54(11).- P. 1524-1528.
27. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism - what level of TSH is an indication for substitution? // *MMW Fortschr. Med.*- 2006.- 148(9).- P. 26-29.
28. Merchante-Alfaro A.A., Civera-Andres M., Atienzar-Herraez N. et al. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism // *Med. Clin. (Barc).*- 2006.- 126(7) .- P. 246-249.
29. Milionis H.J., Tambaki A.P., Kanioglou C.N. et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect // *Thyroid.*- 2005.- 15(5).- P.455-460.
30. Monteleone P., Santonastaso P., Pannuto M. et al. Enhanced serum cholesterol and triglyceride levels in bulimia nervosa: relationships to psychiatric comorbidity, psychopathology and hormonal variables // *Psychiatry Res.*- 2005.- 134(3).- P. 267-273.
31. Morley J.E., Garvin T.J., Pekary A.E., Herchman J.M. Thyrotropin-releasing hormone in the gastrointestinal tract // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*- 1977.-79.-P. 314-318.
32. Mueller M.J., Seitz H.J. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part II: Lipid metabolism in hypo- and hyperthyroidism // *Klin. Wschr.*- 1984.- 62, №2.- S. 49-55.
33. Ohwada R., Hotta M., Oikawa S., Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa // *Int. J. Eat. Disord.*- 2006.- 39(7).- P. 598-601.
34. Orzechowska-Pawilojc A., Lewczuk A., Sworzczak K. The influence of thyroid hormones on homocysteine and atherosclerotic vascular disease // *Endokrynol. Pol.*- 2005.- 56(2) .- P. 194-202.
35. Ozcan O., Kadir E., Yaman H. et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).*- 2005.- 63(2).- P. 203-206.
36. Ozkan Y., Donder E., Guney H., Baydas G. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism // *Neuro. Endocrinol. Lett.*- 2005.- 26(5).- P.536-540.
37. Reinehr T., de Sousa G., Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2006.- 91(8).-P. 3088-3091.
38. Sasaki S., Kawai K., Honjo Y., Nakamura H. Thyroid hormones and lipid metabolism // *Nippon Rinsho.*- 2006.- 64 (12). P.- 2323-2329.
39. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Christoffel J. et al. Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats // *Toxicology.*- 2005.- 213(1-2).- P.13-24.
40. Shaudatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Georgian. Med. News.*- 2005.- 129.- P. 57-60.
41. Tokinaga K., Oeda T., Suzuki Y., Matsushima Y. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism // *Endocr. J.*- 2006.- 53(3).- P. 401-405.
42. Vale W., Rivier C., Brown M.R. et al. Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor // *Recent progress in hormone research / Ed.: R.O. Greep.*- NY, 1983.- 39.- P. 245-270.
43. Vijayakumar R.S., Nalini N. Piperine, an active principle from *Piper nigrum*, modulates hormonal and apo lipoprotein profiles in hyperlipidemic rats // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*- 2006.- 17(2).- P. 71-86.

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

Дата поступлення: 18. 07. 2007 р.