

УДК 616.611-002-084

©Коллектив авторов

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Ю.И. Николенко, В.Ю. Николенко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

Донецкий государственный медицинский университет

Украина, 83 003, Донецк-03, проспект Ильича, 16. тел.: (0622) 95-97-41,
факс: 95-53-41, эл. почта: Nikolenko@interdon.net.

Исследовали функции щитовидной железы на фоне индукции экспериментальной гиперурикемии. Полученные результаты свидетельствуют о вторичности дисгормональных нарушений, развитие которых зависит от состояния пуринового обмена. Применение урикодепрессивного препарата аллопуринола способствует улучшению функции щитовидной железы.

Ключевые слова: функция щитовидной железы, подагра, эксперимент.

ВВЕДЕНИЕ. В общей популяции людей бессимптомная гиперурикемия встречается примерно у 5-12% обследованных, однако среди пациентов, страдающих ИБС, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом X, величина этого показателя достигает 25% [1-5]. Считается, что в среднем 2,8% мужчин-европейцев страдает первичной подагрой [5], распространенность которой среди населения Европы колеблется от 0,1 до 0,7%. В некоторых странах (например, в Германии) заболеваемость выросла за последние четверть столетия более чем в 20 раз [5].

За последние годы увеличилась распространенность тиреоидной недостаточности в общей популяции за счет субклинического (малосимптомного) течения гипотиреоза [6]. Гиперурикемия играет центральную роль в нарушении функции иммунной системы и, соответственно, в патогенезе аутоиммунных заболеваний [3]. Полагают, что одну из важных ролей в развитии гиперурикемии играют аутоиммунные тиреоидиты [4]. Взаимоотношение системы гипофиз - щитовидная железа и пуринового обмена остается мало изученной проблемой. В литературе отсутствует патофизиологическая и клиническая трактовка нарушений функции щитовидной железы при гиперурикемии и подагре [8, 9]. Существующие литературные представления о взаимосвязи пуринового обмена с тиреоидными гормонами ограничиваются данными, которые свидетельствуют о том, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует аденилатциклазный механизм синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, а синтез пуриновых нуклеотидов находится под непосредственным контролем тироксина (T_4) [7].

Цель работы заключалась в изучении изменений функции щитовидной железы у животных при экспериментальной гиперурикемии.

МЕТОДИКА. Эксперименты проведены на 3 группах белых беспородных крысах-самцах массой 150-180 г. Первую группу составили 20 интактных крыс (контроль). У животных 2-й группы (20 особей) моделировали нарушения пуринового обмена по методике Николенко [2]. Однократно в корень хвоста (в две точки) вводили полный адьювант Фрейнда, состоящий из БЦЖ (0,5 мг БЦЖ на 100 г массы животного), ланолина и вазелинового масла в соотношении 1:2, которые смешивали с раствором ДНК селезенки крупного рогатого скота (1 мг на 100 г массы животного). Общий объем вводимого в условиях эфирного наркоза адьюванта составил 0,6 мл на одно животное (по 0,3 мл в каждое место введения).

После введения адьюванта, животных содержали на гиперпуриновой диете. Для этого использовали дрожжевой аутолизат, который получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении 2 суток при 60° С с дальнейшей стерилизацией при 1-1,3 атм., 120-123° С в течение 30 минут. В аутолизат добавляли 0,3 мг молибдата аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и 100 мг инозина (предшественник мочевой кислоты) на одно животное в сутки. На такой диете крыс содержали в течение 4 недель, после чего их наркотизировали эфиром и декапитировали.

У животных 3-й группы также индуцировали развитие заболевания, но с 5-й недели от начала эксперимента вводили аллопуринол в суточной дозе 200 мг, который измельчали до состояния порошка, растворяли в воде и в таком виде давали животным. Продолжительность лечения составила 4 недели, после чего животных также наркотизировали и декапитировали. У всех животных в момент декапитации производили забор крови для определения мочевой кислоты (МК) и тиреоидных гормонов. Состояние пуринового обмена у крыс оценивали по уровню мочевой кислоты.

Концентрацию МК в сыворотке крови определяли унифицированным методом в реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом, а исследование трийодтиронина (T_3) и T_4 проводили радиоиммунным методом.

Статистическую обработку материала проводили при помощи лицензионной компьютерной программы для статистической обработки "Statistica 5.0" с подсчетом критерия t . Различия между показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты приведены в таблице. При анализе концентрации МК установлено, что у крыс 2-й группы имеется значительное превышение ее концентрации в крови в сравнении с контролем (1-й группой), что свидетельствует о развитии гиперурикемии. При исследовании T_3 статистически достоверных изменений в группах экспериментальных и интактных животных выявлено не было. Напротив, концентрация T_4 в сыворотке крови уменьшалась во 2-й группе, что обратно коррелировало с уровнем МК. При этом лечение аллопуринолом способствовало статистически достоверному увеличению T_4 в 3-й группе животных.

В литературе представлены наблюдения о развитии подагры у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом [8, 9], однако, механизм взаимосвязи этих патологических процессов до сих пор остается не выясненным.

Считается, что наиболее частой причиной развития субклинического первичного гипотиреоза является токсическое влияние солей свинца и химическое загрязнение окружающей среды выхлопными газами автомобилей, которые оказывают блокирующее действие на процессы выделения ТТГ гипофизом [6]. С другой стороны, появление гиперурикемии после контакта со свинцом рассматривают в качестве раннего (бессимптомного) признака угрозы развития свинцовой нефропатии [1]. Солям свинца отводится роль индуктора нарушений пуринового обмена, особенно в связи с продолжающимся ростом заболеваемости подагрой и "бессимптомной" гиперурикемией в индустриально развитых странах [5].

Как отмечают Синяченко и Баринов [5], основными биологическими регуляторами транспортных процессов петли Генле помимо инсулина,

Таблица. Содержание тиреоидных гормонов и мочевой кислоты в крови экспериментальных и интактных животных

Группы животных	Число особей	Содержание T_3 (нмоль/л)	Содержание T_4 (нмоль/л)	Содержание мочевой кислоты крови (ммоль/л)
1-я (интактные животные)	20	0,67±0,01	46,97±2,76	0,10±0,01
2-я (экспериментальная гиперурикемия без лечения)	20	0,55±0,05	35,45±1,91 ^a	0,62±0,02 ^a
3-я (экспериментальная гиперурикемия с лечением аллопуринолом)	10	0,58±0,12	39,80±0,12 ^{a***}	0,27±0,01

Примечание *различия между аналогичными показателями с 1-й группой статистически достоверны при $p < 0,05$, ^a различия между аналогичными показателями у животных 2-й и 3-й групп статистически достоверны при $p < 0,05$

паратиреоидных гормонов, являются тиреоидные гормоны, участвующие в регуляции реабсорбции моноурата натрия в проксимальных канальцах и влияющие на уровень мочевой кислоты в организме. Следовательно, снижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови теоретически может приводить к нарушению реабсорбции МК в проксимальных канальцах, что вызывает избыточное накопление ее в крови и способствует появлению подагры.

Известно, что синтез тиреоидных гормонов регулируется ТТГ, а секреция последнего, в свою очередь, зависит от выработки тиреолиберина в преоптической области гипоталамуса [7], поэтому в качестве одного из возможных механизмов сниженной функции щитовидной железы следует рассматривать подавление секреции тирелиберина в ядрах гипоталамуса за счет гиперпродукции МК [7]. В настоящее время подтверждено существование А1 рецепторов аденозина в аденогипофизе, которые играют роль в регуляции секреции АКТГ и ТТГ гормонов [5], посредством которых можно объяснить развитие дисбаланса в функционировании системы гипофиз - щитовидная железа при гиперурикемии у больных подагрой. Нельзя недооценивать и роль МК в образовании йодтираминов - предшественников T_3 и T_4 , патологическое изменение синтеза которых лежит в основе развития первичного гипотиреоза [6]. Вместе с тем, хорошо известна способность салицилатов и некоторых других нестероидных противовоспалительных препаратов, широко применяющихся в лечении суставной подагры, затруднять, даже блокировать связь гормонов щитовидной железы с транспортными протеинами, что приводит к относительному изменению уровня гормонов в сыворотке крови и может способствовать развитию вторичного, медикаментозно индуцированного гипотиреоза [7]. Остается не изученным содержание в сыворотке крови йода для определения йодного дефицита у пациентов, страдающих подагрой. Безусловно, исследование функции щитовидной железы у людей, страдающих подагрой, окончательно прольет свет на взаимоотношение этих двух патологических процессов, поскольку метаболизм мочевой кислоты у экспериментальных животных и человека, по-видимому, осуществляется различными механизмами.

Хотя данная работа не прояснила механизмы развития дисфункции щитовидной железы при подагре, полученные результаты дают основания считать, что гормональный дисбаланс при гиперурикемии является вторичным и зависит от состояния пуринового обмена. В качестве дополнительного аргумента в пользу данной гипотезы свидетельствует факт улучшения функционального состояния щитовидной железы в ответ на адекватную уриконормализующую терапию аллопуринолом.

ВЫВОДЫ. Обнаружены изменения функции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии у крыс, проявляющиеся в виде тиреоидной

недостаточности. Полученные результаты свидетельствуют о вторичности дисгормональных нарушений, которые зависят от состояния пуринового обмена. Применение аллопуринола - урикодепрессивного препарата способствует улучшению функции щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Лебедева М. В. (1998) Российский медицинский журнал, **4**, 18-23.
2. Николенко Ю.И. (1990) Иммунология, **5**, 74-75.
3. Николенко Ю.И., Синяченко О.В., Толстой В.А., и др. (1997) Акт. проблемы педагогики и клин. медицины Донецк, с. 72-74.
4. Николенко Ю.И., Ананьева М.Н., Николенко В.Ю. и др. (1999) Експериментальна і клінічна медицина, **2**, 208-210.
5. Синяченко О.В., Баринов Э.Ф. (1994) Подагра. Донеччина, Донецк
6. Терещенко И.В. (2000) Клин. мед., **9**, 8-12.
7. Шрайбер В. (1987) Патифизиология желез внутренней секреции (пер.с чеш) Авиценум, Прага
8. Gregoline P.E., Peshoff M.L., Trepal M.J. (1997) J. Am. Podiatr. Med. Assoc, **87**(8), 394-396
9. Mooraki A., Bastani B. (1998) Clin. Nephrol, **49**(1), 59-61

Поступила 21 03 2002

DISFUNCTION OF THYROID GLAND AT EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA

Yu. I. Nikolenko, V.Yu. Nikolenko, G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin

Donetsk State Medical University, Donetsk, Ukraine

Thyroid gland function was investigated in rats with experimental hyperuricemia. Data obtained indicate that dysgормонаl changes are secondary ones and their development depends on the state of purine metabolism. Administration of allopurinol, an uric acid depressant drug, improved thyroid gland function.

Keywords: thyroid gland function, gout, experiment.