

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

СТЕЦЕВ'ЯТ ВАСИЛЬ БОГДАНОВИЧ

УДК 577.171.6+612.349.8+616-092.9+546.15

**ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС, МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ ТА
ЇХ ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗА УМОВ ЙОДОДЕФИЦИТУ
Й ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

14.03.03 – нормальна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Воронич-Семченко Наталія Миколаївна,
Івано-Франківський національний
медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри фізіології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Склярів Олександр Якович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри біологічної хімії

доктор медичних наук, професор
Ткачук Світлана Сергіївна,
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата

Захист відбудеться «01» квітня 2021 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.03 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися у Науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «01» березня 2021 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. А. Томашова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Коморбідність визнана однією з пріоритетних проблем сучасної медицини, адже передбачає появу нових механізмів розвитку та особливостей перебігу, ускладнень, що не властиві основній хворобі. Актуальність дослідження зумовлена неухильною тенденцією до зростання поширеності цукрового діабету 2 типу (Власенко МВ та ін, 2011; Гречух ЛС та ін, 2014; Городинська ОЮ та ін, 2014-2016; Паньків ВІ та ін, 2018; Lambadiari V et al, 2010, 2011). При цьому близько в 11 % хворих на цукровий діабет діагностують порушення тиреоїдного гомеостазу, а у 13 % пацієнтів із гіпотиреозом – цукровий діабет (Бобрик МІ, 2015; Рубцова ЄІ та ін, 2017). Відомо, що на тлі цукрового діабету зменшується нічна пікова секреція тиреотропного гормону (ТТГ) у відповідь на стимуляцію тиреоліберином гіпоталамуса (Фейса СВ, 2016-2018; Khan SH et al, 2017). У той же час клінічно доведено, що гіпотиреоз асоціюється зі зниженою чутливістю тканин до інсуліну (Исмаилов СИ и др, 2015; Navarro D et al, 2015; Paolo De Vito et al, 2015; Yang N et al, 2015; Nazemi VS et al, 2019).

Некорегована гіперглікемія за умов інсулінорезистентності здатна запускати низку метаболічних порушень. Зважаючи на високий ризик розвитку вторинної дисліпідемії на тлі йододефіциту та ймовірність порушення ліпідного обміну за умов інсулінорезистентності, представляє інтерес дослідження особливостей комбінованого впливу зазначених чинників на обмінні процеси. У генезі поліорганної патології за таких умов вагома роль належить активації ліпопероксидації, нітрато-оксидативних процесів та негативному впливу вільних радикалів. Гіперглікемія, жирове навантаження можуть ініціювати та потенціювати їх генерацію, активуючи процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), нітрозилування та окисної модифікації білків (ОМБ) за умов пре- та постнатального гіпотиреозу. Ключовим аспектом при цьому залишається поглиблене вивчення ліпідного обміну (Хаврона ОП та ін, 2010; Ткачук СС та ін, 2017; Vissenberg R et al, 2015).

Розвиток інсулінорезистентності та цукрового діабету пов'язують з аліментарними чинниками, серед яких – надмірне споживання харчової фруктози та сахарози. Відомо, що фруктоза зумовлює розвиток метаболічного синдрому, асоційованого зі зростанням маси тіла (розвитком абдомінального ожиріння) та підвищенням толерантності до глюкози (Паньків ВІ та ін, 2016-2018; Чубірко КІ, 2017; Anil C et al, 2013-2016). Проте спектр специфічних проявів порушень з урахуванням статевого диморфізму та механізми їх розвитку залишаються дискусійними, особливо за умов йододефіциту. Такі дані дадуть можливість розкрити нові фізіологічні ланки генезу інсулінорезистентності, що можуть бути основою для клінічних спостережень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету: кафедри фізіології на тему «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози» (номер державної реєстрації 0111U000871, 2010-2015 рр., 2016-2017 рр.) та кафедри анатомії людини на тему «Морфофункціональні та цитогенетичні особливості органів і тканин при

йододефіцитних станах, гіпотиреозі» (номер державної реєстрації 0114U005624, 2015-2017 рр., фінансування із фондів державного бюджету). Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 25 червня 2015 року (протокол № 7) та уточнена на засіданні цієї ж вченої ради 23 квітня 2019 року (протокол № 5).

Мета дослідження: оцінити гормонально-метаболічні особливості інсулінорезистентності експериментальних тварин за умов належного забезпечення йодом, вродженого (пренатального) і набутого (постнатального) йододефіциту з урахуванням статевого диморфізму.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати тиреоїдний статус у тварин різної статі з інсулінорезистентністю на тлі належного забезпечення йодом, за умов вродженого та набутого йододефіциту.

2. Вивчити зміни маркерів вуглеводного обміну інсулінорезистентних самців і самок за умов перебування на йододефіцитній дієті двох поколінь тварин.

3. Оцінити гендерні особливості ліпідного спектру крові у тварин із індукованою фруктозою інсулінорезистентністю на тлі йододефіциту у першому та другому поколінні тварин.

4. Дослідити вміст продуктів перекисного окиснення білків та ліпідів у сироватці крові, проміжному мозку, підшлунковій залозі та печінці, активність антиоксидантних ферментів та вміст метаболіту оксиду азоту – нітрит-іона у сироватці крові щурів із інсулінорезистентністю на тлі йододефіциту.

5. Встановити рівень печінкових трансаміназ та структурні особливості печінки інсулінорезистентних тварин із пренатальним та постнатальним йододефіцитом з урахуванням статевого диморфізму.

Об'єкт дослідження: гормональні та метаболічні зміни при інсулінорезистентності за умов вродженого і набутого йододефіциту з урахуванням статевого диморфізму.

Предмет дослідження: тиреоїдний статус, маркери інсулінорезистентності, ліпідний спектр крові, вільнорадикальне окиснення білків та ліпідів інсулінозалежних тканин, продукція нітрит-іона, активність антиоксидантних ферментів, печінкових трансаміназ, структурні особливості печінки.

Методи дослідження: фізіологічні (моделювання інсулінорезистентності, вродженого та набутого йододефіциту, їх поєднання); біохімічні (визначення гормонального профілю, показників ліпідного спектру крові, вільнорадикального окиснення білків та ліпідів, вмісту нітрит-іона, активності антиоксидантних ферментів та печінкових трансаміназ, йоду в сечі); гістологічні (проведення світлооптичної мікроскопії); математико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі комплексного підходу встановлено нові аспекти змін вуглеводного і ліпідного обміну, перебігу окисно-відновних реакцій в інсуліночутливих органах, протирадикального захисту, структурних особливостей печінки при індукованій фруктозою інсулінорезистентності за умов йододефіциту. Розширено погляди щодо особливостей тиреоїдного статусу при інсулінорезистентності (пригнічення гіпофізарної

стимуляції на тлі зниження секреції вільного трийодтироніну - FT_3). Доведена інформативність індексів FT_3/FT_4 та TTG/FT_4 для визначення генезу порушень тиреоїдного гомеостазу (зменшення при інсулінорезистентності та збільшення на тлі йододефіциту).

Автором уперше з'ясовано особливості розвитку інсулінорезистентності за умов перебування тварин на йододефіцитній дієті у статевозрілому віці та у двох поколіннях щурів з урахуванням статевого диморфізму. Уточнено наукові дані про зміни маркерів вуглеводного та пуринового обміну у тварин із індукованою фруктозою інсулінорезистентністю. З'ясовано суттєво вищу ймовірність розвитку інсулінорезистентності у самців та зростання таких ризиків у самок за умов йододефіциту (особливо у другому поколінні тварин). Установлено критерії порушень ліпідного спектру крові при інсулінорезистентності на тлі йододефіциту (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, зростання коефіцієнта атерогенності). Виявлено, що зміни вмісту нітрит-іона у сироватці крові поруч із вторинною дисліпідемією можуть сприяти розвитку судинних розладів за умов цукрового діабету та гіпотиреозу. Показано, що порушення тиреоїдного балансу та зростання вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є предикторами розвитку інсулінорезистентності.

З'ясовано роль окисної модифікації білків та ліпопероксидації у печінці у генезі інсулінорезистентності та обтяжуючі механізми йододефіциту на формування гепатобіліарних ризиків, що узгоджуються зі зростанням активності печінкових трансаміназ та зміною структурної організації органа. Уперше встановлено рівень білкової та ліпідної пероксидації у підшлунковій залозі за умов інсулінорезистентності, йододефіциту та їх поєднання. Такі відомості розширюють уявлення про механізми порушень інсуліноутворюючої функції залози за умов йододефіциту та навантаження фруктозою. Доповнено дані щодо картини антиоксидантного резерву, нітрато-оксидативних процесів інсулінорезистентних тварин та напрямків їх змін за умов вродженого і набутого йододефіциту.

Практичне значення отриманих результатів. Установлені зміни показників тиреоїдного статусу, маркерів вуглеводного та ліпідного обміну, киснезалежного метаболізму інсуліночутливих тканин, антиоксидантного резерву можуть служити критеріями для диференціальної діагностики інсулінорезистентності та гіпофункції щитоподібної залози у тварин на тлі належного забезпечення йодом, пре- та постнатального йододефіциту. Отримані дані інформативні щодо фізіологічної норми, інсулінорезистентності та йододефіциту, їх інтегрованого впливу на організм тварин різної статі, а також можуть бути використані у наукових дослідженнях при оцінці ефективності корекції порушень фармакологічними препаратами. Науково-методичний підхід досліджень може послужити основою для проведення клінічних спостережень із метою розширення превентивних заходів щодо розвитку переддіабету та мінімальної тиреоїдної недостатності, ранньої діагностики розвитку інсулінорезистентності у мешканців різних регіонів з урахуванням природного наповнення йодом.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету

ім. М. І. Пирогова (2019), кафедр фізіології імені Я. Д. Кіршенבלата ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» (2019), ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (2019), кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (2019), кафедри нормальної фізіології Національного фармацевтичного університету (2019), кафедр фізіології, патофізіології, ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету (2020).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науково-дослідною працею здобувача. Постановка мети і завдань, розробка методології експериментальних досліджень, інтерпретація отриманих даних та формулювання висновків здійснено за участі наукового керівника. Автором обґрунтована актуальність проблеми, проведено патентно-інформаційний пошук, виконано весь обсяг досліджень, статистично опрацьовано, проаналізовано та узагальнено результати, підготовлено до друку наукові публікації, оформлено дисертаційну роботу. Дослідження проведено на базі кафедри фізіології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (ІФНМУ) (зав. кафедри – д.мед.н., проф. Н.М. Воронич-Семченко). Біохімічні дослідження виконано за участі автора у Центрі біоелементології кафедри біологічної та медичної хімії ім. акад. Г.О. Бабенка ІФНМУ (в.о. зав. кафедри, к.б.н., доц. Т.П. Максимчук) та міжкафедральній науковій лабораторії на базі кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка ІФНМУ (зав. кафедри – д.мед.н., проф. Н.В. Чернюк), морфологічні дослідження проведено на базі НПЦ кафедри патоморфології ІФНМУ при консультативній допомозі к.мед.н., доц. М.М. Багрія (зав. кафедри – д.мед.н., проф. Е.О. Кіндратів). Автором забезпечено практичне впровадження результатів дослідження. У роботі не були використані ідеї та розробки, які належать співавторам опублікованих робіт. Матеріали даної роботи в інших дисертаціях не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Матеріали, викладені в дисертації, були представлені на 83-86-ій, 88-ій науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, Україна, 2014-2017, 2019); 76-му Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, Україна, 2014); XIX та XX з'їздах Українського Фізіологічного товариства з міжнародною участю (Львів, Україна, 2015; Київ, Україна, 2019); науково-практичній конференції «Вплив довкілля Прикарпаття на перебіг фізіологічних процесів» (Івано-Франківськ, Україна, 2017); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, Україна, 2017); Natural Science Reading (Bratislava, Словаччина, 2017); VIII Lviv – Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry (Lublin, Польща, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології» (Івано-Франківськ, Україна, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвяченій пам'яті академіка Г.О. Бабенка (Івано-Франківськ, Україна, 2019).

Публікації. За результатами роботи опубліковано 20 наукових праць, із них шість статей, у тому числі чотири – у фахових наукових виданнях України (із яких три включені до міжнародних наукометричних баз), дві – у міжнародних виданнях, 14 тез у матеріалах наукових форумів різного рівня.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 220 сторінках друкованого тексту, з яких 123 сторінки займає основний текст. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку літературних джерел, який налічує 352 найменування (163 – кирилицею, 189 – латиною), додатків. Дисертація ілюстрована 53 рисунками (у тому числі 33 мікрофотографіями), 12 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 203 нелінійних щурах масою 150-230 г відповідно до чинних вимог гуманного відношення до експериментальних тварин. Комісія з біомедичної етики ІФНМУ підтвердила дотримання основних положень Правил проведення робіт із використанням лабораторних тварин (1977), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях (1986), Директиви ЄЕС № 609 (1986), Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин» та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) на всіх етапах досліджень (протоколи № 78/14 від 12.06.2014; № 109/19 від 29.05.2019).

Відповідно до завдань досліджень тварини були розділені на такі групи: 1-ша – інтактні (контрольна, 12 самців і 12 самок), 2-га – тварини, які перебували на йододефіцитній дієті у другому поколінні (щури із вродженим дефіцитом йоду, група порівняння, 15 самців і 11 самок), 3-тя – тварини, які перебували на йододефіцитній дієті у статевозрілому віці (щури із набутим йододефіцитом, група порівняння, 20 самців і 20 самок), 4-та – тварини, які перебували в умовах тривалого високофруктозного вигодовування за умов належного забезпечення йодом (20 самців і 20 самок), 5-та – тварини з інсулінорезистентністю, індукованою фруктозою, та вродженим йододефіцитом (18 самців і 15 самок), 6-та – тварини з інсулінорезистентністю, індукованою фруктозою, та набутим йододефіцитом (20 самців і 20 самок). Тварини 4-6-ї груп перебували в умовах високофруктозного вигодовування (отримували замість питної води 20 % розчин фруктози; «Голден Фарм», Україна) впродовж 8-ми тижнів із моменту досягнення маси 150 ± 15 г (Шупрович АА та ін, 2011). Тварини 2-ї, 3-ї, 5-ї та 6-ї груп отримували йододефіцитну дієту, яка включала продукти з обмеженим вмістом мікроелемента (Martinez-Galan JR et al, 1997). При цьому тварини 2-ї та 5-ї груп (покоління, яке народжене після природного спарювання від щурів, які перебували на йододефіцитній дієті не менше двох місяців з моменту досягнення маси 150 ± 15 г та впродовж гестаційного періоду самок) – отримували дієту з обмеженим вмістом йоду від народження; 3-ї та 6-ї – отримували йододефіцитну

дієту впродовж двох місяців із часу досягнення маси 150 ± 15 г. Щури контрольної групи знаходились на стандартному харчовому раціоні віварію та пили звичайну воду. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під кетаміновим наркозом (Кетамін, ВАТ «Фармак», Київ, Україна, 100 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) (Гуранич ТВ та ін, 2014).

Для оцінки тиреоїдного статусу тварин визначали вміст vT_3 , vT_4 , ТТГ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу на аналізаторі ER-500 (Sinnova, Китай) із використанням набору «ELISA» (Elabscience, США) і наступним обчисленням індексів vT_3/vT_4 , ТТГ/ vT_4 та концентрацію йоду в сечі (Dunn J et al, 1993).

Інсулінорезистентність діагностували за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistane), який обчислювали за даними вмісту глюкози та імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові, а також визначали рівень HbA1c у цільній крові та сечової кислоти у сироватці крові (відображає порушення пуринового обміну). Концентрацію глюкози у сироватці крові встановлювали шляхом використання набору «Реагент» (Дніпропетровськ, Україна), вміст ІРІ – реактивів для твердофазного імуноензимного аналізу для визначення гормону у сироватці крові щурів EIA-2935 («ELISA», Elabscience, США). Визначення кількості загального гемоглобіну проводили ацетонціангідриновим методом, вміст HbA1c в гемолізаті крові щурів оцінювали за визначенням концентрації 1-дезоксиглюкози (1(N-валіл)-фруктози («Реагент», Дніпропетровськ, Україна). Вимірювання проводили на планшетному імуноферментному аналізаторі STAT FAX 2100 (Китай). Для визначення сечової кислоти використовували реактиви «Dialab» (Австрія).

Ліпідний обмін оцінювали шляхом визначення в сироватці крові загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), а також обчислювали коефіцієнт атерогенності (КА). Показники визначали на спектрофотометрі LV/VIS ULAB (модель 108/108 UV, Китай) із використанням наборів «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна).

Продукти пероксидації білків та ліпідів визначали у сироватці крові, гомогенатах проміжного мозку, печінки та підшлункової залози. Інтенсивність пероксидації білків встановлювали за кількістю продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) на спектрофотометрі SPECORD M 40 (Німеччина) (Дубинина ЕЕ и др, 1995). Стан ліпопероксидації оцінювали за накопиченням дієнових кон'югатів (ДК) за інфрачервоним поглинанням гептанових і ізопропанольних екстрактів (Гаврилов ВБ та ін, 1988) і продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП) (Коробейникова ЄН, 1989) на спектрофотометрі SPECORD M 40 (Німеччина). Стан антиоксидантної системи характеризували за активністю каталази [КФ 1.11.1.6], супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1], глутатіонпероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9], глутатіонредуктази (ГР) [КФ 1.8.1.7], вмістом церулоплазміну (ЦП) [КФ 1.16.3.1], насиченістю трансферину залізом (НТр) (Ещенко НД и др, 1982; Чевари С и др, 1991). Вміст нітрит-іона в сироватці крові визначали за допомогою реакції Грісса у

модифікації на спектрофотометрі LV/VIS ULAB модель 108/108 UV (Китай) (Горбунов НВ, 1995).

Для характеристики проникності мембран гепатоцитів у сироватці крові визначали активність амінотрансфераз: аспартатамінотрансферази (АсАТ, [2.6.1.1]), аланінамінотрансферази (АлАТ, [2.6.1.2]) та обчислювали коефіцієнт де-Рітиса (співвідношення АсАТ/АлАТ). Активність ферментів з'ясовували уніфікованим методом Райтмана-Френкеля з використанням реактивів «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна).

Для здійснення загальногістологічного та спеціальних гістологічних досліджень печінку фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну (рН=7,0). Час фіксації складав 24 години. У подальшому шматочки печінки поміщали у висхідну батарею спиртів для дегідратації, далі – у хлороформ, суміш хлороформ-парафін (1:1), парафін (при $t=37^{\circ}\text{C}$). Після парафінової передпідготовки, шматочки заливали у парафін. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводили на санному мікротомі. Гістологічні зрізи печінки забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Шабадашем (для ідентифікації глікогену) та проводили PAS-забарвлення (для верифікації глікопротеїнів) (Багрій ММ та ін, 2016).

Статистичний аналіз цифрових даних здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Excel пакету Microsoft Office 365 ProPlus. Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Колмогорова-Смірнова, Ліллієфорса. Зважаючи, що отримані дані відповідали закону Гауса, результати представлені інтервалом $M \pm m$. Достовірність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Статеві особливості гормонально-метаболічного статусу інсулінорезистентних щурів за умов належного забезпечення йодом, вродженого та набутого йододефіциту. У результаті дослідження в інсулінорезистентних тварин виявили порушення тиреоїдного гомеостазу: зменшення секреції ВТ_3 на 36 та 40 % ($p_{1-4} < 0,05$), ТТГ – на 28 та 34 % ($p_{1-4} < 0,05$) відповідно у самців і самок щодо даних у інтактних тварин. Такі зміни супроводжувалися зниженням індекса ТТГ/ ВТ_4 (у самців – на 25 %, $p_{1-4} < 0,05$; у самок – на 34 %, $p_{1-4} < 0,05$) (рис. 1).

У сироватці крові щурів 5-ї групи вміст ВТ_3 був менший на 77 і 82 % ($p_{1-5} < 0,05$), ВТ_4 – на 64 і 66 % ($p_{1-5} < 0,05$), тоді як рівень ТТГ був більший на 77 та 36 % ($p_{1-5} < 0,05$) відповідно у самців і самок щодо даних у тварин контрольної групи. Така ж тенденція показників тиреоїдного статусу зберігалась у щурів 6-ї групи: вміст у сироватці крові ВТ_3 та ВТ_4 був менший на 64 і 68 % ($p_{1-6} < 0,05$) та на 68 і 52 % ($p_{1-6} < 0,05$) у самців і самок відповідно щодо вихідних даних. За таких умов індекс ТТГ/ ВТ_4 у два рази ($p_{1-6} < 0,05$) перевищив відповідні значення у щурів контрольної групи незалежно від статі (рис. 1).

При порівняльному аналізі показників тиреоїдного статусу у щурів із інсулінорезистентністю та пре- чи постнатальним йододефіцитом установлено достовірно нижчі значення у сироватці крові вмісту ВТ_3 – на 13-74 % ($p_{2,3-5} < 0,05$,

$p_{2,3-6}<0,05$), $вТ_4$ – на 19-72 % ($p_{2,3-5}<0,05$, $p_{2,3-6}<0,05$) щодо аналогічних даних у тварин груп порівняння з урахуванням статевго диморфізму. Привертає увагу зростання індекса $ТТГ/вТ_4$ у тварин із ендокринопатією у 5,9 і 3,5 раза ($p_{4-5}<0,05$) та у 3,3 і 2,7 раза ($p_{4-6}<0,05$) відповідно у самців і самок 5-ї та 6-ї дослідних груп щодо значень в інсулінорезистентних тварин. Маркером порушень гіпофізарно-тиреоїдної осі при зниженні секреції тиреоїдних гормонів за умов інсулінорезистентності є зменшення індекса $вТ_3/вТ_4$, тоді як на тлі монойоддефіциту – його зростання (рис. 1).

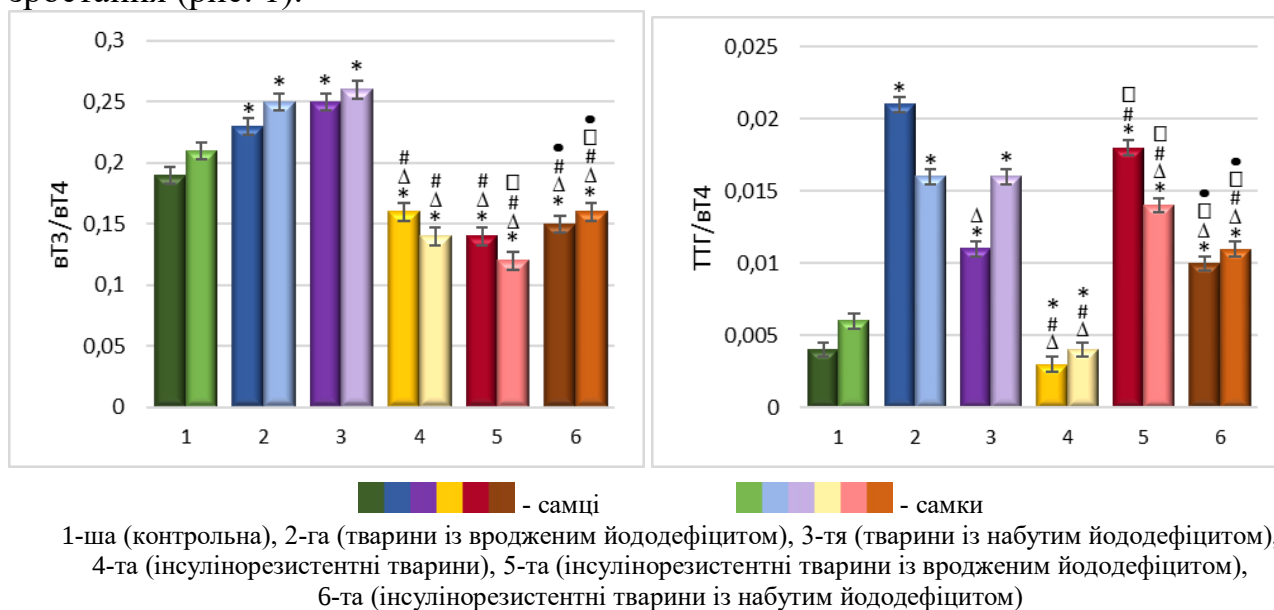


Рисунок 1 – Показники тиреоїдного балансу (індекси $вТ_3/вТ_4$, $ТТГ/вТ_4$) в інтактних тварин, за умов вродженого і набутого йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання ($M\pm m$)

Примітка. * $p<0,05$ – щодо даних у інтактних тварин; Δ $p<0,05$ – щодо даних у тварин із вродженим йододефіцитом, # $p<0,05$ – щодо даних у тварин із набутиим йододефіцитом, $\square$ $p<0,05$ – щодо даних у інсулінорезистентних тварин, $\bullet$ $p<0,05$ – щодо даних у інсулінорезистентних тварин із вродженим йододефіцитом (з урахуванням статевго диморфізму), $\times$ $p<0,05$ - щодо даних у самців.

Концентрація йоду в сечі інсулінорезистентних тварин достовірно не відрізнялась від даних у щурів контрольної групи та суттєво знижувалась у тварин, які перебували на йододефіцитній дієті.

У інсулінорезистентних самців та самок установлено зростання у сироватці крові вмісту глюкози натще відповідно на 46 та 30 % ($p_{1-4}<0,05$), IPI – на 35 та 28 % ($p_{1-4}<0,05$) та HbA1c у цільній крові – на 76 та 52 % ($p_{1-4}<0,05$) щодо контролю. В інсулінорезистентних тварин із вродженим йододефіцитом (самців і самок відповідно) спостерігали зростання вмісту глюкози у сироватці крові на 46 та 28 % ($p_{1-5}<0,05$), IPI – на 36 та 27 % ($p_{1-5}<0,05$), а також збільшення індекса НОМА-IR майже у 2,4 раза ($p_{1-5}<0,01$) у самців та на 62 % ($p_{1-5}<0,05$) у самок щодо даних у інтактних щурів (рис. 2а). За таких умов рівень HbA1c у крові перевищив вихідні значення у самців на 64 % ($p_{1-5}<0,01$) та у самок – на 73 % ($p_{1-5}<0,05$) щодо контролю з урахуванням статевго диморфізму.

Перебування тварин на високофруктозній та йододефіцитній дієтах у статевозрілому віці супроводжувалось збільшенням умісту глюкози у сироватці крові на 63 та 38 % у самців і самок відповідно ($p_{1-6}<0,05$), IPI – на 49 та 12 %

($p_{1-6}<0,05$), індекса НОМА-IR – у 2,2 рази ($p_{1-6}<0,01$) та на 92 % ($p_{1-6}<0,05$) щодо контрольних значень (рис. 2а). За таких умов рівень HbA1c у крові перевищив вихідні значення у самців більше, ніж у два рази ($p_{1-6}<0,01$) та у самок – на 73 % ($p_{1-6}<0,05$) щодо контролю.

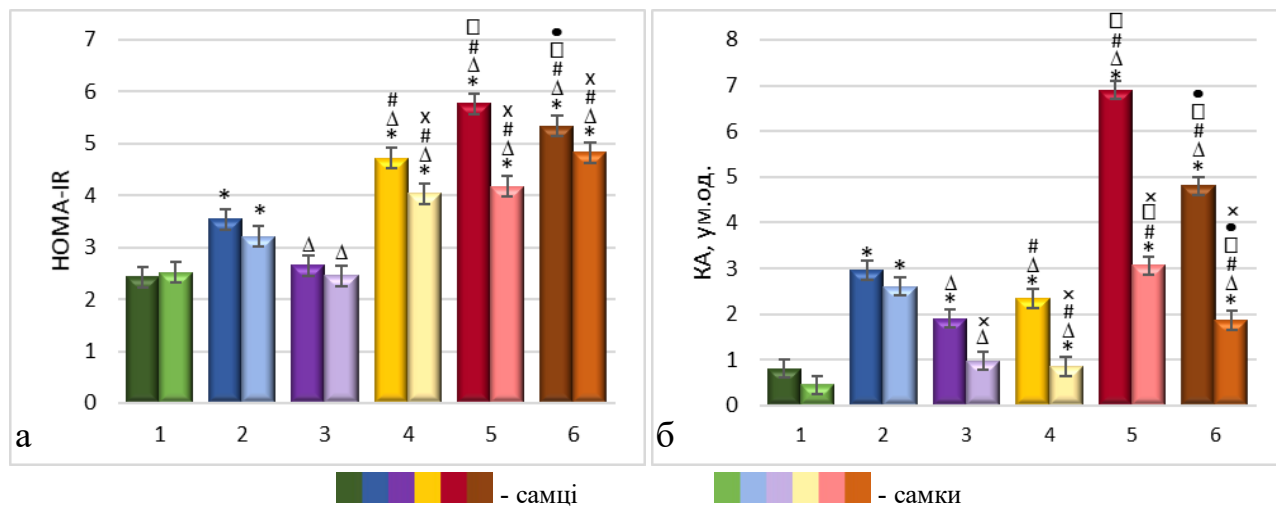


Рисунок 2 - Зміни індекса НОМА-IR (а), коефіцієнта атерогенності – КА (б) в інтактних тварин, за умов вродженого і набутого йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання (M+m) Примітка. див. рис. 1.

Найбільш суттєві зміни маркерів вуглеводного обміну на тлі високо-вуглеводної дієти спостерігали у самців. А у тварин 5-ї та 6-ї груп виявили зростання індекса НОМА-IR (на 22 та 13 %, $p_{4-5,6}<0,05$), HbA1c (на 23 та 10 %, $p_{4-5,6}<0,05$) щодо даних у щурів-самців, які отримували тільки високовуглеводну дієту. У самок толерантність до глюкози найбільше зростала за умов йододефіциту. Важливо, що у самців та самок 2-ї групи виявлено збільшення вмісту глюкози у сироватці крові натще відповідно на 27 та 18 % ($p_{1-2}<0,05$), HbA1c у цільній крові – на 18 та 16 % ($p_{1-2}<0,05$), індекса НОМА-IR – на 46 та 27 % ($p_{1-2}<0,05$) щодо контрольних значень. Зазначені дані дозволяють сформулювати фізіологічні механізми порушень вуглеводного обміну за умов пре- та постнатального йододефіциту, визнавши гіпотиреоїдну дисфункцію ризиком формування інсулінорезистентності, а збільшення індекса НОМА-IR – маркером її розвитку за умов гіпотиреозу.

Пов'язаний із метаболізмом фруктози рівень сечової кислоти у сироватці крові тварин 5-ї групи перевищив дані в інтактних тварин на 55 % ($p_{1-5}<0,05$) у самців і на 53 % ($p_{1-5}<0,05$) у самок. Така ж тенденція зберігалась у тварин 6-ї групи, проте більше вираженими були гендерні особливості. Так, вміст сечової кислоти у сироватці крові самців перевищив значення контролю на 49 % ($p_{1-6}<0,05$), а у самок – на 39 % ($p_{1-6}<0,05$). Дані показника у щурів з ендокринопатією (5-та та 6-та групи) були вищими на 9-11 % ($p_{4-5,6}<0,05$) щодо тварин, які отримували тільки високовуглеводну дієту. Ступінь гіперурикемії узгоджувався із наростанням гіперінсулінемії з урахуванням статі.

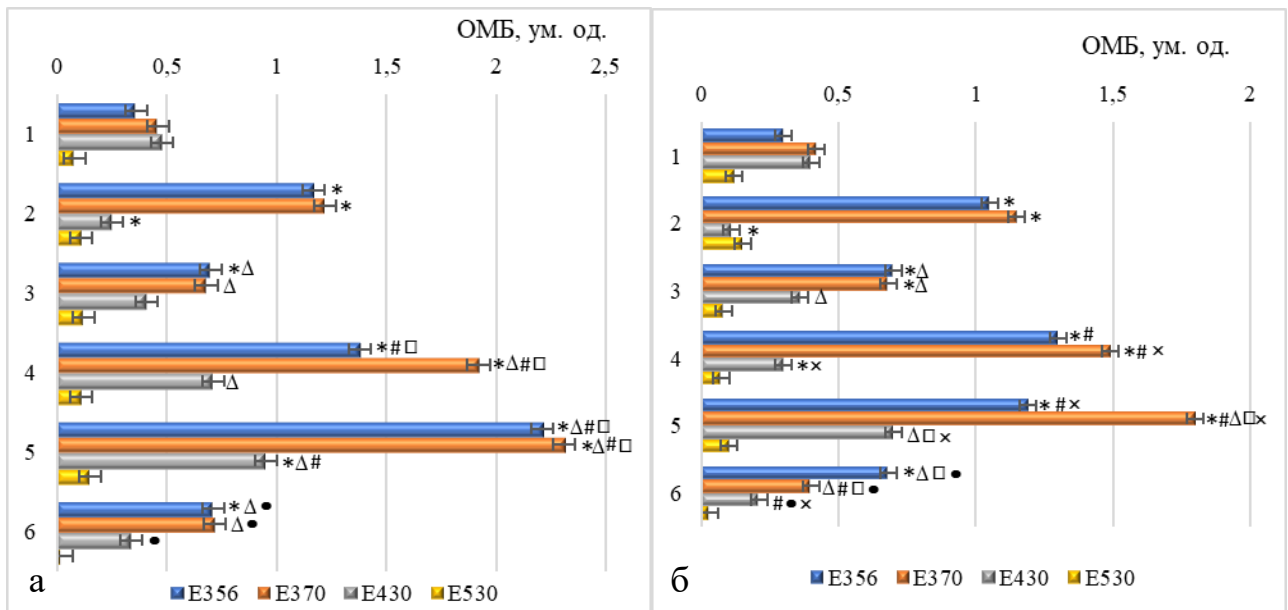
На тлі високофруктозної дієти у сироватці крові самців і самок зростав вміст ЗХС (на 31 та 22 %, $p_{1-4}<0,05$), ЛПНЩ (на 57 та 55 %, $p_{1-4}<0,05$), ТГ (на 33 та 28 %, $p_{1-4}<0,05$) на тлі зниження ЛПВЩ (на 55 та 25 %, $p_{1-4}<0,05$) щодо контролю. КА інсулінорезистентних самців перевищував значення у самок у 2,8 рази ($p<0,01$).

У інсулінорезистентних щурів-самців із вродженим йододефіцитом виявили зростання вмісту ЗХС (більше, ніж у 2,6 рази, $p_{1-5}<0,01$), ЛПНЩ (у 5,3 рази, $p_{1-5}<0,01$), ТГ (у 4,8 рази, $p_{1-5}<0,01$) на тлі зниження вмісту ЛПВЩ (на 69 %, $p_{1-5}<0,05$) щодо контролю. У самок цієї групи встановили зростання вмісту ЗХС (у два рази, $p_{1-5}<0,01$), ЛПНЩ (у 4,7 рази, $p_{1-5}<0,01$), ТГ (майже у два рази, $p_{1-5}<0,05$) на тлі зниження вмісту ЛПВЩ (на 45 %, $p_{1-5}<0,05$) щодо контролю. За таких умов КА суттєво перевищив значення в інтактних тварин і був вищим у самців (див. рис. 2б). Такі дані відрізнялись від показників ліпідного спектру крові у самців із вродженим дефіцитом йоду: вміст ЗХС був більший на 67 % ($p_{2-5}<0,05$), ЛПНЩ – у 2,3 рази ($p_{2-5}<0,01$), ТГ – у два рази ($p_{2-5}<0,05$), КА – у 2,3 рази ($p_{2-5}<0,05$) на тлі зниження рівня ЛПВЩ на 69 % ($p_{2-5}<0,05$). Показники ліпідограми перевищили дані в інсулінорезистентних тварин: ЗХС – у два рази ($p_{4-5}<0,05$), ЛПНЩ – у 2,4 рази ($p_{4-5}<0,01$), ТГ – у 3,5 рази ($p_{4-5}<0,05$), КА – майже у три рази ($p_{4-5}<0,05$) на тлі зниження рівня ЛПВЩ – на 57 % ($p_{4-5}<0,05$).

Зміни показників ліпідного обміну в інсулінорезистентних тварин із набутиим йододефіцитом були виражені менше. Так, у самців 6-ї групи виявили зростання вмісту ЗХС (на 84 %, $p_{1-6}<0,05$), ЛПНЩ (у 3,4 рази, $p_{1-6}<0,01$), ТГ (у 3,1 рази, $p_{1-6}<0,05$) на тлі зниження вмісту ЛПВЩ (на 65 %, $p_{1-6}<0,05$) щодо контролю. У самок цієї ж групи виявили зростання вмісту ЗХС (на 70 %, $p_{1-6}<0,05$), ЛПНЩ (у 2,4 рази, $p_{1-6}<0,01$) та зменшення вмісту ЛПВЩ (на 30 %, $p_{1-6}<0,05$) щодо вихідних даних. Такі зміни ліпідного спектру крові зумовили суттєве зростання КА щодо даних у інтактних тварин. При цьому КА у самців перевищив дані у самок у 2,6 рази ($p<0,05$). Показники ліпідного спектру крові щурів 6-ї групи також суттєво перевищили дані у тварин із монодефіцитом йоду чи інсулінорезистентністю.

Отже, навантаження фруктозою у тварин супроводжується гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією на тлі зменшення вмісту ЛПВЩ у сироватці крові. Збільшення проатерогенних фракцій ліпідів суттєво зростає за умов комбінованої ендокринної патології.

Інтенсивність окисної модифікації білків, пероксидації ліпідів у сироватці крові, тканинах проміжного мозку, печінки і підшлункової залози, протирадикальний захист сироватки крові щурів із інсулінорезистентністю та вродженим і набутиим йододефіцитом. У тварин із інсулінорезистентністю спостерігали активацію процесів білкової та ліпідної пероксидації. Найінтенсивніше процеси відбувались у печінці та підшлунковій залозі, на що вказує збільшення продуктів ОМБ у 2,5-4,2 рази ($p_{1-4}<0,01$), вмісту ДК – у 2,1-майже у три рази ($p_{1-4}<0,01$); ТБК-АП – на 47-89 % ($p_{1-4}<0,05$) щодо даних у інтактних тварин (рис. 3).

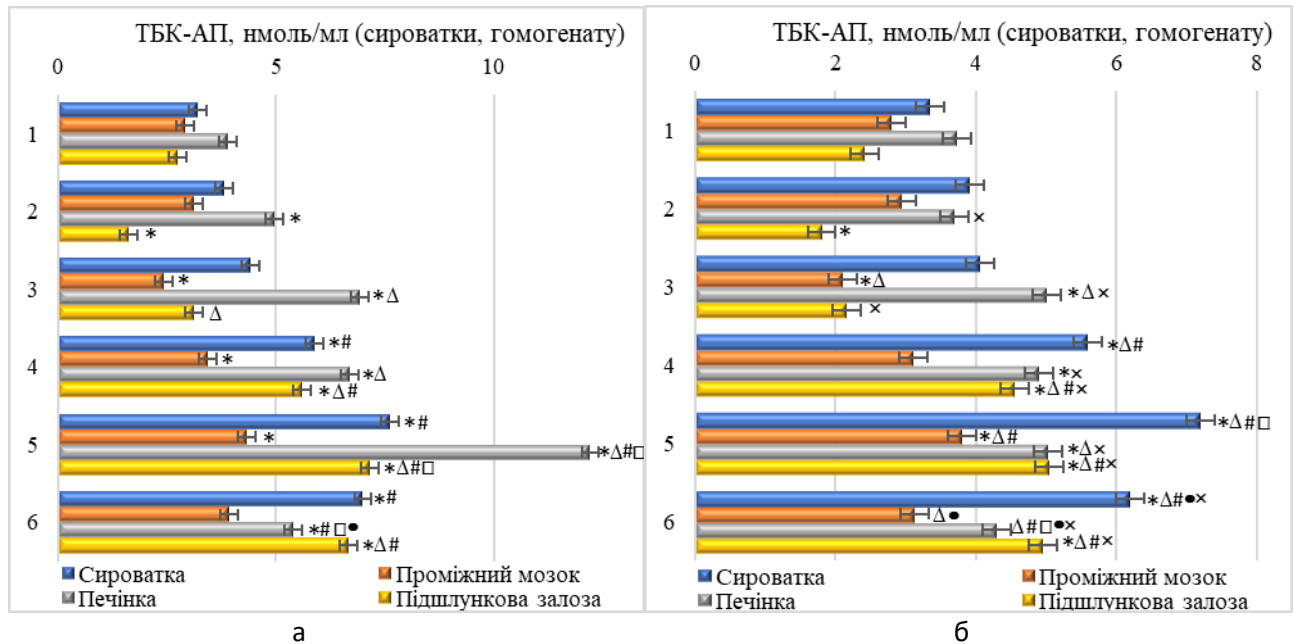


1-ша (контрольна), 2-га (тварини із вродженим йододефіцитом), 3-тя (тварини із набутим йододефіцитом), 4-та (інсулінорезистентні тварини), 5-та (інсулінорезистентні тварини із вродженим йододефіцитом), 6-та (інсулінорезистентні тварини із набутим йододефіцитом)

Рисунок 3 - Уміст продуктів ОМБ у печінці щурів (а - самці, б - самки) в інтактних тварин, за умов вродженого і набутого йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання (M+m)
Примітка. див. рис. 1.

У інсулінорезистентних самців із вродженим йододефіцитом вміст продуктів ОМБ нейтрального характеру зріс у сироватці крові на 31 та 91 % ($p_{1-5} < 0,05$), у печінці – майже у шість та п'ять разів ($p_{1-5} < 0,01$), а рівень альдегідпохідних основного характеру збільшився у печінці та підшлунковій залозі майже у два рази ($p_{1-5} < 0,01$). У самок досліджувані показники цієї групи були односпрямованими (див. рис. 3). При порівняльному аналізі у щурів 5-ї групи вміст продуктів нейтрального характеру ОМБ у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі перевищував аналогічні дані у щурів із монодефіцитом йоду у два-три рази ($p_{2,3-5} < 0,01$), а у печінці – на 20-60 % ($p_{4-5} < 0,05$) щодо даних в інсулінорезистентних тварин. Зміни перекисної деструкції білків у сироватці крові тварин 5-ї групи були суттєво вищими щодо даних у тварин із йодною депривацією, але мали тенденцію до зниження щодо значень в інсулінорезистентних тварин. У проміжному мозку спостерігали достовірне зменшення продуктів ОМБ щодо груп порівняння. Зміни досліджуваних показників пероксидації білків у тварин 6-ї групи були виражені менше.

За умов поєднання інсулінорезистентності та вродженого йододефіциту виявили активацію процесів ліпопероксидації, на що вказує зростання у щурів-самців вмісту ДК та ТБК-АП у сироватці крові у 2,3 та 2,4 рази ($p_{1-5} < 0,01$), у печінці – у 13,1 та 3,1 рази ($p_{1-5} < 0,01$), у підшлунковій залозі – у 14,8 та 2,6 рази ($p_{1-5} < 0,01$) щодо даних у інтактних тварин (рис. 4). У щурів-самок зміни показників ліпопероксидації були односпрямованими. При цьому вміст ДК та ТБК-АП суттєво перевищив аналогічні показники у самців та самок груп порівняння, особливо у печінці та підшлунковій залозі.



1-ша (контрольна), 2-га (тварини із вродженим йододефіцитом), 3-тя (тварини із набутим йододефіцитом), 4-та (інсулінорезистентні тварини), 5-та (інсулінорезистентні тварини із вродженим йододефіцитом), 6-та (інсулінорезистентні тварини із набутим йододефіцитом)

Рисунок 4 - Уміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (а - самці, б - самки) у сироватці крові, проміжному мозку, печінці та підшлунковій залозі інтактних тварин, за умов вродженого і набутого йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання (M+m)

Примітка. див.рис. 1.

У тварин 6-ї групи рівень продуктів ПОЛ у досліджуваних тканинах (насамперед, підшлунковій залозі та печінці) суттєво зростає (див. рис. 4). Зокрема, у підшлунковій залозі самців і самок вміст ДК та ТБК-АП був більший за дані у тварин 1-ї групи у два і 2,4 рази ($p_{1-6} < 0,01$) та у 5,5 і два рази ($p_{1-6} < 0,01$); 2-ї групи – на 86 % ($p_{2-6} < 0,05$) і у 4,2 рази ($p_{2-6} < 0,01$) та у 5,3 і 2,8 рази ($p_{2-6} < 0,01$); 3-ї групи – на 53 % ($p_{3-6} < 0,05$) і у 2,1 рази ($p_{3-6} < 0,01$) та у 3,8 і 2,3 рази ($p_{3-6} < 0,01$); 4-ї групи (більше у самок за рахунок ДК) – у 3,2 рази ($p_{4-6} < 0,05$). У печінці напрямок та інтенсивність процесів ліпопероксидації зберігались на високому рівні.

Такі зміни процесів ПОЛ спостерігали відповідно у самців і самок на тлі пригнічення активності каталази (на 41 та 33 %, $p_{1-5} < 0,05$), СОД (на 50 та 40 %, $p_{1-5} < 0,05$), НТр (тільки у самців на 30 %, $p_{1-5} < 0,05$) та зростання активності ГП (на 37 та 26 %, $p_{1-5} < 0,05$), ГР (на 66 та 36 %, $p_{1-5} < 0,05$) у тварин 5-ї групи щодо даних контролю. У результаті порівняльного аналізу досліджуваних показників у тварин 5-ї групи з аналогічними даними 2-ї та 3-ї груп установили наступну динаміку: активність каталази зменшилась на 33 та 53 % тільки у самців ($p_{2,3-5} < 0,05$), СОД знизилась на 32 та 36 % у самців, на 22 та 37 % у самок ($p_{2,3-5} < 0,05$), ГП зросла на 63 та 23 % у самців, на 61 та 32 % у самок ($p_{2,3-5} < 0,05$), ГР зросла на 67 та 43 % у самців, на 58 % у самок ($p_{2-5} < 0,05$), вміст Цп збільшився на 66 та 47 % у самців і самок ($p_{2-5} < 0,05$) тільки щодо даних у тварин із вродженим йододефіцитом, НТр збільшилась на 44 % у самців та у два рази у самок ($p_{2-5} < 0,05$) щодо даних у тварин із вродженим йододефіцитом. Ослаблення протирадикального резерву сироватки крові у щурів 5-ї групи щодо показників у інсулінорезистентних тварин

відображає зниження активності каталази (на 23 %, $p_{4-5} < 0,05$), СОД (на 25 %, $p_{4-5} < 0,05$), зменшення вмісту Цп (на 52 %, $p_{4-5} < 0,05$).

Навантаження фруктозою на тлі набутого йододефіциту характеризувалось вищою активністю каталази, ГП, ГР, більшою НТр щодо даних у тварин із вродженим чи набутим йододефіцитом, проте ці показники були меншими щодо даних у інсулінорезистентних тварин.

Зростання індекса НОМА-IR є предиктором розвитку ендотеліальної дисфункції. У результаті дослідження встановлено, що в інсулінорезистентних тварин із вродженим йододефіцитом спостерігали зменшення вмісту нітрит-іона у самців – на 43 % ($p_{1-5} < 0,05$), у самок – на 49 % ($p_{1-5} < 0,05$) щодо даних у щурів контрольної групи. Такі показники були меншими щодо значень у групах порівняння у самців на 17-50 % ($p_{2,3-5} < 0,05$), у самок – на 11-39 % ($p_{2,3-5} < 0,05$). Вміст нітрит-іона у сироватці крові інсулінорезистентних тварин із набутим йододефіцитом був меншим, ніж у тварин із ізольованим йододефіцитом (2-га та 3-тя групи), але більшим, ніж у інсулінорезистентних тварин (4-та група).

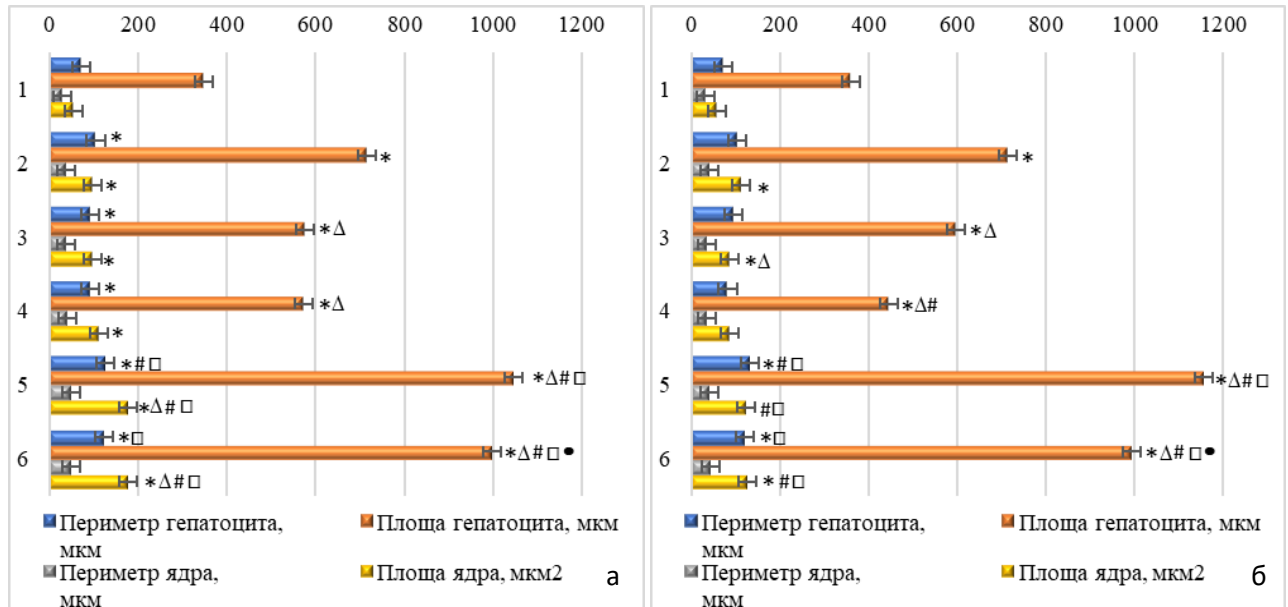
Отже, найвищий рівень продуктів білкової та ліпідної пероксидації виявлено у печінці та підшлунковій залозі на тлі ослаблення протирадикального захисту, зменшення вмісту нітрит-іона за умов інсулінорезистентності та йододефіциту (у більшій мірі у другому поколінні тварин).

Активність печінкових трансаміназ і структурні особливості печінки інтактних та інсулінорезистентних щурів за умов вродженого і набутого йододефіциту з урахуванням статевих диморфізму. В інсулінорезистентних тварин із йододефіцитом (більше у самців) спостерігали підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові, зокрема, у щурів-самців 5-ї та 6-ї груп рівень АсАТ зріс у 2,7 та 2,4 рази ($p_{1-5,6} < 0,05$), АлАТ – у 3,9 та 2,7 рази ($p_{1-5,6} < 0,01$), що зумовило зниження індекса де-Рітиса більше за умов вродженого йододефіциту (на 25 %, $p_{1-5} < 0,05$) щодо даних у інтактних тварин. Активність амінотрансфераз у тварин з інсулінорезистентністю на тлі йододефіциту (5-та група) була більшою, ніж у тварин із монодефіцитом йоду (2-га та 3-тя групи) на 11-56 % ($p_{2,3-5} < 0,05$), з інсулінорезистентністю (4-та група) – на 13-47 % ($p_{4-5} < 0,05$).

При аналізі структурної організації печінки тварин із інсулінорезистентністю за умов вродженого йододефіциту виявили, що цитоплазма гепатоцитів зі змінами у вигляді просвітлення та зернистості. У цитоплазмі печінкових паренхіматозних елементів відзначаються лише поодинокі гранули глікогену. Збільшені середні периметр (на 74 %, $p_{1-5} < 0,05$) та площа (у три рази, $p_{1-5} < 0,001$) гепатоцитів, середня площа ядра (у 3,1 рази, $p_{1-5} < 0,01$), а також середні периметр (на 50 %, $p_{1-5} < 0,05$) та площа (на 66 %, $p_{1-5} < 0,05$) ядерця, що зумовило зменшення співвідношення площі ядерця до площі ядра гепатоцита на 50 % ($p_{1-5} < 0,05$) щодо значень контролю (рис. 5).

Привертає увагу збільшення площі ядра у два рази ($p < 0,01$), площі гепатоцитів на 65 % ($p < 0,05$), ядерно-цитоплазматичного індекса та наявність двоядерних клітин печінки, суттєве зниження кількості гранул глікогену переважно дифузного характеру у гепатоцитах інсулінорезистентних тварин. Встановлено накопичення глікопротеїнів у вигляді насичено рожевих безядерних

мас у стінці судин. Статевий диморфізм полягає у наявності осередків жирової дистрофії та вираженому зональному характері дистрофічних процесів гепатоцитів у самок порівняно з самцями, у яких дистрофія має більше дифузний характер. Структурні зміни односпрямовані зі зростанням цитолізу гепатоцитів.



1-ша (контрольна), 2-га (тварини із вродженим йододефіцитом), 3-тя (тварини із набутим йододефіцитом), 4-та (інсулінорезистентні тварини), 5-та (інсулінорезистентні тварини із вродженим йододефіцитом), 6-та (інсулінорезистентні тварини із набутим йододефіцитом)

Рисунок 5 - Морфометричні параметри гепатоцитів щурів (а - самці, б - самки) в інтактних тварин, за умов вродженого і набутого йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання (M+m)

Примітка. див. рис. 1.

Отже, інсулінорезистентність за умов йододефіциту (особливо вродженого) супроводжується розвитком вторинної дисліпідемії, змінами пуринового обміну, активацією білкової та ліпідної пероксидації (найінтенсивніше у печінці та підшлунковій залозі) на тлі ослаблення протирадикального захисту, які залежать від статі тварин. За таких умов у печінці розвиваються регенераторні процеси та зростає цитоліз мембран гепатоцитів. Вища ймовірність розвитку гормонально-метаболічних порушень при ізолюванні інсулінорезистентності у самців, а за умов комбінованої ендокринної патології ризик розвитку метаболічних розладів зростає також у самок.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуальної в галузі фізіології наукової задачі щодо встановлення механізмів зміни тиреоїдного гомеостазу, маркерів вуглеводного та ліпідного обміну, перебігу окисно-відновних реакцій в інсуліночутливих органах, протирадикального захисту, структурно-метаболічних змін печінки експериментальних тварин за умов інсулінорезистентності на тлі навантаження фруктозою та йододефіциту в одному і двох поколіннях тварин з урахуванням статевго диморфізму.

1. У інсулінорезистентних тварин порушується тиреоїдний гомеостаз: зменшується секреція вільного трийодтироніну на 36 та 40 % ($p < 0,05$), тиреотропного гормону – на 28 та 34 % ($p < 0,05$) відповідно у самців та самок щодо

інтактних тварин. За умов високовуглеводної дієти на тлі йододефіциту у сироватці крові тварин знижується вміст вільних трийодтироніну (на 13–74 %, $p<0,05$), тироксину (на 19–72 %, $p<0,05$) щодо даних у щурів із монодефіцитом йоду. Ймовірність формування гіпотиреоїдної дисфункції вища у самок. Маркерами порушень тиреоїдного гомеостазу за умов інсулінорезистентності є зменшення індексів $вТ_3/вТ_4$ та $ТТГ/вТ_4$, а на тлі йододефіциту – їх зростання.

2. У тварин на тлі високофруктозної дієти порушується вуглеводний обмін та формується резистентність до інсуліну: зростає концентрація глюкози на 46 та 30 % ($p<0,05$), імунореактивного інсуліну – на 35 та 28 % ($p<0,05$) у сироватці крові та вміст HbA1c у крові на 76 та 52 % ($p<0,05$) у самців і самок відповідно щодо даних у інтактних тварин. За умов перебування на йододефіцитній дієті впродовж двох поколінь у щурів спостерігається гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростає вміст HbA1c у крові та збільшується індекс НОМА-IR щодо даних контролю. При навантаженні фруктозою йододефіцитних тварин ризик розвитку інсулінорезистентності зростає, особливо у самців, що підтверджується збільшенням у них за умов вродженого і набутого йододефіциту відповідно індекса НОМА-IR (на 22 та 13 %, $p<0,05$), вмісту HbA1c у крові (на 23 та 10 %, $p<0,05$) та сечової кислоти у сироватці крові (на 11 та 9 %, $p<0,05$) щодо даних у тварин, які отримували тільки високовуглеводну дієту.

3. У інсулінорезистентних самців і самок змінюється ліпідний спектр крові: зростає вміст загального холестерину (на 31 та 22 %, $p<0,05$), ліпопротеїнів низької щільності (на 57 та 55 %, $p<0,05$), тригліцеридів (на 33 та 28 %, $p<0,05$) на тлі зниження ліпопротеїнів високої щільності (на 55 та 25 %, $p<0,05$) відповідно щодо даних у тварин контрольної групи. Коефіцієнт атерогенності в інсулінорезистентних самців перевищує значення у самок у 2,8 раза ($p<0,01$). Ризик розвитку дисліпідемії у щурів зростає на тлі йододефіциту. У тварин (самців і самок) на тлі високофруктозної дієти за умов вродженого йододефіциту встановлено збільшення вмісту загального холестерину – у два рази ($p<0,05$) та на 63 % ($p<0,05$); тригліцеридів – у 3,5 раза ($p<0,01$) та на 48 %, ($p<0,05$), ліпопротеїнів низької щільності – у 2,4 та 3,0 раза ($p<0,01$) на тлі зменшення у сироватці крові ліпопротеїнів високої щільності на 57 та 26 % ($p<0,05$) щодо даних у інсулінорезистентних тварин.

4. У щурів за умов інсулінорезистентності та вродженого йододефіциту активуються процеси пероксидації білків та ліпідів, найінтенсивніше у печінці та підшлунковій залозі самців: зростає вміст продуктів окисної модифікації білків у два-шість разів ($p<0,01$); дієнових кон'югатів – у 13,1-14,8 раза ($p<0,01$); продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту – у 2,6-3,1 раза ($p<0,01$) щодо даних у інтактних тварин. Показники перекисного окиснення білків та ліпідів суттєво перевищують аналогічні дані у щурів із дефіцитом йоду та інсулінорезистентних тварин. Такі зміни відбуваються у самців і самок відповідно на тлі зниження активності каталази (на 41 та 33 %, $p<0,05$), супероксиддисмутази (на 50 та 40 %, $p<0,05$), насиченості трансферину залізом (тільки у самців на 30 %, $p<0,05$) та активації глутатіонпероксидази (на 37 та 26 %, $p<0,05$), глутатіонредуктази (на 66 та 36 %, $p<0,05$) у сироватці крові щодо даних у тварин

контрольної групи. В інсулінорезистентних щурів із вродженим йододефіцитом зменшується вміст нітрит-іона у сироватці крові самців і самок на 43 та 49 % ($p<0,05$) щодо даних контролю та на 11-50 % ($p<0,05$) щодо даних у тварин із ізольованим дефіцитом йоду.

5. Інсулінорезистентність зумовлює розвиток регенераторних процесів у тканині печінки, на що вказує збільшення площі ядра у два рази ($p<0,01$) та площі клітин на 65 % ($p<0,05$), наявність двоядерних гепатоцитів. Статевий диморфізм полягає у наявності осередків жирової дистрофії та вираженому зональному характері дистрофічних процесів гепатоцитів у самок та дифузному процесі у самців. Структурні зміни асоціюються зі зростанням активності аланінаміно-трансферази та аспартатамінотрансферази сироватки крові. Вираженість цитолізу більша у тварин з інсулінорезистентністю на тлі йододефіциту, що відображають вищі показники активності амінотрансфераз у самців на 11-56 % ($p<0,05$) щодо даних за умов монойододефіциту та на 13-47 % ($p<0,05$) за умов інсулінорезистентності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Guranych S, Sokyрко I, Guranych T, Stetsevyat V. Lipid and protein peroxidation in rats with iodine deficiency, insulin resistance and in terms of their combination. ТЕКА Archives of the Commission of Medical Sciences. 2017;5(1):101-6. *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавторами проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*
2. Стецев'ят ВБ, Багрій ММ, Воронич-Семченко НМ. Структурні зміни печінки у щурів із інсулінорезистентністю на тлі набутого і вродженого йододефіциту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2):64-9. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.18.2.2019.13> *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавторами проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*
3. Stetsevyat VB, Bagrii MM, Voronych-Semchenko NM. Sexual dimorphism of the structural organization of the liver of the insulin-resistant rats. German Science Herald. 2019;3:51-4. <https://doi.org/10.19221/2019314> *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавторами проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*
4. Stetseviat Vasyi Peculiarities of Metabolism of Rats with Fructose-induced Insulin Resistance Against the Background of Congenital and Acquired Iodine Deficiency. Galician Medical Journal. 2019;26(4):45-50. <https://doi.org/10.21802/gmj.2019.4.13>
5. Стецев'ят ВБ, Воронич-Семченко НМ. Вплив інсулінорезистентності на тиреоїдний гомеостаз тварин за умов вродженого та набутого йододефіциту. Art of medicine. 2019;4(12):119-23. <https://doi.org/10.21802/artm.2019.4.12.119>. *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавтором проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*
6. Стецев'ят ВБ, Воронич-Семченко НМ. Пероксидація білків та ліпідів у сироватці крові, тканинах головного мозку, печінки та підшлункової залози у щурів із інсулінорезистентністю та йододефіцитом. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2019;6(58):115-20. [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2019-6\(58\)-115-120](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2019-6(58)-115-120).

(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавтором проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).

7. Стецев'ят ВБ. Статеві відмінності тиреоїдного гомеостазу та ліпідного спектра крові щурів із гіпофункцією щитоподібної залози. Матеріали 83-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2014 Берез 27-28; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2014. с. 112-3.

8. Стецев'ят ВБ. Гендерні особливості тиреоїдного гомеостазу щурів із гіпофункцією щитоподібної залози. Матеріали 76-го Міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації»; 2014 Квіт 23-25; Донецьк. Донецьк: «Каштан»; 2014. с. 40.

9. Воронич-Семченко НМ, Ємельяненко ІВ, Гуранич ТВ, Бортник ЮВ, Николишин ЛВ, Побігун НГ, Тучак ОІ, Шляховенко ОО, Лучко ІМ, Сторожук ЛС, Стецев'ят ВБ, Дубковецька П. Співвідношення показників проокисно-антиоксидантного гомеостазу та структурно-функціональних особливостей гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі у тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі мікроелементного дисбалансу. Матеріали ХІХ-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 90-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка; 2015 Трав 24-26; Львів. Фізіол. журн.; 2014. 60(3) Додаток. с. 133. *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавторами проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*

10. Стецев'ят ВБ. Ліпідний спектр крові щурів із інсулінорезистентністю на тлі йододефіциту. Матеріали 84-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2015 Берез 12-13; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2015. с. 96-7.

11. Стецев'ят ВБ. Особливості перебігу процесів ліпопероксидації у щурів із інсулінорезистентністю на тлі йододефіциту. Матеріали 85-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2016 Берез 24-25; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2016. с. 255-6.

12. Стецев'ят ВБ. Співвідношення активності амінотрансфераз та структурних змін у печінці щурів із йододефіцитом та інсулінорезистентністю. Матеріали 86-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2017 Берез 23-24; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2017. с. 132-3.

13. Стецев'ят ВБ. Особливості обміну сечової кислоти, метаболізму оксиду азоту у щурів за умов індукованої фруктозою інсулінорезистентності на тлі вродженого та набутого йододефіциту. Матеріали науково-практичної конференції «Вплив довкілля Прикарпаття на перебіг фізіологічних процесів»; 2017 Квіт 6; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2017. с. 57.

14. Стецев'ят ВБ, Воронич-Семченко НМ. Особливості тиреоїдного гомеостазу у щурів із вродженим і набутим йододефіцитом. Матеріали науково-практичної

конференції «Довкілля і здоров'я»; 2017 Квіт 27-28; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2017. с. 60-1. *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавтором проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*

15. Stetsev'yat VB. Influence of insulin resistance and iodine deficiency on the process of lipid peroxidation in rats. Naural Science Reading; 2017 May 18-21; Bratislava. Bratislava; 2017. p. 67-8.

16. Guranych S, Sokyрко I, Guranych T, Stetsevyat V. Pro- and antioxidant homeostasis in rats with iodine deficiency, insulin resistance and in terms of their combination. Materials of 8th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry; 2017 Sept 18-20; Lublin. Lublin; 2017. p. 35. *(Здобувачем виконано дослідження, разом зі співавторами проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*

17. Стецев'ят ВБ. Статевий диморфізм структурних змін печінки щурів із інсулінорезистентністю за умов набутого та вродженого йододефіциту. Матеріали 88-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 Берез 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019. с. 113-4.

18. Стецев'ят ВБ. Статевий диморфізм структурно-метаболических порушень і функціональних розладів печінки та підшлункової залози у щурів із інсулінорезистентністю та вродженим або набутим йододефіцитом. Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г.Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка; 2019 Трав 27-30; Київ. Фізіол. журн.; 2019. 65(3). с. 131.

19. Стецев'ят ВБ. Антиоксидантний резерв сироватки крові інсулінорезистентних щурів із набутим та вродженим йододефіцитом. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології»; 2019 Жов 17-18; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019. с.62-3.

20. Стецев'ят ВБ. Вплив тиреоїдних гормонів на вуглеводневий обмін щурів з урахуванням статевого диморфізму. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г. О. Бабенка; 2019 Жов 24-25; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019. с. 99.

АНОТАЦІЯ

Стецев'ят В. Б. Тиреоїдний статус, метаболічні процеси та їх гендерні особливості за умов йододефіциту й інсулінорезистентності в експерименті. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2021.

Утримання тварин на високофруктозній дієті супроводжується розвитком інсулінорезистентності (зростає індекс НОМА-IR), вторинної дисліпідемії (збільшується коефіцієнт атерогенності), активацією білкової та ліпідної

пероксидації на тлі ослаблення протирадикального захисту. За таких умов у печінці розвиваються регенераторні процеси та зростає цитоліз мембран гепатоцитів. На тлі йододефіциту з'ясовані гормонально-метаболичні та структурно-функціональні зміни в інсулінорезистентних тварин потенціюються, особливо у другому поколінні тварин. Вища ймовірність розвитку порушень при ізольованій інсулінорезистентності у самців, а за умов комбінованої ендокринної патології ризик розвитку метаболических розладів зростає також у самок.

Ключові слова: інсулінорезистентність, йододефіцит, ліпідний обмін, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система, статевий диморфізм.

АННОТАЦИЯ

Стецевьят В. Б. Тиреоидный статус, метаболические процессы и их гендерные особенности в условиях йододефицита и инсулинорезистентности в эксперименте. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, Львов, 2021.

Содержание животных на высокофруктозной диете сопровождается развитием инсулинорезистентности (повышается индекс НОМА-IR), вторичной дислипидемии (увеличивается коэффициент атерогенности), активацией белковой и липидной пероксидации на фоне ослабления противорадикальной защиты. При таких условиях в печени развиваются регенераторные процессы и увеличивается цитоліз мембран гепатоцитов. На фоне йододефицита выявленные гормонально-метаболические и структурно-функціональні изменения у инсулинорезистентных животных потенцируются, особенно во втором поколении животных. Вероятность развития нарушений при изолированной инсулинорезистентности выше у самцов, а в условиях комбинированной эндокринной патологии риск развития метаболических расстройств возрастает также у самок.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, йододефицит, липидный обмен, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система, половой диморфизм.

ANNOTATION

Stetseviat V.B. Thyroid status, metabolic processes and their gender features under conditions of iodine deficiency and insulin resistance in the experiment. – On the rights of the manuscript.

The Dissertation for the Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences (PhD), Speciality 14.03.03 – Normal Physiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to the study of hormonal and metabolic features of insulin resistance under conditions of iodine deficiency in two generations of animals taking into account sexual dimorphism. Researches were conducted on 203 non-linear rats in accordance with the current requirements of humane attitude of experimental animals. Insulin resistance was modeled under conditions of high-fructose feeding of animals (rats received a 20 % solution of fructose instead of drinking water), iodine

deficiency – by keeping animals on an iodine deficiency diet in puberty (acquired iodine deficiency) or during two generations (congenital iodine deficiency).

As a result of the study, it was found that in animals that were on a high-fructose loading, the thyroid homeostasis is disturbed: the secretion of free triiodothyronine – fT_3 , thyroid-stimulating hormone – TSH is reduced to data in intact animals. Potentiation of thyroid status disorders in experimental animals that were on an iodine deficiency diet under conditions of fructose loading has been proved. The markers of pituitary-thyroid axis disorders with decreased secretion of thyroid hormones under insulin resistance are a decrease of fT_3/fT_4 , TSH/ fT_4 indexes, and iodine deficiency (especially congenital) – their growth.

In males and females with congenital iodine deficiency, respectively, attracts attention the increased serum glucose content in fasting conditions (by 27 and 18 %, $p<0.05$), HbA1c in whole blood (by 18 and 16 %, $p<0.05$), index HOMA-IR (by 46 and 27 %, $p<0.05$) relative to control. These data allow to formulate the physiological mechanisms of disorders of hydrocarbon metabolism under conditions of pre- and postnatal iodine deficiency, recognizing the hypothyroid dysfunction as a risk of insulin resistance formation, and an increase of HOMA-IR index – a marker of its development under conditions of hypothyroidism. It has been established, that high fructose diet causes an increase glucose in blood serum in fasting conditions, immunoreactive insulin, uric acid and glycosylated hemoglobin in whole blood. At such conditions HOMA-IR index increases in males almost twice ($p<0.01$), in females - by 60 % ($p<0.05$) relative to baseline values. The presence of animals on iodine deficiency and high-fructose diets simultaneously was accompanied by an increase of HOMA-IR index (especially in rats in the second generation of iodine deprivation). A significantly higher probability of insulin resistance development in males has been confirmed. In experimental animals, the development of secondary dyslipidemia was observed (increase in total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides content against the background of a decrease in the content of high-density lipoproteins relative to control). The higher risk of secondary dyslipidemia development is in males (atherogenic index in insulin-resistant males exceeds the value in females in 2.8 times, $p<0.01$). The combination of fructose loading and iodine deficiency increases the probability of cholesterolemia and triglyceridemia and increases the cardiovascular risk also in females.

Being of iodine deficiency animals on high-fructose diet is accompanied by activation of processes of redox metabolism, most intensively in liver and pancreas tissues of males (increases the content of products of oxidative modification of proteins, diene conjugates, products that react to thiobarbituric acid) and depletes the antiradical reserve of blood serum (it was established the decreased activity of antioxidant enzymes catalase, superoxide dismutase, iron transferrin saturation by 20-50 %, $p<0.05$ and the increased activity glutathione peroxidase and glutathione reductase by 26-66 %, $p<0.05$ against data in animals under conditions of high-fructose diet or monoiododeficiency).

A significant increase in the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the blood serum of insulin-resistant animals on the background of iodine deficiency in 2.4-3.9 times ($p<0.01$), especially in the second generation of

animals to the values of indicators under conditions of isolated influence of factors in groups for comparison is found. Long-term hydrocarbon loading causes the development of regenerative processes in liver tissue, in particular, in the nucleus, as indicated by an increase in the nuclear-cytoplasmic index and the presence of dinuclear hepatocytes. Sexual dimorphism consists in the presence of focuses of fatty dystrophy and a pronounced zonal character of dystrophic processes of hepatocytes in females of this experimental group compared with males, in whom the dystrophy has more diffuse nature. Structural changes are associated with an increase in the activity of serum aminotransferases.

Thus, fructose loading on the background of iodine deficiency is accompanied by the development of insulin resistance, secondary dyslipidemia, violation of thyroid homeostasis, activation of protein and lipid peroxidation against the background of weakening of antiradical defense. Under such conditions, regenerative processes develop in the liver and cytolysis of hepatocyte membranes increases. The clarified hormonal-metabolic and structural-functional changes are most pronounced in insulin-resistant animals with congenital iodine deficiency.

Key words: insulin resistance, iodine deficiency, lipid metabolism, free radical oxidation, antioxidant system, sexual dimorphism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
ГП	–	глутатіонпероксидаза
ГР	–	глутатіонредуктаза
ДК	–	дієнові кон'югати
ЗХС	–	загальний холестерин
ІРІ	–	імунореактивний інсулін
КА	–	коефіцієнт атерогенності
ЛПВЩ	–	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ЛПНЩ	–	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
НТр	–	насиченість трансферину залізом
ОМБ	–	окисна модифікація білків
СОД	–	супероксиддисмутаза
ТБК-АП	–	продукти, які реагують на тіобарбітурову кислоту
ТТГ	–	тиреотропний гормон
вТ ₃	–	вільний трийодтиронін
вТ ₄	–	вільний тироксин
НbA1c	–	глікозильований гемоглобін
НОМА-IR	–	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistan

Підп. до друку 15.02.2021 р. формат 60x84^{1/16}

Папір офс. Друк цифровий. Гарн. Times New Roman

Обл.-вид. арк. 0,9. Наклад 100 шт, Зам. № 49084

Виготовник – ФОП Сидір П. П.

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Марії Підгірянки, 14 А