

УДК 616.44:577.17:612.82:577.115.3:575.16

О.Г. Родинський,
О.Ю. Кондратьєва,
О.М. Демченко

РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ЛІПІДІВ МОЗКУ: ОНТОГЕНЕТИЧНИЙ АСПЕКТ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: nphys@dsma.dp.ua

Ключові слова: гіпотиреоз, неокортекс, гіпокамп, поліненасичені жирні кислоти, онтогенез
Key words: hypothyroidism, neocortex, hipokam, polyunsaturated fatty acids, ontogenesis

Реферат. Роль тиреоидных гормонов в регуляции жирнокислотного спектра липидов мозга: онтогенетический аспект. Родинский А.Г., Кондратьева Е.Ю., Демченко Е.М. В экспериментах на крысах трех возрастных групп исследовалась роль ТГ в регуляции жирнокислотного спектра липидов коры и гиппокампа. Было установлено, что на фоне пониженного тиреоидного статуса существенно менялось содержание полиненасыщенных фракций свободных жирных кислот в зависимости от возраста животных. В частности, у ювенильных крыс гипотиреоз сопровождался уменьшением в неокортексе почти в два раза количества пентакодановой кислоты, снижалась вязкость липидов. У старых крыс снижение уровня пентакодановой кислоты в неокортексе (на 38%) дополнялось и значительным (на 77%) уменьшением линолевой и линоленовой кислот. В отличие от двух возрастных групп дефицит тиреоидных гормонов у молодых животных вызвал накопление свободных полиненасыщенных жирных кислот ($C_{18:2,3}$) в коре больших полушарий на 74%, что, возможно, связано с уменьшением данной фракции в жирнокислотном спектре липидов и увеличением вязкостных свойств мембран. Данные перестройки могут быть связаны с модуляцией синаптической передачи отдельных медиаторных систем мозга.

Abstract. The role of thyroid hormones in regulating of fatty acid spectrum of brain lipids: ontogenetic aspect. Rodynskiy A.G., Kondratieva E.Ju. Demchenko E.M. In experiments on rats of three age groups the role of thyroid hormones in the regulation of fatty acid spectrum of cortical and hippocampus lipids was studied. It was found that on the background of decreased thyroid status content of polyunsaturated fractions of free fatty acids, significantly changed depending on the age of the animals. In particular, in juvenile rats hypothyroidism was accompanied by a decrease almost twice the number of pentacodan acid decreased lipids viscosity in neurocortex. In old rats reduce of pentacodan acid in the cortex (38%) was supplemented by significant (77%) decrease in linoleic and linolenic acids. Unlike the two age groups deficiency of thyroid hormones in young animals caused accumulation of free polyunsaturated fatty acids ($C_{18:2,3}$) in the cerebral cortex by 74%, which may be associated with a decrease of this fraction in fatty acid spectrum of lipids and increase of viscosity properties of the membranes. These restructuring may be associated with modulation of synaptic transmission of specific neurotransmitter systems in the brain.

Одним з важливих сучасних аспектів на сьогодні є вивчення багатосторонніх взаємозв'язків між нервовою та ендокринною системами у формуванні психічного статусу, емоцій, пам'яті та поведінки [7]. Особливу, виняткову роль у становленні та розвитку ЦНС відіграють тиреоїдні гормони (ТГ) [1,2]. Підвищуючи рівень обмінних процесів, посилюючи енергетичний обмін, пресорний катехоламіновий ефект ТГ активізують функціональну активність ЦНС, інтелектуальну працездатність людини і здатність до навчання [5]. Окрім прямого впливу на ЦНС, ці гормони активно модулюють діяльність нейротрансмітерних систем мозку, які формують швидкі виконавчі реакції й емоційну активність організму, що становлять основу поведінки та

пам'яті. Широко відомі клінічні симптоми порушення тиреоїдного статусу, які супроводжують розвиток нейропсихічних розладів, таких як підвищення нервозності, дратівливості і збудливості, тривожність, депресії, дефіцит уваги й пам'яті, психотична поведінка, тремор, ступор та ін. [7]. Усе це вказує на значні порушення інтегративної діяльності мозку, які є наслідком взаємодії молекулярних, біохімічних, нейрохімічних механізмів функціонування ЦНС [2, 7].

Раніше було зроблено припущення про те, що гормони, взаємодіючи з нейромедіаторами, створюють на рівні ЦНС єдину координуючу нейрогуморальну систему організму, що контролює інтегративну діяльність головного мозку. Можливо тому призначення однієї

замісної гормонотерапії є недостатнім та не усуває психічний симптомокомплекс захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), особливо щодо когнітивної функції [9, 10].

Численними дослідженнями показано, що свій вплив на діяльність ЦНС ТГ реалізують завдяки як прямій безпосередній дії на метаболізм мозку, так і шляхом модуляції активності його нейромедіаторних систем, особливо моноамінергічного компонента, за допомогою змін синтезу та турноверу медіатора, складу амінокислот мозку, чутливості й кількості рецепторів. У свою чергу, зв'язування нейротрансмітера з мембранними рецепторами може регулюватися складом ліпідної компоненти мембрани, зокрема рівнем ненасичених жирних кислот (НЖК), які визначають її в'язкість і проникність. При цьому з'ясована участь ТГ у підвищенні ступеня ненасиченості ліпідів мозку [8, 10]. У свою чергу модифікація фосфоліпідного матрикса нейрональної мембрани може бути однією з складових частин механізму виникнення тривожно-депресивних станів, когнітивних порушень, які на сьогодні розглядаються як мембранні патології. Можливо, що один із шляхів модифікації інтегративної реакції ЦНС при тиреоїдному дисбалансі буде визначатися перебудовами жирнокислотного складу ліпідної фракції клітинних мембран окремих структур головного мозку [8].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти проводили на білих безпородних щурах лінії Wistar трьох вікових груп: I – ювенільні (5-6 тижнів), II – молоді (5-6 місяців), III – старі (20-24 місяці). Дослідження проводились відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., № 3447 – IV).

Гіпотиреоїдний стан створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг впродовж двох тижнів. Вірогідність створених моделей підтверджували визначенням у кінці експерименту концентрацій тироксину (Т4) та тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові піддослідних щурів та оцінкою клінічного статусу тварин: маса тіла, ЧСС, рухливість, збудливість, емоційність [1,4].

З метою визначення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у ліпідах мозку тварин декапітували, брали мозок на холоді (0-2°C) та виділяли кору великих півкуль і гіпокамп. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча. Тканини мозку гомогенізували в 3,5 мл суміші хлороформ-метанол у пропорції 1:2. Метильовання ВЖК проводили за допомогою 5% розчину

диметилсульфата в метанолі. ВЖК розчиняли в 1 мл хлороформу й виявляли методом газохроматографічного аналізу на хроматографі „Chrom 5” (Чехія). Умови газорідної хроматографії: скляна колонка 1 м×3 мм, нерухома фаза 5% SP-2100 на хроматон N-Super (0,16 – 0,20 мм); газ носій – азот (осч), розходування – 60 мл/хв. Температура випаровувача – 230°C; температура полум'яно-іонізаційного детектора – 250°C; запрограмований режим температури – від 150°C до 270°C зі швидкістю 5°/хв. Якісний аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили по часу утримування стандартів. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали у відсотках [1,4].

Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Стьюдента для малих вибірок. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення вікового аспекту ролі ТГ в організації спонтанної поведінкової активності щурів, що було проведено нами раніше, виявило далеко не «класичне» уявлення про збуджуючий вплив цих гормонів на відтворення вроджених рухливо-дослідницьких інстинктів. Навпаки, спостерігалось гальмування окремих компонентів поведінкової діяльності у «відкритому полі», ступінь якого визначався тиреоїдним статусом та віком тварин. Найбільш виражений поведінковий дефіцит, що є абсолютно логічним, спостерігався за умов гіпотиреозу. У наймолодших за віком щурів гальмівний ефект був найсуттєвішим, що практично можна трактувати як депресивноподібний стан: різке зменшення рухливо-дослідницької ланки поведінки та збільшення тривожного грумінгу. У молодих щурів гіпотиреоїдний стан позначився на обмеженні емоційності. У старих тварин дефіцит поведінки проявлявся зниженням рухливої і емоційної активності при збереженні дослідницької діяльності.

Дослідження харчової пошукової активності у 8-променевому лабіринті, яке є класичним адаптивним надбанням ЦНС за умов зменшеного харчового раціону при гіпотиреозі, виявило також однотипну реакцію – погіршення просторової пам'яті. Зменшення кількості виконаних їжодобувних рефлексів становило в ювенільних 28%, у старих 37%, у молодих 21%. Тобто дефіцит ТГ зменшує адаптивні можливості організму з якісним та кількісним

перерозподілом відповідно до онтогенетичних особливостей розвитку ЦНС.

Розмірковуючи про можливі механізми таких змін системної інтегративної діяльності мозку, слід зазначити, що, ймовірно, нейротропна дія ТГ була пов'язана з модуляцією нейромедіаторних дифузних систем мозку, особливо щодо моноамінергічних та, зокрема, серотонінергічної. Відомо, що ТГ викликають підвищення ненасичених ЖК у складі ліпідів мозку, м'язів, що може модифікувати в'язкісні властивості мембран та, як наслідок, модулювати рецепторну функцію нейрогліального комплексу.

Дослідження концентрації ВЖК, що складають невелику, але найбільш обмінювану фракцію ліпідів мозку, виявили суттєві зміни жирнокислотного спектру відповідно до вікових особливостей ЦНС. У ювенільних тварин гіпотиреоїдний стан супроводжувався значним зменшенням вмісту пентакоданової кислоти в

неокортексі на 43% (табл. 1). Ця сполука, яка, по-перше, займає найбільшу частку (до 30%) серед всього спектру ВЖК, та, по-друге, як доголандцогова, суттєво впливатиме на структуру ліпідів та, значною мірою, визначатиме їх в'язкісні властивості. Зменшення частки вільної С₂₅ може відбуватися при посиленому її використанні в синтезі фосfolіпідів *de novo* або зниженому виведенні цієї ЖК зі складу ліпідів. Як підвищений літогенез, так і знижений ліполіз пов'язаний зі збільшенням частки С₂₅ у структурі ліпідів мембран. Така перебудова жирнокислотного спектру мембранних ліпідів зміщує в'язкісний гомеостаз у бік зменшення жорсткості мембран. У гіпокампі відмічалось накопичення загальних ліпідів, що, очевидно, пов'язане із загальною неспецифічною реакцією формування адаптаційних перебудов, що не набули специфічного характеру.

Таблиця 1

Вміст (%) вільних жирних кислот у корі великих півкуль щурів різного віку за умов гіпотиреозу (M±m)

Вільні жирні кислоти	Ювенільні		Молоді		Старі	
	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)	контроль n=6)	гіпотиреоз (n=6)
Пальмітинова (C _{16:0})	19,25±2,15	75,82±2,95	11,51±1,22	8,61±0,97*	12,87±0,82	19,87±1,32***
Лінолева і ліноленова (C _{18:2,3})	0,43±0,07	0,46±0,10	1,68±0,11	2,93±0,51	1,22±0,24	0,28±0,10**
Пентакоданова (C _{25:0})	30,72±4,59	16,45±3,21*	56,6±4,40	59,91±5,16	39,56±5,40	24,64±2,19*

Примітки: * достовірність різниць відносно контролю при p<0,05, ** при p<0,01, *** при p<0,001.

На відміну від попередньої вікової групи, у молодих та старих щурів гіпотиреоїдний стан суттєвіше відобразився на рівні окремих ВЖК. Але при цьому прослідковується однонаправленість характеру модифікації жирнокислотного спектру ліпідів – перерозподіл ненасиченої фракції ВЖК. Зокрема, в неокортексі молодих щурів майже вдвічі зросла частка лінолевої і ліноленової кислот, що викликало загальне сумарне підвищення ненасиченої фракції спектру ВЖК (табл. 1).

Окрім того, таку направленість поглиблює процес зменшення насичених ЖК С_{16:0} і С_{21:0} на 25% і 30% (p<0,05). Тобто, на відміну від ювенільних щурят, у молодих тварин зростання «ненасиченості» ВЖК пов'язано зі зменшенням частки поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у складі ліпідів кори (або за рахунок зменшення

використання в ліпідогенезі, або збільшення їх вибіркового виведення, наприклад при активації фосfolіпази А₂). У свою чергу, зменшення ненасиченості фосfolіпідів призводить до зростання в'язкості мембран (табл. 2).

У гіпокампі молодих щурів також відзначалися значні перебудови жирнокислотного спектру ВЖК, але вони не стосувалися вмісту ПНЖК. При цьому характер змін піддавався одній закономірності – зменшенню вмісту С_{16:0}, С_{18:0}, С_{18:1}, С_{21:0} та загальних ліпідів у межах 37% – 57%. Можливо, в гіпокампі розвивалася загальна відповідь на гіпотиреоїдний стан. Відомо, що гіпотиреоз відзначається загальним зниженням клітинного метаболізму з перевагою гальмування катаболічних процесів. А отже, і можливість перебудов клітинних мембран обмежується, що ослаблює й адаптаційні процеси.

**Вміст (%) вільних жирних кислот у гіпокампі щурів
різного віку за умов гіпотиреозу (M±m)**

Вільні жирні кислоти	Молоді		Старі	
	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)
Пальмітинова (C _{16:0})	7,59±0,63	4,82±0,61*	11,95±0,80	9,28±0,73*
Олеїнова (C _{18:1})	6,84±0,95*	3,73±0,81*	12,56±0,44	8,96±0,75**
Стеаринова (C _{18:0})	6,74±1,00	2,89±0,77*	9,31±0,76	7,09±0,53*
Лінолева і ліноленова (C _{18:2,3})	4,96±0,68	4,65±0,41	0,33±0,07	1,32±0,33**
Генейкозанова (C _{21:0})	5,76±0,86	2,75±0,80	7,72±1,30	5,64±1,03
Пентакоданова (C _{25:0})	45,43±5,01	48,35±2,02	38,98±1,18	43,53±1,15*
Загальні ліпіди	7,65±0,23	5,2±0,12***	13,74±1,37	13,56±1,04

П р и м і т к и : * достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$.

Аналізуючи зміни ВЖК у структурах мозку старих щурів, можна відмітити зміни відносно структури мозку – зростання вмісту ненасичених сполук у гіпокампі та зменшення його в корі великих півкуль. Зокрема, в неокортексі спостерігалось суттєве зниження частки вільних ПНЖК C_{18:2,3} на 77%, а також насиченої C_{25:0} на 37,7% ($p < 0,05$). Як вказувалось вище, пентакоданова кислота є довголанцюговою, тож у складі ліпідів вона має властивості зменшувати їх в'язкість, тобто як і ненасичені ЖК. Окрім зменшення ненасиченої фракції, підвищувалась частка насичених ЖК – C_{16:0} на 54,4%, C_{18:0} на 62%. Практично, в корі великих півкуль відбувався перерозподіл жирнокислотного спектру ВЖК, направлений на зменшення «ненасиченості». Зменшення частки цього спектру ВЖК можливе при інтенсифікації процесу зв'язування їх при вибіркового ацилюванні ліпідів або активуванні ПОЛ. У раніше проведених дослідженнях стану проантиоксидативного балансу кори посилення системи прооксидації не відмічалось. Тому, більш ймовірно, що у старих щурів дефіцит ТГ супроводжувався естерифікацією вільних ПНЖК

та C_{25:0}, наслідком чого може бути зменшення в'язкісних властивостей мембранних ліпідів.

У гіпокампі зміни були майже дзеркальним відображенням: частка C_{18:2,3} підвищувалась майже в 3 рази, C_{25:0} на 12%, а вміст насичених C_{16:0} та C_{18:0}, навпаки, зменшувався на 22% і 24%. Зростання частки вільних ЖК «ненасиченої» фракції можливе при зменшенні їх використання в синтезі ліпідів або при збільшенні їх виведення зі складу ліпідів.

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит ТГ викликає перерозподіл жирнокислотного складу спектру ВЖК з обов'язковим акцентом на регуляції вмісту ненасиченої фракції жирних кислот.

2. У ювенільних та старих щурів гіпотиреоїдний стан супроводжувався зменшенням, майже вдвічі у молодих за віком тварин, вмісту довголанцюгової пентакоданової жирної кислоти в неокортексі, що знижує в'язкість ліпідів.

3. У молодих щурів дефіцит ТГ викликав накопичення вільних ПНЖК у неокортексі на 74%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Демченко О.М. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитоподібної залози / О.М. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2, Т. 3 (109). – С. 127 – 132.
2. Изменение активности оксидантно-антиоксидантных систем при гипотиреозе / С.Е. Золотухин, А.В. Махнева, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 114-116.

3. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В.А. Кокунин // Укр. биохим. журнал. – 1975. – Т. 47, № 6. – С. 776-791.

4. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М.И. Прохорова – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 250 с.

5. Саатов Т.С. Біологічні ефекти гормонів щитоподібної залози / Т.С. Саатов, А.А. Абдувалієв // Укр. біохім. журнал. – 2013. – №1. – С. 690 – 698.

6. Тучак О.І. Стан пероксидно-оксидативних процесів в організмі при експериментальному гіпотиреозі та при корекції "Йодидом-100" / О.І. Тучак, І.В. Ємельяненко // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 7 – 9.

7. Чутко Л.С. Паническое расстройство. Клинические особенности и подходы к лечению / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина // Терапевт. архив. – 2014. – № 8. – С. 133-137.

8. An outlook on organization of lipids in membranes: Searching for a realistic connection with the organization of biological membranes / L.A. Bagatolli, J.H. Ipsen, A.C. Simonsen [et al.] // Prog. Lipid Res. – 2012. – Vol. 49. – P. 378-389.

9. Serum resectin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy / D.Y. Aksoy, N. Cinar, A. Harmanci [et al.] // J. Med. Sci. Monit. -2013.-Vol. 19, N 22.-P. 210-2015.

10. Tata J.R. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone / J.R. Tata // J. Thyreoid Res. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 730630, 12 p.

REFERENCES

1. Demchenko OM. [Cognitive activity of rats under thyroid dysfunction]. Visnyk problem biologii' i medycyny. 2014;2(109):127-32. Ukrainian.

2. Zolotuhyn SE, Mahneva AV Shpachenko NN, et al. [Changing activity of oxidant-antioxidant systems in hypothyroidism]. Ukraïns'kiy morfologichniy al'manakh. 2011;9(3):114-6. Russian.

3. Kokunyn VA. [Statistical data processing with a small number of trials] Ukrai'ns'kyj biohimichnyj zhurnal. 1975;47(6):776-91. Russian.

4. Prokhorova MI. [Methods of biochemical research (lipid exchange and power machinery)]. Izd-vo Leningrad. 1982;250. Russian.

5. Saatov TS, Abduvaliyev AA. [Biological effects of thyroid hormones]. Ukrai'ns'kyj biohimichnyj zhurnal. 2013;1:690-8. Ukrainian.

6. Tuchak AI, Emelianenko IV. [State of peroxide-oxidative processes in the body in experimental hypothy-

roidism and the correction of "iodide-100"]. Eksperimental'na ta klinichna fiziologija i biohimija. 2007;40(4):7-9. Ukrainian.

7. Rumors LS, Surushkyna SY. [Panicheskoe rasstroystvo. Klinicheskie osobennosti i podkhodi k lecheniyu]. Terapevticheskiy arkhiv. 2014;8:133-7. Russian.

8. Bagatolli LA, Ipsen JH, Simonsen AC, et al. An outlook on organization of lipids in membranes: Searching for a realistic connection with the organization of biological membranes. Prog. Lipid Res. 2012;49:378-89.

9. Aksoy D.Y., Cinar N., Harmanci A, et al. Serum resectin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy. J. Med. Sci. Monit. 2013;19(22):210-15.

10. Tata JR. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone. Journal of Thyreoid Research. 2011;2:12.

Стаття надійшла до редакції
29.02.2016

