

УДК 617.13-002:577.175.4

## Состояние процессов пероксидации в тканях переднего отдела глаза при моделировании гипотиреоза

Дрожжина Г. И.<sup>1</sup>, Павловская Г. Я.<sup>2</sup>, Павловский М. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

**Резюме.** Работа выполнена на крысах, у которых были проведены исследования по изучению содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в тканях роговицы, конъюнктивы, а также в слезной жидкости. Полученные результаты свидетельствуют, что при гипотиреозе наблюдается дисрегуляция процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, что в итоге приводит к состоянию оксидативного стресса, который, как известно, негативно влияет на функции и защитно-приспособительные механизмы тканей органа зрения.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, слеза, роговица, конъюнктивa, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, эксперимент.

### ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – это клинический синдром, развитие которого обусловлено стойким дефицитом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в организме. Распространенность манифестной формы гипотиреоза достигает 2 %, при этом заболевание преимущественно встречается у женщин, у которых его частота достигает 7,5–21 %. Субклинический гипотиреоз выявляется у 7–10 % женщин и у 2–3 % мужчин. У лиц старше 60 лет гипотиреоз встречается в 6–12 % случаев. У 95 % больных наблюдается первичный гипотиреоз, наиболее частыми причинами которого являются аутоиммунный тиреоидит, хирургическое вмешательство на ЩЖ и лечение радиоактивным йодом [7, 12, 16]. Распространенность гипотиреоза делает эту проблему актуальной не только для эндокринологов, но и для врачей других специальностей, в частности офтальмологов.

Гормоны ЩЖ играют важную роль в регуляции различных метаболических процессов в организме. Недостаточное поступление в организм гормонов ЩЖ ведет к нарушению белкового, углеводного, липидного, водно-солевого и энергетического обмена в организме. Одной из основных функций тиреоидных гормонов (ТГ) является регулирование клеточного дыхания. При дефиците ТГ происходит снижение потребления кислорода тканями, а также снижение расходования энергии и утилизации энергетических субстратов, что ведет к развитию окислительного стресса [14].

Как известно, к развитию гипотиреоза приводит снижение уровня ТГ, что сопровождается метаболическими, функциональными и структурными изменениями в

---

различных органах и тканях, в том числе в глазу и в частности в слезных железах, а также конъюнктиве и роговице. В экспериментальных исследованиях было установлено, что снижение уровня ТГ вызывает развитие синдрома сухого глаза. Показано, что гормоны ЩЖ индуцируют изменения в слезной железе и оказывают прямое влияние на эпителий тканей поверхности глаза. Однако механизмы этого влияния на ткани поверхности глаза не изучены. Невыясненными также являются изменения в тканях поверхности глаза при гипотиреозе [1, 3, 9, 11, 17].

Анализ литературных источников и наши наблюдения свидетельствуют о том, что различные офтальмологические изменения являются частыми клиническими проявлениями гипофункции ЩЖ и отражают степень ее выраженности. Исследование органа зрения имеет важное значение в диагностике, а также в оценке тяжести и эффективности лечения больных гипотиреозом [16, 19].

Исследования процессов пероксидации в тканях переднего отдела глаза в условиях развития гипотиреоза могут способствовать поиску новых эффективных методов коррекции метаболических и функциональных нарушений при этом заболевании.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Цель работы – изучить в эксперименте процессы перекисного окисления липидов в роговице, конъюнктиве и слезной жидкости при моделированном гипотиреозе.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для проведения экспериментов были использованы самцы белых крыс линии Вистар массой 190–210 г. Работа проводилась с учетом Международных руководящих принципов для биомедицинских исследований с участием животных, предложенных на Совете международных медицинских научных организаций (2012 г.).

Всего было использовано 42 животных, которые были рандомизированно разделены на 3 группы: I группа – контрольная (14 крыс), II группа – опытная (14 крыс), животные с легкой (начальной) стадией гипотиреоза, III группа – опытная (14 крыс), животные с выраженной стадией гипотиреоза.

Гипотиреоидизм вызывали с помощью антитиреоидного препарата тиамазол, который опытные группы животных получали с питьевой водой (500 мг/л). При моделировании начальной (легкой) формы гипотиреоза животные получали тиамазол в течение четырех недель [6, 13]. Моделирование выраженной формы гипотиреоза проводили в течение 10-недельного приема препарата [8]. Обе группы животных после окончания периода моделирования гипотиреоза были выведены из эксперимента с помощью избыточной анестезии этиловым эфиром.

Для исследования брали ткани роговой оболочки и конъюнктивы, а слезную жидкость собирали перед выведением животных из эксперимента с помощью модифицированного теста Ширмера [8]. В исследуемых тканях спектрофотометрически определяли содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов [5].

Полученные результаты содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в тканях роговицы, конъюнктивы и слезной жидкости подвергались статистической обработке с помощью пакета SPSS 11.0 [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании продуктов перекисного окисления липидов в тканях переднего отдела глаза при экспериментальном гипотиреозе отражены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в тканях переднего отдела глаза при экспериментальном гипотиреозе (n = 14)

Биохимические показатели	Статистические показатели	Условия эксперимента		
		Норма	Начальная стадия гипотиреоза	Выраженная стадия гипотиреоза
<b>Роговица, нмоль/г</b>				
Малоновый диальдегид	M	268,20	362,70	405,78
	m	18,35	24,87	28,70
	p	–	< 0,05	< 0,01
	%	100,0	135,2	151,3
Диеновые конъюгаты	M	72,34	83,40	90,71
	m	4,26	5,12	6,03
	p	–	> 0,05	< 0,05
	%	100,0	115,3	125,4
<b>Конъюнктива, нмоль/г</b>				
Малоновый диальдегид	M	385,24	656,83	715,02
	m	24,30	48,60	54,36
	p	–	< 0,001	< 0,001
	%	100,0	170,5	185,6
Диеновые конъюгаты	M	84,32	118,30	131,20
	m	5,68	7,85	9,65
	p	–	< 0,01	< 0,01
	%	100,0	140,3	155,6
<b>Слезная жидкость, нмоль/л</b>				
Малоновый диальдегид	M	45,64	77,68	91,87
	m	2,94	5,90	7,40
	p	–	< 0,001	< 0,001
	%	100,0	170,2	201,3
Диеновые конъюгаты	M	17,40	19,17	22,83
	m	1,03	1,20	1,54
	p	–	> 0,05	< 0,05
	%	100,0	110,2	131,2

Примечание. p – уровень значимости различия данных по отношению; M – среднестатистическое значение; m – отклонение от средних величин.

Содержание малонового диальдегида в роговице животных в условиях начальной стадии гипотиреоза было повышено до  $362,70 \pm 24,87$  нмоль/г, что составило 135,2 % по сравнению с нормой –  $268,20 \pm 18,35$  нмоль/г ( $p < 0,05$ ). При выражен-

---

ной стадии гипотиреоза концентрация малонового диальдегида возрастала до  $405,78 \pm 28,70$  нмоль/г, составляя 151,3 % относительно нормы ( $p < 0,01$ ).

Концентрация диеновых конъюгатов в роговице животных на начальной стадии гипотиреоза повышалась до  $83,40 \pm 5,12$  нмоль/г, что составило 115,3 % по сравнению с нормой –  $72,34 \pm 4,26$  нмоль/г. При выраженной стадии гипотиреоза содержание диеновых конъюгатов увеличилось до  $90,71 \pm 6,03$  нмоль/г, составляя 125,4 % относительно нормы ( $p < 0,05$ ).

Как видно из представленных в таблице данных, содержание малонового диальдегида в конъюнктиве животных с начальной стадией гипотиреоза существенно возрастало до  $656,83 \pm 48,60$  нмоль/г, что составило 170,5 % сравнительно с нормой –  $385,24 \pm 24,30$  нмоль/г ( $p < 0,001$ ). При выраженной стадии гипотиреоза концентрация малонового диальдегида увеличилась до  $715,02 \pm 54,36$  нмоль/г, составляя 185,6 % относительно нормы ( $p < 0,001$ ).

Концентрация диеновых конъюгатов в конъюнктиве животных с начальной стадией гипотиреоза повышалась до  $118,30 \pm 7,85$  нмоль/г, то есть 140,3 % по сравнению с нормой –  $84,32 \pm 5,68$  нмоль/г ( $p < 0,01$ ). При выраженной стадии гипотиреоза содержание диеновых конъюгатов возрастало до  $131,20 \pm 9,65$  нмоль/г, составляя 155,6 % относительно нормы ( $p < 0,01$ ).

В слезной жидкости содержание малонового диальдегида в условиях начальной стадии гипотиреоза было повышено до  $77,68 \pm 5,90$  нмоль/л, что составило 170,2 % по сравнению с нормой –  $45,64 \pm 2,94$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). При выраженной стадии гипотиреоза концентрация малонового диальдегида увеличилась до  $91,87 \pm 7,40$  нмоль/л, составляя 201,3 % относительно нормы ( $p < 0,001$ ).

Концентрация диеновых конъюгатов в слезной жидкости животных с начальной стадией гипотиреоза повышалась до  $19,17 \pm 1,20$  нмоль/л, что составило 110,2 % по сравнению с нормой –  $17,40 \pm 1,03$  нмоль/л. В условиях выраженной стадии гипотиреоза содержание диеновых конъюгатов увеличилось до  $22,83 \pm 1,54$  нмоль/л, составляя 131,2 % относительно нормы ( $p < 0,05$ ).

Обобщая полученные результаты проведенных нами исследований конечных (малоновый диальдегид) и промежуточных (диеновые конъюгаты) продуктов перекисного окисления липидов, можно заключить, что гипотиреоз значительно активизирует в тканях глаза процессы перекисидации. Это приводит к накоплению липидных гидропероксидов в слезной жидкости, конъюнктиве и роговой оболочке. Степень повышения уровня продуктов перекисного окисления липидов, а главным образом их конечного компонента – малонового диальдегида, зависит от стадии гипотиреоза. Наиболее высокие величины этого маркерного показателя процессов перекисидации характерны для выраженной стадии гипотиреоза. Необходимо особо отметить резкий подъем концентрации малонового диальдегида в слезной жидкости во все стадии гипотиреоза. Этот факт в перспективе можно будет использовать в качестве элемента патохимической диагностики повреждения органа зрения при гипофункции ЩЖ.

Полученные нами данные в тканях переднего отдела глаза при гипотиреозе интересно сопоставить с данными литературы о состоянии процессов перекисидации и антиоксидантной системы в тканях слезных желез конъюнктивы [8]. В приведен-

ной выше работе анализ полученных экспериментальных результатов при изучении процессов перекисного окисления липидов, уровня глутатиона и активности пероксидазы в слезных железах конъюнктивы при экспериментальном гипотиреозе показал, что гипофункция ЩЖ приводит к повышению уровня глутатиона и возрастанию концентрации малонового диальдегида в изучаемых тканях. При этом также было выявлено трехкратное снижение пероксидазной активности. Все эти факты являются важным элементом механизма нарушения баланса между восстановительной системой глутатиона и процессами окислительного повреждения липидов, так как известно, что глутатион снижает интенсивность перекисного окисления липидов и накопление его продуктов посредством глутатионпероксидазной реакции, в которой он восстанавливает липидные гидроперекиси, при этом глутатион переходит в окисленную форму [4, 18].

Таким образом, наши данные в комплексе с данными литературы свидетельствуют, что при гипотиреозе наблюдается дисрегуляция процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, что в итоге приводит к состоянию окислительного стресса, который, как известно, негативно влияет на функции и защитно-приспособительные механизмы тканей органа зрения [8, 10, 11, 15, 20].

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при экспериментальном гипотиреозе повышается уровень продуктов перекисного окисления липидов в тканях конъюнктивы и роговой оболочки, при этом наиболее значительное увеличение малонового диальдегида отмечается в конъюнктиве (на 70,5 % – в начальной стадии, на 85,6 % – в выраженной стадии гипотиреоза).

2. Обнаружено, что при гипотиреозе в слезной жидкости повышается концентрация малонового диальдегида в 1,5 раза в начальной стадии и в 1,65 раза – в выраженной стадии гипотиреоза. Этот патохимический показатель можно рассматривать как диагностический признак, характеризующий состояние окислительного стресса в тканях поверхности глаза при гипотиреозе уже в начальных стадиях его развития.

## Стан процесів пероксидації в тканинах переднього відділу ока під час моделювання гіпотиреозу

Дрожжина Г. І.<sup>1</sup>, Павловська Г. Я.<sup>2</sup>, Павловський М. І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Резюме.** Роботу виконано на щурах, у яких було проведено дослідження з вивчення вмісту малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у тканинах рогівки, кон'юнктиви, а також слізної рідини. Отримані результати свідчать, що за гіпотиреозу

---

реозу спостерігається дисрегуляція процесів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи, що згодом призводить до стану оксидативного стресу, який, як відомо, негативно впливає на функції та захисно-приспосувальні механізми тканин органа зору.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, сльоза, рогівка, кон'юнктива, малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, експеримент.

## Activity of lipid peroxidation processes in the tissues of the anterior eye with modeling hypothyroidism

**Drozhzhina G. I.<sup>1</sup>, Pavlovskaya G. Y.<sup>2</sup>, Pavlovsky M. I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>PI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine», Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### SUMMARY

**Introduction.** The problem of ocular manifestations of primary hypothyroidism is relevant for ophthalmology in both practical and scientific standpoint.

**Purpose.** Explore the lipid peroxidation in the cornea, conjunctiva and lacrimal fluid with hypothyroidism.

**Methods.** The studies were conducted on rats, which divided into 3 groups: I group – control (14 rats), II group – experimental (14 rats), animals with mild (primary) form of hypothyroidism, III group – experimental (14 rats), animals with severe form of hypothyroidism. In the tissues of the cornea and conjunctiva and lacrimal fluid content determined malondialdehyde and diene conjugates.

**Results.** Hypothyroidism observed dysregulation of lipid peroxidation and antioxidant system, which eventually leads to a state of oxidative stress, which is known to adversely affect the function and protective-adaptive mechanisms of eye tissue.

**Conclusion.** It is established that in the experimental hypothyroidism increases the level of lipid peroxidation products in the tissues of the conjunctiva and cornea, with a particularly significant increase in malondialdehyde noted in the conjunctiva (70.5 % – in the mild stages, 85.6 % – in severe stage hypothyroidism). It was found that when in the tear fluid hypothyroidism increases in malondialdehyde concentration 1.5 times – during the mild stage of hypothyroidism and 1.65 times – in severe stages. This pathochemical index can be considered as a diagnostic sign of the state of oxidative stress in the body of hypothyroidism in the initial stages of its development.

**Keywords:** hypothyroidism, tears, cornea, conjunctiva, malondialdehyde, diene conjugates, experiment.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дрожжина Г. І. Кон'юнктивіти / Г. І. Дрожжина. – Одеса : Астропринт, 2011. – 86 с.
2. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб : Питер, 2005. – 416 с.



3. Павловська Г. Я. Сухий кератокон'юнктивіт у хворих з гіпотиреозом / Г. Я. Павловська, О. Б. Павлів, М. І. Павловський // Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (21–23 травня 2014 р., Одеса). – С. 37–38.
4. Babu K., Jayaraaj I. A., Prabhaka J. Effect of abnormal thyroid hormone changes in lipid peroxidation and antioxidant imbalance in hypothyroid and hyperthyroid patients. *International Journal of Biological and Medical Research*. 2011; (4): 1122–1126.
5. Bergmeyer H. U. *Methoden der enzymatischen Analyse*. Berlin, Herausgegeben von H. U. Bergmeyer, 1986, 2220 p.
6. Cano-Europa E., Blas-Valdivia V., Lopez-Galindo G. E. Methimazole-induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX environment, oxidative stress, and hepatic damage; events not caused by hypothyroidism itself. *Annals of Hepatology*. 2010; (9): 80–88.
7. Cooper D. S. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005; (352): 905–917.
8. Dias A. C., Módulo C. M., Jorge A. G., Braz A. M. Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor beta-1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; (52): 3038–3042.
9. Gatziofias Z., Panos G. D., Brugnolli E., Hafezi F. Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *Journal of Refractive Surgery*. 2014; (30): 78–79.
10. Kumari S. N., Damodara Gowda K. M. Oxidative stress in hypo and hyperthyroidism. *Al Ameen Journal of Medical Science*. 2011; (41): 49–53.
11. Micali A., Pisani A., Puzzolo D., Spinella R. Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats. *Ophthalmic Research*. 2011; (45): 102–112.
12. Mohanty S., Amruthlal W., Reddy G. C. Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010; (25): 279–282.
13. Ortiz-Butron R., Pacheco-Rosado J., Hernández-García A. Mild thyroid hormones deficiency modifies benzodiazepine and mu-opioid receptor binding in rats. *Neuropharmacology*. 2013; (54): 111–116.
14. Ozturk B. T., Kerimoglu H., Dikbas O. Ocular changes in primary hyperthyroidism. *BMC Research Notes*. 2010; (3): 266–271.
15. Petruela M., Muresan A., Duncea I. Oxidative stress and antioxidant status in hypo- and hyperthyroidism. *Antioxidant Enzymes*. 2012; (8): 197–236.
16. Plummer C. E., Specht A., Gelatt K. N. Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 2013; (31): 733–743.
17. Shashikala P. Prevalence of dry eye in hypothyroidism. *International Journal of Clinical Cases and Investigations*. 2013; (5): 46–51.
18. Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S., De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*. 1997; (155): 151–157.
19. Villanueva I., Alva-Sánchez C., Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; (13): 1–15.
20. Yilmaz S., Ozan S., Benzer F., Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochemistry and Function*. 2003; (21): 325–330.

## REFERENCES

1. Drozhzhina G. I. *Conjunctivis*. Odesa, Astroprint, 2011, 86 p. (in Ukrainian).
2. Nasledov A. *SPSS computer data analysis in psychology and social sciences*. Saint Petersburg, Peter, 2005, 416 p. (in Russian).
3. Pavlovska G. Y., Pavliv O. N., Pavlovsky M. I., Pasteur C. R. Keratoconjunctivitis sicca in patients with hypothyroidism. *Proceedings of the XIII Ukrainian congress of ophthalmologists (Ukraine, Odesa, May 21–23, 2014)*. Odesa, 2014, pp. 37–38 (in Ukrainian).
4. Babu K., Jayaraaj I. A., Prabhaka J. Effect of abnormal thyroid hormone changes in lipid peroxi-

---

dation and antioxidant imbalance in hypothyroid and hyperthyroid patients. *International Journal of Biological and Medical Research*. 2011; (4): 1122–1126.

5. Bergmeyer H. U. *Methoden der enzymatischen Analyse*. Berlin, Herausgegeben von H. U. Bergmeyer, 1986, 2220 p.

6. Cano-Europa E., Blas-Valdivia V., Lopez-Galindo G. E. Methimazole-induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX environment, oxidative stress, and hepatic damage; events not caused by hypothyroidism itself. *Annals of Hepatology*. 2010; (9): 80–88.

7. Cooper D. S. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005; (352): 905–917.

8. Dias A. C., Módulo C. M., Jorge A. G., Braz A. M. Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor beta-1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; (52): 3038–3042.

9. Gatziofuzas Z., Panos G. D., Brugnolli E., Hafezi F. Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *Journal of Refractive Surgery*. 2014; (30): 78–79.

10. Kumari S. N., Damodara Gowda K. M. Oxidative stress in hypo and hyperthyroidism. *Al Ameen Journal of Medical Science*. 2011; (41): 49–53.

11. Micali A., Pisani A., Puzzolo D., Spinella R. Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats. *Ophthalmic Research*. 2011; (45): 102–112.

12. Mohanty S., Amruthlal W., Reddy G. C. Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010; (25): 279–282.

13. Ortiz-Butron R., Pacheco-Rosado J., Hernández-García A. Mild thyroid hormones deficiency modifies benzodiazepine and mu-opioid receptor binding in rats. *Neuropharmacology*. 2013; (54): 111–116.

14. Ozturk B. T., Kerimoglu H., Dikbas O. Ocular changes in primary hyperthyroidism. *BMC Research Notes*. 2010; (3): 266–271.

15. Petruela M., Muresan A., Duncea I. Oxidative stress and antioxidant status in hypo- and hyperthyroidism. *Antioxidant Enzymes*. 2012; (8): 197–236.

16. Plummer C. E., Specht A., Gelatt K. N. Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 2013; (31): 733–743.

17. Shashikala P. Prevalence of dry eye in hypothyroidism. *International Journal of Clinical Cases and Investigations*. 2013; (5): 46–51.

18. Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S., De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*. 1997; (155): 151–157.

19. Villanueva I., Alva-Sánchez C., Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; (13): 1–15.

20. Yilmaz S., Ozan S., Benzer F., Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochemistry and Function*. 2003; (21): 325–330.

Рецензент: Федірко П. А., д-р мед. наук, професор

Стаття надійшла в редакцію 10.06.2015 р.