

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### РОЗВИТОК ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ В МІОКАРДІ ШЛУНОЧКІВ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ\*

Гевкалюк Н.О., Михайлюк В.М.

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
м. Тернопіль, Україна  
gevkaljuk@tdmu.edu.ua*

На сьогоднішній день однією з глобальних проблем здоров'я людей в масштабах планети залишаються проблеми ендокринної патології, зокрема захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), які все ще посідають перше місце серед усіх ендокринних захворювань. Провідною причиною збільшення кількості таких патологічних станів в Україні є аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) з викидом радіоактивного йоду ( $^{131}\text{I}$ ), після чого існуюча ендемічна нестача йоду зумовила підвищене накопичення радіоактивного йоду в ЩЗ у значного числа жителів України [1]. Стійке зростання поширеності патології щитоподібної залози в забруднених та менш забруднених регіонах України після аварії на ЧАЕС, прогнозоване зростання цієї патології протягом найближчих років свідчить про необхідність аналізу причин

та заходів профілактики в практичній медицині [2–5].

Патологічні стани, викликані дефіцитом йоду, розглядаються ВООЗ як найбільш поширені у всьому світі синдромальні ураження неінфекційного характеру та посідають третє місце в списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань [6]. Отримані нещодавно GBD (2019) дані вказують на дефіцит поживних мікроелементів у 204 країнах [7, 8]. Загальнонаціональне дослідження, проведене в Україні в 2002 році за ініціативи ЮНІСЕФ, показало, що проблема актуальна для всіх регіонів нашої країни — більшість українців отримують лише 40-80 мкг йоду на добу [9]. За даними ВООЗ/ЮНІСЕФ (2019) лише 18% наших співвітчизників використовують йодовану сіль, що є найнижчим показником у Європі [10, 11].

\* Робота виконана в рамках комплексних науково-дослідних робіт ТНМУ «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (№ держреєстрації 0121U100071) та «Розробка та застосування нових методів діагностики, профілактики та лікування захворювань зубів та парадонта у осіб різного віку» (№ держреєстрації 0120 U104149).

Автори висловлюють подяку співробітникам Центральної науково-дослідної лабораторії ТНМУ.

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 02.10.2023.

У зв'язку з цим ВООЗ у посібнику «Оцінка захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду, та моніторинг їх усунення» надає ряд рекомендацій щодо боротьби з йододефіцитними захворюваннями [12].

На сьогодні відомий тісний функціональний взаємозв'язок ендокринної та інших систем організму людини, що зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних патологій. Відомо, що гіпотиреоз призводить до порушення функціонування серцево-судинної системи, сприяючи високому ризику серцевих захворювань, — серцевої недостатності, інфаркту міокарда, дилатативної кардіопатії, фібриляції передсердь, ін. [13–15].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всі експерименти та цервікальну дислокацію тварин здійснювали відповідно до принципів біоетики, що викладені у Гельсінській декларації та Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759–VI від 15.12.2009). Дослідження було проведено на 72 білих нелінійних статевозрілих щурах, 36 з яких становили самці (♂), і 36 — самки (♀). Дослідну групу склали 48 щурів (24 самці та 24 самки), групу контролю — 24 щури (12 самців і 12 самок). Вік тварин складав 5–6 місяців, маса — 170–210 г. Моделювання гіпотиреозу здійснювали шляхом щоденного (протягом 15 днів) інтрагастрального введення мерказолілу («Здоров'я», м. Харків, Україна) в дозі 10 мг/кг маси тіла на 1% розчині крохмалю (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) [19]. На 16-ту добу щурів виводили з експерименту методом цервікальної дислокації. Для досліджень використовували серце тварин.

Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму отримували при реєстрації електрокардіограми в II стандартному відведенні з використанням комп'ютерного комплексу «Кардіолаб-СЕ», за допомогою якого обробляли тривалість 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R-R з точністю до 0,001 секунди. Для оцінки тривалості інтервалу R-R використовували показник мода (Mo, сек). Для більш об'ек-

тивної оцінки було проведено дослідження реакції серця на введення ацетилхоліну, що дозволяє визначити чутливість постсинаптичних міокардіальних холінорецепторів. Тваринам здійснювали доступ до зовнішньої яремної вени і вводили струминно в напрямку до серця розчин ацетилхоліну хлориду, виготовлений *ex tempore* на основі 0,9% розчину хлориду натрію з розрахунку 50 мкг/кг в об'ємі не більше 0,5 мл.

Для кількісної оцінки ступеня структурних змін в міокарді застосували морфометричне дослідження. Серце тварин промивали у фізіологічному розчині та фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Матеріал заливали в парафінові блоки. На мікромомі виготовляли поперечні зрізи товщиною 5–6 мкм через обидва шлуночки на рівні папілярних м'язів, що відповідає ділянці найбільшої активності скоротливих клітинних елементів. Отримані зрізи фарбували за Гейденгайном.

У 20 випадково вибраних полях зору мікропрепарату (×160) підраховували кількість кардіоміоцитів, забарвлених в чорний колір. При проведенні підрахунків використовували окулярну вимірювальну вставку із десятьма рівномірно віддаленими вертикальними та горизонтальними лініями. Суму підрахованих клітин ділили на 20, визначаючи відсоток незворотньо ушкоджених (некротизованих) кардіоміоцитів [20].

Оскільки розвиток кардіоміопатій при гіпотиреозі супроводжується включенням універсального механізму пошкодження мембран — пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), ми визначали вміст дієнових, трієнових кон'югатів (ДК, ТК), продуктів ПОЛ, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) в міокарді шлуночків. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за активність ферментів супероксиддисмутази та каталази [цит. за 21].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою параметричних методів. Методи описової статистики кількісних ознак включали оцінку середнього арифметичного ( $M$ ), середнього квадратичного відхилення ( $m$ ) для ознак, що мають

нормальний розподіл, а також розподілення частот для якісних ознак. Аналіз результатів здійснювали на підставі оцінки достовірності розбіжностей між середніми величинами вибірок шляхом розрахунку похибок середніх значень. Для перевірки гіпотез про достовірність різниці середніх при аналізі кількісних даних в генеральних сукупностях з нормальним розподілом і з однаковою дисперсією та статистично значимих відмінностей між вибірками досліджуваних параметрів використовували  $t$ -критерій Стьюдента. Зміни з  $p < 0,05$  розглядали як статистично достовірні. Для статистичної обробки отриманих даних використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що мерказоліл є антитиреоїдним препаратом, який порушує синтез гормонів щитоподібної залози, блокує фермент пероксидазу, що приймає участь в йодуванні тироніну в залозі, знижуючи внутрішню секрецію тироксину (Т4) та пришвидшуючи виведення йодидів із щитоподібної залози. Серед симптомів недостатності щитоподібної залози важливе місце відводиться брадикардії — маркеру розладів серцевої діяльності. За даної експериментальної моделі підтвердженням розвитку гіпотиреозу було зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Даний ефект виникав вже через 5 днів від початку введення мерказолілу: у самців ЧСС складала  $388 \pm 6$  (в контролі  $478 \pm 3$ ), у самок —  $417 \pm 9$  (в контролі  $476 \pm 7$ ). Через 10 та 15 днів спостереження ЧСС продовжувала зменшуватись, зокрема в самців на 48 та 56 %, а в самок — на 52 та 63 % відповідно. В динаміці розвитку гіпертиреозу величина  $M_o$  поступово збільшувалася. Так, через 5 днів експерименту в самців показник  $M_o$  становив  $15,45 \pm 0,26$  (в контролі  $12,52 \pm 0,08$ ), через 10 днів приріст показника склав 48 %, через 15 днів — 57 %. У самок на 5 день експерименту  $M_o$  склало  $14,43 \pm 0,31$  (в контролі  $12,83 \pm 0,18$ ), приріст показника склав на 10 та 15 день — 49 % та 60 % відповідно. Аналогічно ЧСС достовірна різниця між самцями і самками за величиною  $M_o$

була через 5 днів спостереження, показник самців був на 7 % більший, ніж в самок, при відсутності такої відмінності на інших етапах експерименту.

Для більш об'єктивної оцінки отриманих результатів було проведено дослідження реакції серця на введення ацетилхоліну. Аналіз отриманих даних показав, що інтенсивність брадикардії, якою реагувало серце самців на введення ацетилхоліну, збільшувалася на 66 % лише через 10 діб від початку експерименту, а через 15 діб переважала контрольне значення ( $4,59 \pm 0,14$ ) на 72 %. Інтенсивність брадикардії у самок вже через 5 діб переважала значення контролю ( $4,27 \pm 0,16$ ) на 43 %, через 10 діб — на 92 %, а через 15 діб зросла в 3,3 раза. Порівняння даних, отриманих у самців і самок в аналогічні терміни спостереження, показало, що на всіх етапах експерименту аналізований показник самок достовірно переважав такий у самців. Отже, розвиток мерказолілового гіпотиреозу викликає порушення вегетативної регуляції серця та розвиток вегетативного дисбалансу, характеризується розвитком брадикардії. Динаміка показників кардіоінтервалометрії при розвитку гіпотиреозу в щурів продемонструвала суттєвіші зміни в самок порівняно з самцями.

Порушення метаболічних процесів за даної експериментальної моделі супроводжу-

валося структурним пошкодженням кардіоміоцитів, що свідчило про розвиток гіпотиреоїдної кардіоміопатії. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів у самців після 15 доби експерименту збільшився в 3,4 раза, а в самок — в 4,9 раза, що демонструвало суттєвіше пошкодження міокарда останніх.

Отримані нами експериментальні дослідження узгоджуються з даними літератури про поширеність дисфункції щитоподібної залози в 5-10 % населення, з більшою їх поширеністю серед жінок, схильність до розвитку гіпотиреозу в яких у 10 разів більша, ніж у чоловіків [22]. Ризик розвитку гіпотиреозу в жінок зростає з віком, під час вагітності, післяпологового періоду та менопаузи [23–27].

Тісний функціональний взаємозв'язок ендокринної та інших систем організму людини зумовлює високу ймовірність розвитку порушень гомеостазу. Розвиток гіпотиреозу за використаної нами експериментальної моделі супроводжувався накопиченням продуктів ліпопероксидації з одночасною реакцією системи АОЗ. Аналіз впливу гіпотиреозу на ПОЛ у міокарді шлуночків показав нагромадження ДК, ТК та ТБК-АП (табл. 1). У самців збільшення абсолютного значення ДК через 5 днів від по-

чатку експерименту склало 5,2 раза, через 10 днів — лише 1,8 раза, а через 15 днів — 4,6 раза. Вміст ТК збільшився проти контролю в 5 разів через 5 днів експерименту та в 4,3 раза через 15 днів. Вміст ТБК-АП переважав значення контролю відповідно в 3,0, 1,4 та 2,5 раза на кожному з етапів експерименту. В самок вміст ДК збільшувався через 5 днів від початку експерименту в 2,1 раза, через 15 днів — в 3,7 раза, вміст ТК збільшувався відповідно в 2,2 та 3,7 раза. Накопичення ТБК-АП виникало вже через 5 днів і склало 39 %, через 10 днів — лише 5 %, а через 15 днів — 80 %.

За умов гіпотиреозу виразна різниця між самцями і самками реєструвалася лише за вмістом ТБК-АП в міокарді шлуночків. Зокрема, через 5 днів від початку розвитку гіпотиреозу цей показник в самців переважав такий в самок на 90 %, через 10 днів — на 16 %, а через 15 днів — на 22 %. Вміст ДК та ТК в міокарді самців також був більшим, проте така різниця реєструвалася лише через 5 днів від початку відтворення гіпотиреозу і становила відповідно 2,1 та 2,0 раза. В інші терміни спостереження ці показники в самців і самок статистично не відрізнялися за рахунок суттєвішого їх приросту в останніх.

Таблиця 1

**Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи міокарда шлуночків самців і самок при розвитку гіпотиреозу (M ± m, n = 24)**

Показник	Стать	Термін спостереження			
		Контроль	5 днів	10 днів	15 днів
ДК, (ум. од./кг)·10 <sup>3</sup>	♂	64,5 ± 4,3	339,5 ± 16,1*#	117,3 ± 12,6*	295,7 ± 14,2*
	♀	78,8 ± 6,0	162,3 ± 16,1*	103,0 ± 17,1	290,0 ± 12,4*
ТК, (ум. од./кг)·10 <sup>3</sup>	♂	67,5 ± 4,1	341,0 ± 15,8*#	118,0 ± 20,8*	291,5 ± 13,0*
	♀	76,2 ± 3,3	169,7 ± 15,3*	109,0 ± 17,3	284,3 ± 12,9*
ТБК-АП, (мкМ/кг)·10 <sup>2</sup>	♂	28,3 ± 0,7	85,3 ± 2,2*#	39,6 ± 0,6*#	71,0 ± 1,8*#
	♀	32,4 ± 0,4	45,0 ± 0,4*	34,0 ± 0,4*	58,3 ± 0,8*
СОД, (ум. од./кг)·10 <sup>-2</sup>	♂	62,8 ± 0,4	5,9 ± 0,2*#	4,1 ± 0,5*#	4,8 ± 0,5*#
	♀	65,0 ± 1,6	4,4 ± 0,6*	5,9 ± 0,7*	7,9 ± 0,2*
КАТ, мккат/кг	♂	1,69 ± 0,08	4,60 ± 0,19*#	4,29 ± 0,29*	5,75 ± 0,12*#
	♀	1,94 ± 0,12	5,05 ± 0,02*	4,81 ± 0,16*	5,35 ± 0,04*

Примітка.

\* достовірна (p < 0,05) відмінність відносно контролю,

# достовірна (p < 0,05) відмінність відносно самок.

Реакції ферментів системи АОЗ на нагромадження продуктів ПОЛ були неоднаковими. Активність СОД зменшувалася в тварин обох статей: у самців у 10,6, 15,3 та 13,1 раза проти контролю відповідно через 5, 10 та 15 діб від початку експерименту, а в самок — у 14,7, 11,0 та 8,2 раза відповідно. Зниження активності СОД на етапах експерименту показує виснаження захисних резервів антиоксидантів міокарда тварин обох статей. Активність КАТ на етапах експерименту при цьому збільшувалася, у самців відповідно в 2,7, 2,5 та 3,4 раза, а в самок — в 2,6, 2,5 та 2,8 раза проти контролю. Аналіз активності КАТ показав її підвищення, що дозволяє зробити висновок про недостатню ефективність СОД для нейтралізації накопичених продуктів ПОЛ.

Окислювальний стрес, який виникає в результаті дисбалансу між утворенням вільних радикалів і антиоксидантними захисними механізмами, причетний до патогенезу кількох аутоімунних розладів, включаючи захворювання щитоподібної залози [28]. Сьогодні найбільш активно обго-

ворюється участь йоду в окисно-відновних реакціях. В ряді досліджень повідомляється, що гіпотиреоз індукує окислювальний стрес [29–32]. На регуляцію активності антиоксидантних ферментів у ссавців можуть впливати фізіологічні стани — статеве дозрівання, швидке зростання, вагітність, менопауза, старіння, та жіноча стать [26, 27].

Узагальнюючи результати дослідження, слід вказати, що розвиток експериментального гіпотиреозу викликав нагромадження продуктів ПОЛ та активацію ферментів АОЗ в міокарді шлуночків. Накопичення продуктів ПОЛ в серці тварин при розвитку мерказолілового гіпотиреозу супроводжувалося активацією каталази та пригніченням супероксиддисмутази, що свідчить про напруження захисних механізмів і виснаження антиоксидантних резервів у міокарді щурів. Суттєвішими такі зміни були в самок, що, очевидно, може свідчити про значну залежність метаболічних процесів на тлі гіпотиреозу від виду статевих стероїдів, які домінували в крові тварин.

## ВИСНОВКИ

Розвиток гіпотиреозу викликає метаболічні порушення у міокарді шлуночків щурів, що проявляються напруженням захисних механізмів та виснаженням антиоксидантних резервів і характеризуються активацією пероксидного окиснення ліпідів на фоні недостатньої активності ферментної ланки системи антиоксидантного

захисту. Оскільки зміни активності супероксиддисмутази і каталази у міокарді щурів були інтенсивнішими у тварин жіночої статі, можна говорити про залежність метаболічних процесів на тлі гіпотиреозу від виду переважаючих статевих стероїдів тварин.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, et al. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl (dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology). IN-TEX, Nagasaki, 2014:175 p.
2. Thomas GA, Tronko MD, Tsyb AF, et al. *Clin Oncol* 2011; 23(4): 229-233. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.02.001>.
3. Tkachenko V, Maksymets Y, Vydoborets N, et al. *International journal of endocrinology* 2018;14(3): 272–277. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426>
4. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, et al. *Int J Cancer* 2017;15;141(8): 1585-1588. <https://doi.org/10.1002/ijc.30857>. PMID: 28662277.
5. Taylor P, Albrecht D, Scholz A, et al. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5): 301-316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.
6. WHO Secretariat; Andersson M, de Benoist B, Delange F, et al. *Public Health Nutr* 2007;10(12A): 1606-1611. <https://doi.org/10.1017/S13688980007361004>.
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet* 2020;396(10258): 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
8. Han X, Ding S, Lu J, et al. *EClinicalMedicine* 2022;44: 101299. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101299>.
9. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3): 968-974. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8302>.
10. World Health Organization. *Nutrition Unit* 1996. Available at: <https://who.int/handle/10665/63322>

11. UNICEF. United Nations Children's Fund. *New York*, 2019. Available at: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2017/12/Global-Databases-on-I...>
12. World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF), 1994. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/70715>
13. Udovicic M, Pena RH, Patham B, et al. *Methodist De-bakey Cardiovasc J* 2017;13(2): 55-59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>.
14. Morishima I, Okumura K, Morita Y, et al. *J Am Heart Assoc* 2018;7(14): e009158. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009158>.
15. Huang M, Yang S, Ge G, et al. *Endocr Pract* 2022;28(8): 822-831. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.05.008>.
16. Demchenko OM, Rodinsky OG, Kozlova YuV, et al. *Problems of Endocrine Pathology*, 79(1): 85-92. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.12>.
17. Shokri F, Zarei M, Komaki A, et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2023 Aug 26. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02680-6>.
18. Basysta K, Rodinskiy A, Guz L. *Problems of Endocrine Pathology* 2021;77(3), 99-104. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.3.14>.
19. Nechyporuk VM., Korda MM. *Medical and clinical chemistry* 2017; 19(4): 32-40. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i4.8433>
20. Kyriakulov HS, Yabluchanskyi NY, Shliakhover VE. *Morfometryia serdtsa v norme: monohrafyia*. Kyev: Vyshcha shkola, 1990: 152 p.
21. Gevkaliuk NO, Sydliaruk NI, Posolenyk LY, et al. *Wiad Lek* 2019;72(3): 405-408.
22. Dunn D, Turner C. *Nursing for Women's Health* 2016; 20(1): 93-98. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2015.12.002/>
23. Cho MK. *Clin Exp Reprod Med* 2015; 42(4): 131-135. <https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.131>.
24. Jølving LR, Larsen MD, Fedder J, et al. *Clin Epidemiol* 2019;11: 683-694. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S208574>.
25. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, et al. *J Pregnancy* 2015; 132718. <https://doi.org/10.1155/2015/132718>.
26. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
27. Panth P, Guerin G, DiMarco NM. *Biol Trace Elem Res* 2019;188(1): 208-220. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1606-5>.
28. Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, et al. *Clin Biochem* 2013;46(4-5): 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.11.021>.
29. Hussein Ael-A, Abbas AM, El Wakil GA, et al. *Can J Physiol Pharmacol* 2012;90(5): 617-25. <https://doi.org/10.1139/y2012-046>.
30. Ates I, Yilmaz FM, Altay M, et al. *Eur J Endocrinol* 2015;173(6): 791-799. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0617>.
31. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, et al. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6757154. <https://doi.org/10.1155/2016/6757154>.
32. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, et al. *Thyroid* 2016; 26(4): 504-511. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0592>.

**РОЗВИТОК ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ  
В МІОКАРДІ ШЛУНОЧКІВ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ  
В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ**

Гевкалюк Н. О., Михайлюк В. М.

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
м. Тернопіль, Україна  
gevkalyuk@tdmu.edu.ua*

Патологічні стани, викликані дефіцитом йоду, є найбільш поширені в світі синдромальні ураження неінфекційного характеру, які супроводжуються розвитком ряду патологічних процесів, зокрема серцево-судинної системи. **Мета дослідження** — оцінити стан пероксидного окиснення ліпідів та рівня антиоксидантного захисту в міокарді щурів різної статі в динаміці розвитку експериментальної гіпотиреоїдної кардіоміопатії.

**Матеріали та методи.** Дослідну групу склали 48 статевозрілих щурів, з них 24 самці та 24 самки, в яких гіпотиреоз відтворювали введенням мерказолілу (10 мг/кг). Через 5, 10 і 15 діб експерименту визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), показник моди інтервалу R-R (Mo), інтенсивність і тривалість брадикардії у відповідь на введення ацетилхоліну (50 мкг/кг), ступінь пошкодження міокарда шлуночків. Пероксидне окиснення ліпідів визначали за вмістом у міокарді шлуночків дієнових (ДК), трієнових кон'югатів (ТК) і продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), стан системи антиоксидантного захисту — за активність ферментів супероксиддисмутази (СОД), каталази.

**Результати.** В динаміці розвитку гіпертиреозу встановлено, що через 10 та 15 днів спостереження ЧСС зменшується відносно вихідного показника в самців на 48 та 56%, а в самок — на 52 та 63% відповідно. Приріст Mo через 10 і 15 днів склав 48 і 57% у самців, 49 і 60% у самок. Збільшувалась інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну: через 10 діб у самців і самок на 66 та 92%, через 15 діб — на 72% та в 3,3 раза. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів у самців до 15 доби експерименту збільшився в 3,4 раза, в самок — в 4,9 раза. Експериментальна гіпотиреоїдна кардіоміопатія супроводжується збільшенням значення ДК через 5 діб від початку згодовування мерказолілу, що в самців склало 5,2 раза, через 15 діб — 4,6 раза; у самок — 2,1 та 3,7 раза відповідно. Вміст ТК на 15 добу в самців збільшувався в 4,3 раза, у самок — в 3,7 раза. Вміст ТБК-АП переважав значення контролю самців відповідно в 3,0, 1,4 та 2,5 раза, самок — на 39%, 5%, 80% на кожному з етапів експерименту. Активність СОД на 15 добу зменшувалася в тварин обох статей: у самців у 13,1 раза, у самок — у 8,2 раза проти контролю. Активність каталази на етапах експерименту збільшувалася, у самців у 3,4 раза, в самок у 2,8 раза.

**Висновки.** Розвиток гіпотиреозу викликає суттєвіші порушення метаболізму в міокарді шлуночків самок, ніж у самців, і характеризується накопиченням продуктів ліпопероксидації на фоні недостатньої активності ферментів антиоксидантного захисту.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, кардіоміопатія, експеримент, щурі, ліпопероксидація, антиоксидантний захист.

**DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS  
IN THE VENTRICULAR MYOCARDIUM OF MALE AND FEMALE RATS  
DURING EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM**

**N. O. Gevkaliuk, V. M. Mykhailiuk**

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,  
Ternopil, Ukraine  
gevkalyuk@tdmu.edu.ua*

**Background.** Pathological conditions induced by iodine deficiency are the most widespread syndromic lesions of non-infectious nature in the world, accompanied by the development of various pathological processes, including cardiovascular system disorders. The purpose of this work was to evaluate the state of lipid peroxidation and antioxidant protection levels in the myocardium of male and female rats during the progression of experimental hypothyroid cardiomyopathy.

**Materials and methods.** The experimental group consisted of 48 sexually mature rats, 24 males and 24 females. Hypothyroidism was induced in these rats by administering mercazolilum (10 mg/kg). After 5, 10, and 15 days of the experiment, heart rate (HR), Mo index, intensity and duration of bradycardia in response to acetylcholine (50 mcg/kg) administration, and the extent of ventricular myocardium damage were assessed. Lipid peroxidation was determined by the content of diene (DC), triene conjugates (TC), and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in the ventricular myocardium. The state of the antioxidant protection system was assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase.

**Results.** During the progression of hypothyroidism, it was found that after 10 and 15 days of observation, HR decreased by 48 % and 56 % compared to the baseline in males, and by 52 % and 63 % in females, respectively. The increase in the Mo index after 10 and 15 days was 48 % and 57 % in males, and 49 % and 60 % in females. The intensity of bradycardia increased with acetylcholine administration: after 10 days, it increased by 66 % and 92 % in males and females, respectively, and after 15 days, it increased by 72 % and 3.3 times, respectively. Experimental hypothyroid cardiomyopathy was accompanied by an increase in the DC value in 5 days from the start of methimazole feeding, which was 5.2 times in males and 4.6 times in females after 15 days. The content of TC increased by 4.3 times in males and 3.7 times in females on the 15th day. The content of TBARS exceeded the control values in males by 3.0, 1.4, and 2.5 times, and in females by 39 %, 5 %, and 80 % at each stage of the experiment. SOD activity decreased by 13.1 times in both male and female animals on the 15th day. Catalase activity increased during the experimental stages, by 3.4 times in males and 2.8 times in females.

**Conclusions.** The development of hypothyroidism leads to more significant metabolic disturbances in the ventricular myocardium of females compared to males, characterized by the accumulation of lipoperoxidation products alongside insufficient activity of antioxidant protection enzymes.

**Key words:** hypothyroidism, cardiomyopathy, experiment, rats, lipoperoxidation, antioxidant protection.