

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

***ЗАЛЬЦМАН  
НАТАЛІЯ КОСТЯНТИНІВНА***

УДК 616.441-008.64-053.31:616-005.1-083]-06:546.4/.5

**НЕОНАТАЛЬНИЙ ГІПОТИРЕОЗ І ПОРУШЕННЯ  
ГЕМОСТАЗУ: ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ  
ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

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

**Тернопіль - 2002**

Дисертацією є рукопис

Дисертація виконана у Науково-дослідному інституті медико-екологічних проблем МОЗ України та в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

**Науковий керівник:**

Доктор медичних наук, професор **Кухарчук Олександр Леонідович**, Буковинська державна медична академія, професор кафедри нормальної фізіології

**Офіційні опоненти:**

Доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології

Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, м. Київ, кафедра патологічної фізіології

Захист дисертації відбудеться 24 червня 2002 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

**Автореферат розісланий 22 травня 2002 р.**

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**доктор медичних наук, професор**

**Я.Я.Боднар**

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Щитовидна залоза, як й інші ендокринні залози, разом із нервовою та імунною системами бере участь у координації і регуляції діяльності всіх органів та систем організму, що дозволяє останньому адекватно реагувати на постійні зміни умов зовнішнього і внутрішнього середовищ (Файфура В.В., 1986; Кандрор В.И., 2001). Тиреоїдні гормони мають настільки велике значення в регуляції нормальної життєдіяльності, що останніми роками цей розділ ендокринології виділено в окрему дисципліну - тиреоїдологію, яка вивчає функцію щитовидної залози в нормі і при патології. За розповсюдженістю захворювання щитовидної залози займають перше місце серед усіх інших ендокринних хвороб. Важливість дослідження механізмів тиреозалежної патології суттєво зросла в зв'язку з аварією на ЧАЕС, поширенням територій України, забруднених важкими металами та збільшенням кількості осіб із гіперплазією щитовидної залози внаслідок ендемічної йодної недостатності (Гридько О.М., 1997; Кандрор В.И., 1999, 2001; Сычик С.И. и др., 1999).

У педіатричній ендокринології неонатальний гіпотиреоз є одним з найбільш розповсюджених захворювань, яке нерідко супроводжується зворотним ураженням головного мозку і затримкою розумового розвитку, особливо в індустріально розвинутих країнах. У регіонах з йодним дефіцитом у 10% новонароджених розвивається тяжкий неонатальний гіпотиреоз, який за умов пролонгації може призвести до розгорнутої клініки микседематозного ендемічного кретинізму (Деланж Ф., 2000).

За останні роки зростає екологічне навантаження на організм людини, що зумовлено забрудненням оточуючого середовища ксенобіотиками, зокрема важкими металами (Волосовец О.П., 1996; Длин В.В. и др., 1998; Білецька Е.М., 1999; Трахтенберг И.М. и др., 1998, 1999). Відомо, що за умов екологічного неблагополуччя розвивається синдром енергопластичного дефіциту, який характеризується пригніченням процесів фізіологічної репаративної регенерації тканин і призводить до ушкодження багатьох органів і систем організму (Непомнящих Л.М., Непомнящих Г.И., 1996; Кухарчук О.Л. та ін., 1998; Moisoï N. et al., 1999; Vance M.M. et al., 2000;). З іншого боку, відомо, що тиреоїдні гормони регулюють енергопластичні процеси, впливають на інтенсивність пероксидного окислення ліпідів, агрегатний стан крові, синтез білка та функціональний стан життєво важливих органів (Луніна Н.В., Гончар О.О., 1995; Ром-Бугославская Е.С. и др., 1998; Кравец Е.Б. и др., 1999; Гоженко А.И. и др., 2000), які за дії екологічно шкідливих чинників суттєво порушуються, особливо у дітей (Волосовець О.Я., 1996; Боднар О.К., 1998; Степанова Е.И., 1998).

Доведено, що пре- та післянатальне ендокринне забезпечення плода та новонародженої дитини здійснюється гормонами матері - відповідно трансплацентарним і лактогенним шляхами (Павлюк В.П., 1993; Држвецкая И.А., 1994; Набухотный Т.К., Павлюк В.П., 1995). Водночас

показано, що у вагітних жінок, які мешкають у районах екологічного забруднення та в регіонах зобної ендемії, протягом II і на початку III триместрів вагітності розвиваються гіпотиреоїдні стани, що суттєво впливає на розвиток плода і новонародженої дитини (Иваницкая Н.Ф., 1994; Искрицкий А.М. и др, 1997; Колесник Е.Н. и др., 2001).

Однак, проблема екозалежності неонатального гіпотиреозу вивчена недостатньо, особливо такі її аспекти, як зміни в системах коагуляційного, тромбоцитарно-судинного гемостазу, протизгортаючої і фібринолітичної систем, а також тканинного фібринолізу та ліпопероксидації у новонароджених дітей з дефіцитом тиреоїдних гормонів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є частиною планової НДР Науково-дослідного інституту медико-екологічних проблем МОЗ України “Встановити вікові особливості водно-сольового обміну та морфо-функціонального стану нирок за умов дії хімічних антропогенних факторів з метою їх впровадження в практику гігієнічного регламентування” (номер держреєстрації 0196U021063) та фундаментальної НДР Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії (Чернівці) “Вивчити вікові особливості взаємозв'язку центральних і периферійних механізмів регуляції імунологічної реактивності та гемокоагуляційного потенціалу в нормі і при ендо- та екзогенних інтоксикаціях” (номер держреєстрації 0199U004598), в яких дисертант безпосередньо розробила та патогенетично обґрунтувала спосіб корекції порушень регуляції агрегатного стану крові за пре- та післянатальних мікроелементозів на підставі вивчення впливу ліотироніну на функціональну активність тромбоцитів, ейкозаноїдну регуляцію первинного гемостазу, інтенсивність згортання крові, фібринолізу і ліпопероксидації та активність ферментів протирадикального захисту.

**Мета роботи.** Розробити спосіб патогенетичної корекції порушень у системі регуляції агрегатного стану крові, що індуковані малими дозами хлористих сполук важких металів (кадмію, свинцю і талію) на підставі вивчення ролі важких металів у розвитку порушень гемостазу за неонатального гіпотиреозу.

Для досягнення мети роботи потрібно було вирішити такі **задачі**:

1. Визначити зв'язок між змінами тиреоїдного статусу в новонароджених дітей та вмістом тиреоїдних гормонів у молозиві і молоці їх матерів.

2. З'ясувати в експерименті вплив інтоксикації організму матері під час вагітності та (або) лактації малими дозами хлористих сполук кадмію, талію і свинцю на тиреоїдний статус, тромбоцитарно-судинний і коагуляційний гемостаз у їх нащадків.

3. Встановити зміни вмісту в плазмі крові тромбоксану  $B_2$  і 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$  у нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю.

4. Визначити зміни протизгортаючого і фібринолітичного потенціалів крові у нащадків

самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю.

5.З'ясувати зміни тканинного фібринолізу і ліпопероксидації у серці, печінці і нирках у нащадків самок щурів, які зазнавали хронічного впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю під час вагітності та (або) лактації.

6.Встановити зміни інтенсивності поглинання тканинами аорти, серця, печінки і нирок  $^{125}\text{I}$ -трийодтироніну і  $^3\text{H}$ -тимідину у нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю.

7.Патогенетично обґрунтувати і розробити спосіб корекції неонатального гіпотиреозу і порушень регуляції агрегатного стану крові у нащадків самок щурів, які зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю під час вагітності та (або) лактації.

*Об'єкт дослідження:* гіпотиреоз.

*Предмет дослідження:* вплив інтоксикації важкими металами вагітних та (або) лактуючих самок на тиреоїдні гормони, коагуляційний та протизгортаючий потенціали крові, фібриноліз, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, ейкозаноїдну регуляцію первинного гемостазу в їх нащадків.

*Методи дослідження.* Для визначення тиреоїдного статусу методом радіоімунного аналізу досліджували вміст у плазмі крові тироксину ( $\text{T}_4$ ), трийодтироніну ( $\text{T}_3$ ), тиреотропного гормону (ТТГ), тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ) та вільного трийодтироніну. Для вивчення стану пероксидного окиснення ліпідів і ферментативного антиоксидантного захисту визначали вміст у тканинах серця, печінки і нирок дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і каталази. Ейкозаноїдну регуляцію тромбоцитарно-судинного гемостазу вивчали шляхом радіоімунологічного визначення вмісту в плазмі крові 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$  і тромбоксану В $_2$ . Для аналізу змін гемокоагуляції досліджували стан тромбоцитарно-судинного гемостазу (відсоток адгезивних тромбоцитів та індекс їх спонтанної агрегації), загального коагуляційного потенціалу крові (час рекальцифікації, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), визначали фібринолітичну активність плазми, Хагеман-залежний фібриноліз, потенційну активність плазміногену, антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, фібринстабілізуючого фактора та концентрацію в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру. Стан тканинного фібринолізу досліджували за лізисом азофібрину. Для аналізу накопичення в тканинах аорти, серця, печінки і нирок тиреоїдних гормонів використовували  $^{125}\text{I}$ -трийодтиронін з монойодтирозином. Синтетичні процеси в тканинах аорти, серця, печінки і нирок аналізували за накопиченням у них  $^3\text{H}$ -тимідину. Для корекції виявлених порушень тиреоїдного статусу і гемостазу використовували трийодтиронін.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Підтверджено високу частоту неонатального гіпотиреозу та його залежність від терміну гестації. Дістала подальшого розвитку концепція лактогенного ендокринного забезпечення новонароджених гормонами матері. Встановлена невідома раніше закономірність активації тромбоцитарної ланки первинного гемостазу у нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, та вперше з'ясовано, що зміни коагуляційного гемостазу при хронічній інтоксикації важкими металами вагітних і лактуючих самок у їх нащадків пов'язані з розвитком неонатального гіпотиреозу. Вперше встановлено, що у нащадків самок щурів, які зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю під час вагітності та (або) лактації, закономірно знижується активність протизгортаючої і ферментативної фібринолітичної систем. Вперше виявлений зв'язок активації процесів пероксидного окиснення ліпідів з підвищенням функціональної активності тромбоцитів у нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, та показано закономірне пригнічення тканинного фібринолізу в серці, печінці і кірковій речовині нирок за умов неонатального гіпотиреозу. Вперше розроблений та патогенетично обґрунтований спосіб корекції неонатального гіпотиреозу і порушень у системі регуляції агрегатного стану крові у нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації зазнавали хронічної інтоксикації хлористими сполуками кадмію, талію і свинцю.

**Практичне значення одержаних результатів.** За результатами проведеного дослідження встановлені загальні закономірності токсичного впливу хлористих сполук важких металів на систему регуляції агрегатного стану крові у нащадків самок щурів з комплексним металотоксикозом, що відкриває можливості клінічної апробації в екологічно забруднених регіонах України нових методів профілактики порушень реологічних властивостей крові, які розвиваються внаслідок гіпотиреоїдних станів. Експериментальне обґрунтування ефективності застосування трийодтироніну відкриває перспективи для клінічної апробації нових методів лікування неонатального гіпотиреозу і порушень гемостазу у новонароджених дітей, які розвинулися внаслідок хронічних інтоксикацій їх матерів малими дозами важких металів. Результати роботи впроваджені (акти впровадження) в НДІ МЕП (Чернівці), на кафедрах патологічної фізіології, нормальної фізіології, педіатрії та медичної генетики і в Центральній науково-дослідній лабораторії Буковинської державної медичної академії (Чернівці).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, виконані клінічні і патофізіологічні дослідження. Пошукувач самостійно провела набір і обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дисертації, зробила висновки і запропонувала практичні рекомендації. У наукових працях (11), опублікованих зі співавторами, самостійно

зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, проведено статистичну обробку даних, зроблено узагальнення та сформульовані висновки. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, використано експериментальний і клінічний матеріал автора.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертації були оприлюднені на V Міжнародній науковій конференції “Здоров’є семьи - XXI век” (Пермь, Мармарис, 2001), на науковій конференції “Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці” (Львів, 2001), на підсумкових наукових конференціях співробітників НДІ медико-екологічних проблем (Чернівці, 1998-2000).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них - 4 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 182 сторінках і складається з вступу, семи розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел літератури, додатків. Основний зміст дисертації викладено на 131 сторінці машинописного тексту, робота ілюстрована 47 таблицями, 23 рисунками. Список літератури включає 299 джерел, з них 66 наукових праць іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У клінічній частині роботи обстежено 15 здорових доношених новонароджених і 22 недоношених дитини різного гестаційного віку та їх матері. Функціональна активність гіпофізарно-тиреоїдної системи, а також гормональний склад жіночого молозива і молока визначалися шляхом радіоімунологічного аналізу вмісту гормонів за допомогою комерційних реактивів: тиреотропний гормон (ТТГ) - “RIA-mat-TSH” фірми “Mallincrodt” (Німеччина), тироксинзв’язуючий глобулін (ТЗГ), трийодтиронін (Т<sub>3</sub>) та тироксин (Т<sub>4</sub>) - “РІО-ТСГ-ПГ”, “РІО-Т<sub>3</sub>-ПГ” та “РІО-Т<sub>4</sub>-ПГ” (Білорусь), вільний Т<sub>3</sub> - “Free T<sub>3</sub>” фірми Amersham (Велика Британія). Вміст у крові 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> і тромбоксану В<sub>2</sub> визначали наборами реактивів фірми “Amersham” (Велика Британія). Екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках С<sub>8</sub> “Amprer™” (Велика Британія).

В експериментах на 385 самках білих щурів і щуренятах обох статей використовували порогові дози талію, кадмію і свинцю хлоридів - відповідно 0,5, 0,05 та 0,5 мг/кг маси тіла (Бойчук Т.М., 1999; Чала К.М., 1997). У зазначених дозах хлористі сполуки важких металів вводили щоденно внутрішньошлунково 3 групам самок щурів: під час вагітності (з сьомої доби), під час лактації, під час вагітності і лактації. Трийодтиронін (Liothyronin, “Берлин-Хема”) вводили внутрішньошлунково: одноразово - на 30-ту добу життя в дозі 100 мкг/кг маси тіла та тривало - з

п'ятої по тридцять добу життя щуренят у дозі 10 мкг/кг, щоденно (Перепелюк М.Д., 1992).

Активність супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1] визначали за методом С.Чеварі та співавт. (1985), рівень дієнових кон'югатів (ДК) - за методом В.Б.Гаврилова, М.І.Мішкорудної (1983), малонового діальдегіду (МДА) - за методикою І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі (1977), активність каталази (КТ) [КФ 1.11.1.6] - за М.А.Королюком та співавт. (1988). Активність глутатіонпероксидази (ГПО) [КФ 1.11.1.9] досліджували за методикою І.Ф.Мешишена (1987). Визначення тканинного фібринолізу в печінці, серці і нирках проводили за лізисом азофібрину (Кухарчук О.Л., 1996).

При вивченні регуляції агрегатного стану крові як стабілізатор використовували 3,8% розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації (Мищенко В.П. и соавт., 1980; Tascolla A. et al., 1980). Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час), сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність плазми, Хагеман-залежний фібриноліз, активність фібринстабілізуючого фактора, потенційну активність плазміногену, антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III і концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові визначали за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна).

Для аналізу накопичення в тканинах аорти, серця, печінки і нирок тиреоїдних гормонів використовували  $^{125}\text{I}$ -трийодтиронін (500 mCi, "Abbott", США) з одночасним внутрішньоочеревинним введенням 0,5 мл 1mM розчину монойодтирозину для попередження дейодування міченого трийодтироніну. Синтетичні процеси в тканинах аорти, серця, печінки і нирок аналізували за накопиченням у них  $^3\text{H}$ -тимідину (500 mCi, "Abbott", США). Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Ст'юдента за програмою "Biostat" (Гланц С., 1999) на РС IBM 586.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей основної групи встановлена гіпофункція щитовидної залози: рівень  $T_3$  у плазмі крові недоношених I-II ступеня був зниженим відносно контролю на 30-35% ( $p < 0,01-0,001$ ), недоношених III-IV ступеня - на 52-60% ( $p < 0,001$ ). Дефіцит тироксину в недоношених I-II ступеня досягав 11% ( $p < 0,01$ ), III-IV ступеня - 45-48% ( $p < 0,001$ ). У глибоконедоношених дітей плазмова концентрація вільного  $T_3$  була майже на 30% нижче, ніж у немовлят контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

Клінічно декомпенсація тиреоїдної регуляції метаболізму характеризувалася дифузною гіпотонією м'язів, зниженням рухової активності (аж до адинамії), гіпореклексією, сухістю шкіри, набряками повік, гіпотермією, тривалою жовтяницею. Отже, функціональна недостатність



гіпофізарно-тиреоїдної системи є патогномонічною для передчасно народжених немовлят. Причому, чим менше гестаційний вік, тим у більшій мірі виражений тиреоїдний дефіцит.

Отримані результати свідчать, що в складі молозива та нативного грудного молока новонароджена дитина отримує суттєву дотацію тиреоїдних гормонів, оскільки вміст тироксину в молоці приблизно в 1,5-2 рази ( $p < 0,001$ ), а трийодтироніну - в 5-7 разів вищий ( $p < 0,001$ ), ніж у плазмі крові немовлят. Варто зазначити, що у дітей раннього віку (1,5-5 місяців), показники тиреоїдного статусу були кращими в разі споживання материнського молока: рівень  $T_3$  у плазмі крові у них становив  $1,94 \pm 0,21$  проти  $1,34 \pm 0,18$  нмоль/л у немовлят, які вигодовувалися штучно ( $p < 0,05$ ), тироксину -  $195,50 \pm 10,30$  та  $151,40 \pm 8,90$  нмоль/л, відповідно ( $p < 0,01$ ).

Вивчення впливу шкідливих екологічних чинників на вміст тиреоїдних гормонів у плазмі крові матері і новонароджених проведено в експериментальній частині роботи. У самок щурів, які під час вагітності отримували важкі метали, рівень  $T_3$  у плазмі крові знижувався на 30,3% ( $3,83 \pm 0,18$  нмоль/л у контролі та  $2,67 \pm 0,23$  нмоль/л у досліді,  $p < 0,01$ ;  $n=16$ ). Вміст у крові тироксину зменшувався на 36,2% ( $169,40 \pm 16,34$  та  $108,10 \pm 9,92$  нмоль/л, відповідно,  $p < 0,01$ ;  $n=16$ ). У разі навантаження самок важкими металами під час вагітності і лактації плазмовий рівень тиреоїдних гормонів досягав мінімальних величин (трийодтиронін -  $1,86 \pm 0,10$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ; тироксин -  $104,30 \pm 6,56$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ;  $n=16$ ). Навіть у самок, які отримували важкі метали тільки під час лактації, виявлялося зниження концентрацій в плазмі крові  $T_3$  і  $T_4$  (відповідно  $3,13 \pm 0,13$  та  $141,60 \pm 12,31$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ;  $n=16$ ). У нащадків самок, які отримували важкі метали під час вагітності, концентрація в плазмі крові  $T_3$  була на 22,8% нижчою за контрольний рівень, а плазмовий вміст  $T_4$  - на 29,8% меншим, ніж у щуренят контрольної групи (табл. 1). Найвищий ступінь гіпотиреозу спостерігався у щуренят, що народилися у самок, яким важкі метали вводилися в періоди вагітності і лактації: концентрація  $T_3$  у плазмі крові була меншою за контроль в 1,9 разу,  $T_4$  - в 1,3 разу. Вміст  $T_3$  у плазмі крові у нащадків самок, які отримували важкі метали тільки в період лактації, також знижувався (на 31,6% відносно контролю), але плазмовий рівень тироксину зростав на 80,6% і був максимальним. Тиреоїдний індекс ( $T_4/T_3$ ) достовірно зростав у тварин двох останніх груп.

Після введення  $^{125}I-T_3$  накопичення радіоактивності в тканинах внутрішніх органів у нащадків самок щурів, які отримували важкі метали під час вагітності, не відрізнялося від контрольного рівня. У щуренят, які народилися у самок, що отримували важкі метали в періоди вагітності і лактації, радіоактивність тканин внутрішніх органів була меншою за контрольні дані: в аорті - на 40,5% ( $p < 0,01$ ), у серці - в 1,7 разу ( $p < 0,01$ ), у печінці - на 43,4% ( $p < 0,01$ ), у кірковій речовині нирок - в 1,9 разу ( $p < 0,001$ ). У нащадків самок, які отримували важкі метали тільки в період лактації, накопичення радіоактивності також було нижчим, ніж у контролі: в аорті - в 1,7 разу ( $p < 0,001$ ), у серці - на 39,2% ( $p < 0,01$ ), у печінці - в 1,7 разу ( $p < 0,01$ ), у кортикальній тканині

нирок - на 47,3% ( $p < 0,001$ ). Призначення ліотироніну нормалізувало накопичення міченого трийодтироніну в зазначених тканинах.

Таблиця 1

**Характеристика тиреоїдного статусу у нащадків самок щурів, які отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю під час вагітності та (або) лактації ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Групи щуренят	Трийодтиронін, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	Тиреоїдний індекс
Контроль, n=11	2,15±0,17	21,46±1,34	9,98±0,79
Нащадки самок, які отримували важкі метали під час вагітності, n=9 <i>1 група</i>	1,66±0,15 $p < 0,05$	15,06±1,76 $p < 0,01$	9,07±0,98
Нащадки самок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, n=9 <i>2 група</i>	1,15±0,10 $p < 0,001$ $p_1 < 0,02$	16,24±1,22 $p < 0,01$	14,12±0,63 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Нащадки самок, які отримували важкі метали під час лактації, n=10 <i>3 група</i>	1,47±0,13 $p < 0,01$	38,75±2,49 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	26,36±1,46 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

*Примітки:* p - ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з контролем;  $p_1$ ,  $p_2$  - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин відповідної групи; n - число спостережень.

При хронічній затравці вагітних та (або) лактуючих самок хлористими сполуками важких металів у їх нащадків спостерігалось зменшення включення  $^3\text{H}$ -тимідину в тканини аорти, печінки і нирок ( $p < 0,05-0,001$ ). Після тривалого введення щуренятм екзогенного  $\text{T}_3$  включення  $^3\text{H}$ -тимідину в тканини внутрішніх органів від контрольного рівня не відрізнялося.

У нащадків самок, які перебували в стані комплексного металотоксикозу під час вагітності і лактації, інтенсивність сумарного фібринолізу в тканині серця була в 1,6 разу нижчою за контроль, НФА зменшувалася на 19,2%, а ензиматичний лізис фібрину знижувався в 1,7 разу. СФА у

нащадків самок, які отримували важкі метали лише під час лактації, знижувалася на 25,1%, що супроводжувалося пригніченням як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. При тривалому введенні Т<sub>3</sub> щуренят, що народилися у самок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, на тридцять добу життя СФА в тканині серця нормалізувалася, що було зумовлено дворазовим підвищенням ензиматичного лізису фібрину. У нащадків самок, яким важкі метали вводили тільки в період лактації, збільшення СФА в міокарді під впливом тривалого введення Т<sub>3</sub> складало 50,0%, неферментативний фібриноліз достовірно не змінювався, а ФФА зростала на 61,7% (табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив тривалого (з 5-ої по 30-ту добу життя) введення Т<sub>3</sub> на інтенсивність фібринолізу (мкг азофібрину/г тканини за год) в органах щуренят, матері яких під час вагітності та (або) лактації зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю ( $x \pm Sx$ )**

<b>Показники, що вивчалися</b>	<b>Контроль, n=12</b>	<b>Нащадки самок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, n=12, 1 група</b>	<b>Нащадки самок, які отримували важкі метали під час лактації, n=12, 2 група</b>	<b>Введення Т<sub>3</sub> нащадкам самок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, n=12, 3 група</b>	<b>Введення Т<sub>3</sub> нащадкам самок, які отримували важкі метали під час лактації, n=12, 4 група</b>
Сердце:					
- сумарний фіб-риноліз	148,30±6,7 8	94,30±5,95 p<0,001	111,11±4,43 p<0,001	166,27±12,54 p <sub>1-3</sub> <0,001	166,68±15,03 p <sub>2-4</sub> <0,01
- неферментативний фібри-ноліз	31,80±1,80	25,70±1,67 p<0,05	24,56±1,23 p<0,01	29,42±1,90	27,13±2,17
- ферментативний фібриноліз	116,50±5,1 2	67,60±4,65 p<0,001	86,33±4,01 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,01	136,85±10,36 p <sub>1-3</sub> <0,001	139,55±12,47 p <sub>2-4</sub> <0,001

Печінка:					
- сумарний фіб-риноліз	55,70±2,34	37,80±2,79 p<0,001	44,11±3,31 p<0,01 p <sub>1-2</sub> <0,01	59,09±4,88 p <sub>1-3</sub> <0,01	69,66±6,27 p <sub>2-4</sub> <0,01
- нефермента-т ивний фібри-ноліз	8,40±0,65	11,70±0,84 p<0,01	14,78±0,94 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05	9,80±0,81	11,52±1,21 p<0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05
- ферментатив- ний фібриноліз	47,00±1,81	26,10±1,02 p<0,001	29,33±1,53 p<0,001	49,29±4,32 p <sub>1-3</sub> <0,001	58,14±5,46 p <sub>2-4</sub> <0,001
Нирки:					
- сумарний фіб-риноліз	164,90±9,0 5	88,10±4,26 p<0,001	110,30±8,90 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05	147,91±13,55 p <sub>1-3</sub> <0,001	159,16±14,32 p <sub>2-4</sub> <0,01
- нефермента-т ивний фібри-ноліз	16,50±0,96	19,50±1,03 p<0,05	19,60±0,91 p<0,05	13,72±1,26 p <sub>1-3</sub> <0,01	15,64±1,48 p <sub>2-4</sub> <0,05
- ферментатив- ний фібриноліз	148,40±8,1 1	68,60±3,28 p<0,001	90,70±7,02 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,02	134,19±15,08 p <sub>1-3</sub> <0,001	143,52±16,77 p <sub>2-4</sub> <0,01

*Примітки:* p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-4</sub> - ступінь достовірності різниць показників у відповідних групах тварин; n - число спостережень.

У печінці тридцятиденних щуренят, матері яких під час вагітності і лактації зазнавали комплексного впливу важких металів, неферментативний фібриноліз збільшувався на 39,3% на тлі зменшення інтенсивності ензиматичного лізису фібрину майже в 2 рази, що в сукупності призводило до зниження СФА в 1,5 разу. У щуренят, матерям яких хлористі сполуки важких металів вводилися лише під час лактації, СФА тканини печінки була нижчою за контроль на 20,8%, що було результатом підвищення неферментативного фібринолізу на 76,0% при зменшенні ФФА в 1,6 разу. Введення Т<sub>3</sub> нащадкам самок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, призводило до нормалізації тканинного фібринолізу: СФА підвищувалася на 56,3%, а

ФФА зростала в 1,9 разу. У щуренят, матерям яких важкі метали вводили під час лактації, сумарний фібриноліз у печінці під впливом  $T_3$  збільшувався на 57,9%, НФА знижувалася на 22,1%, а ферментативний лізис фібрину зростав у 2,0 рази.

У нащадків самок, які отримували важкі метали в періоди вагітності і лактації, загальна інтенсивність тканинного фібринолізу в кірковій речовині нирок була в 1,9 разу меншою за контроль внаслідок пригнічення ензиматичного лізису фібрину. У щуренят, матері яких зазнавали комплексного впливу хлористих сполук кадмію, талію і свинцю під час лактації, СФА в кірковій речовині нирок на тридцять добу життя була нижчою за контрольні дані на 33,1% при збільшенні неензиматичного лізису фібрину на 18,8% і зменшенні ферментативного фібринолізу в 1,6 разу. За тривалого введення  $T_3$  нащадкам самок, які в періоди вагітності і лактації отримували хлористі сполуки кадмію, талію і свинцю, СФА в кортикальній тканині нирок зростала в 1,7 разу внаслідок дворазового збільшення інтенсивності ензиматичного лізису фібрину при зменшенні НФА на 29,6%. У щуренят, що народилися у матерів, яким важкі метали вводилися тільки під час лактації, сумарний фібриноліз у кірковій речовині нирок під впливом  $T_3$  підвищувався на 44,3%, НФА зменшувалася на 20,2%, а ензиматичний розпад фібрину зростав в 1,6 разу.

У нащадків самок щурів, які отримували важкі метали під час вагітності, вміст ДК в міокарді зростав на 19,3% ( $0,322 \pm 0,022$  нмоль/г білка в контролі та  $0,384 \pm 0,014$  нмоль/г білка в досліді;  $p < 0,05$ ;  $n = 22$ ), однак рівень МДА в тканині серця не змінювався ( $0,305 \pm 0,022$  та  $0,314 \pm 0,017$  нмоль/г білка, відповідно;  $p > 0,05$ ;  $n = 22$ ). У щуренят, матері яких зазнавали впливу важких металів під час вагітності і лактації, спостерігалось підвищення кількості продуктів пероксидного окиснення ліпідів у міокарді: ДК - на 23,0% ( $0,396 \pm 0,018$  нмоль/г білка;  $p < 0,05$ ;  $n = 22$ ), МДА - на 20,0% ( $0,366 \pm 0,021$  нмоль/г білка;  $p < 0,05$ ;  $n = 22$ ). У разі навантаження важкими металами лактуючих самок, вміст ДК у серцевому м'язі їх нащадків зростав на 21,7% ( $0,392 \pm 0,021$  нмоль/г білка;  $p < 0,05$ ;  $n = 22$ ) без достовірних змін кількості МДА ( $0,359 \pm 0,025$  нмоль/г білка;  $p > 0,05$ ;  $n = 22$ ). Після одноразового введення  $T_3$  нащадкам самок, які зазнавали впливу важких металів під час вагітності, вміст у серці ДК ( $0,261 \pm 0,025$  нмоль/г білка;  $n = 7$ ) і МДА ( $0,271 \pm 0,023$  нмоль/г білка;  $n = 7$ ) відповідав контрольним величинам, так само, як й у щуренят, матері яких отримували хлористі сполуки кадмію, талію і свинцю під час вагітності та (або) лактації.

Активність ферментів протирадикального захисту суттєвих змін не зазнавала, за виключенням активності ГПО, яка була меншою за контроль у нащадків самок, що отримували важкі метали під час лактації або вагітності і лактації, - на 9,4 і 10,8%, відповідно ( $p < 0,05$ ). Одноразове введення  $T_3$  нормалізувало активність ГПО та дещо підвищувало активність КТ і СОД у щуренят, матері яких зазнавали впливу важких металів під час лактації. За тривалого введення  $T_3$  нащадкам самок з комплексним металотоксикозом у серцевому м'язі відбувалася нормалізація інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, активності СОД ( $0,673 \pm 0,027$  од/г білка за хв в

контролі та  $0,715 \pm 0,036$  од/г білка за хв в досліді;  $p > 0,05$ ;  $n=21$ ) і КТ ( $39,00 \pm 0,64$  та  $38,42 \pm 1,28$  мкмоль  $H_2O_2$ /г білка, відповідно;  $p > 0,05$ ;  $n=21$ ) при недостовірному збільшенні активності ГПО ( $1,011 \pm 0,030$  та  $1,040 \pm 0,033$  мкмоль GSH/г білка; відповідно;  $p > 0,05$ ;  $n=21$ ), що свідчить про відновлення антиоксидантного потенціалу в міокарді.

У тканині печінки вміст ДК і МДА значно зростав ( $p < 0,001$ ) у нащадків самок щурів, які отримували важкі метали під час вагітності та (або) лактації, і залишався вищим ( $p < 0,001$ ) за контрольні дані після одноразового введення  $T_3$ . Активність СОД суттєвих змін не зазнавала, тоді як активності КТ і ГПО достовірно зменшувалися ( $p < 0,01$ ). Одноразове введення  $T_3$  не усувало цих змін, за виключенням активності КТ, яка досягала контрольного рівня у щуренят, матері яких отримували важкі метали тільки під час лактації ( $32,19 \pm 0,75$  та  $32,00 \pm 1,12$  мкмоль  $H_2O_2$ /г білка, відповідно;  $p > 0,05$ ;  $n=20$ ). Зменшення вмісту в печінці продуктів ліпопероксидації та відновлення нормальної активності СОД і КТ відбувалося після тривалого введення щуренят  $T_3$ , але активність ГПО залишалася меншою за таку в щуренят контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

У кортикальній тканині нирок щуренят усіх трьох груп відбувалася максимальна активація процесів ліпопероксидації, про що свідчило накопичення в кірковій речовині ДК і МДА, вміст яких значно перевищував ( $p < 0,001$ ) контрольні показники. Водночас спостерігалася суттєве зниження ( $p < 0,001$ ) активності ферментів протирадикального захисту, що зберігалася і після одноразового введення щуренят  $T_3$ . Прооксидантний потенціал у нирках щуренят був настільки високим, що навіть тривале введення  $T_3$  не призводило до нормалізації вмісту в кортикальній тканині ДК ( $0,082 \pm 0,006$  нмоль/г білка в контролі та  $0,119 \pm 0,007$  нмоль/г білка в досліді;  $p < 0,001$ ;  $n=21$ ) і МДА ( $0,103 \pm 0,008$  та  $0,138 \pm 0,010$  нмоль/г білка, відповідно;  $p < 0,02$ ;  $n=21$ ). При цьому активності СОД і ГПО відповідали контролю, тоді як активність КТ залишалася меншою за контрольні величини на 10,5-11,5% ( $p < 0,05$ ).

Загальний потенціал гемокоагуляції у нащадків самок, які отримували важкі метали під час вагітності та (або) лактації, характеризувався скороченням часу рекальцифікації плазми крові, активованого парціального тромбoplastинного часу, протромбінового і тромбінового часу. Тривале введення щуренят  $T_3$  нормалізувало всі хронометричні характеристики тромбіно- і фібриногенезу (табл. 3). Протизгортаючий потенціал крові у щуренят, матері яких отримували важкі метали під час вагітності та (або) лактації, значно зменшувався. Спостерігалася зниження СФА плазми крові, причому, виключно за рахунок ФФА, оскільки інтенсивність неензиматичного лізису фібрину зростала.

Таблиця 3

**Вплив тривалого (з 5-ої по 30-ту добу життя) введення  $T_3$  на систему регуляції агрегатного стану крові у щуренят, матері яких під час вагітності та (або) лактації зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю ( $x \pm Sx$ )**

<b>Показники, що вивчалися</b>	<b>Контроль, n=12</b>	<b>Нащадки самок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, n=12, 1 група</b>	<b>Нащадки самок, які отримували важкі метали під час лактації, n=12, 2 група</b>	<b>Введення Т<sub>3</sub> нащадкам са-мок, які отримували важкі метали під час вагітності і лактації, n=12, 3 група</b>	<b>Введення Т<sub>3</sub> нащадкам самок, які отримували важкі метали під час лактації, n=12, 4 група</b>
Час рекальцифікації, с	117,24±3,68	75,90±2,45 p<0,001	79,15±2,54 p<0,001	112,93±3,45 p <sub>1-3</sub> <0,001	118,12±3,71 p <sub>2-4</sub> <0,001
Активованний парціальний тромбoplastинний час, с	42,96±1,35	31,16±1,28 p<0,001	33,08±1,40 p<0,001	41,28±1,31 p <sub>1-3</sub> <0,001	43,70±1,42 p <sub>2-4</sub> <0,001
Протромбіновий час, с	26,28±0,97	19,43±0,72 p<0,001	19,78±0,75 p<0,001	25,19±0,80 p <sub>1-3</sub> <0,001	27,13±1,08 p <sub>2-4</sub> <0,001
Тромбіновий час, с	17,33±0,89	11,81±0,60 p<0,001	12,32±0,69 p<0,001	16,77±0,92 p <sub>1-3</sub> <0,001	18,10±0,95 p <sub>2-4</sub> <0,001
Активність ан-титромбіну III, %	88,64±2,15	62,33±1,79 p<0,001	65,52±1,87 p<0,001	81,72±1,94 p<0,05 p <sub>1-3</sub> <0,001	85,11±1,96 p <sub>2-4</sub> <0,001
Сумарний фібриноліз, мкг азо-фібрину/мл за год	6,68±0,35	3,18±0,17 p<0,001	3,39±0,20 p<0,001	6,27±0,32 p <sub>1-3</sub> <0,001	6,67±0,34 p <sub>2-4</sub> <0,001
Неферментативний фібриноліз, мкг	0,72±0,06	1,05±0,08 p<0,01	1,12±0,09 p<0,01	0,85±0,07	0,88±0,08

азофібрину/ мл за год					
Ферментативн ий фібриноліз, мкг азофібрину/м л за год	5,96±0,26	2,13±0,10 p<0,001	2,27±0,11 p<0,001	5,42±0,26 p <sub>1-3</sub> <0,001	5,79±0,28 p <sub>2-4</sub> <0,001
Хагеман-зале ж-ний фібриноліз, хв	16,28±0,70	19,57±0,86 p<0,001	20,42±0,91 p<0,01	17,21±0,65 p <sub>1-3</sub> <0,05	17,80±0,67 p <sub>2-4</sub> <0,05
Фібриноген, г/л	2,31±0,06	1,97±0,04 p<0,001	2,02±0,004 p<0,001	2,33±0,07 p <sub>1-3</sub> <0,001	2,39±0,08 p <sub>2-4</sub> <0,001
Відсоток адгезивних тромбо-цитів, %	56,83±2,18	74,19±3,42 p<0,001	72,80±3,15 p<0,001	60,14±2,75 p <sub>1-3</sub> <0,01	57,21±2,26 p <sub>2-4</sub> <0,001
Індекс спонтан-ної агрегації тромбоцитів, %	6,75±0,34	15,53±0,96 p<0,001	13,90±0,81 p<0,001	8,19±0,37 p<0,02 p <sub>1-3</sub> <0,001	7,10±0,30 p <sub>2-4</sub> <0,001
6-кето-ПГF <sub>1α</sub> , нг/л	242,97±8,8 8	168,75±9,51 p<0,001	209,50±11,83 p<0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05	236,11±7,49 p <sub>1-3</sub> <0,001	250,37±13,20 p <sub>2-4</sub> <0,05
Тромбоксан B <sub>2</sub> , нг/л	237,26±9,3 6	268,55±12,72	253,60±11,38	210,71±8,50 p<0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01	216,38±9,27 p <sub>2-4</sub> <0,05
6-кето-ПГF <sub>1α</sub> / Тромбоксан B <sub>2</sub>	1,02±0,07	0,63±0,04 p<0,001	0,83±0,05 p<0,05	1,12±0,07 p <sub>1-3</sub> <0,001	1,16±0,08 p <sub>2-4</sub> <0,01

*Примітки:* p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-4</sub> - ступінь достовірності різниць показників у відповідних групах тварин; n - число спостережень.

Пригнічення плазмового ферментативного фібринолізу поєднувалося зі зниженням потенційної активності плазміногену та пригніченням Хагеман-залежного фібринолізу, що



супроводжувалося зменшенням концентрації фібриногену в плазмі крові. Тривале введення щуренням  $T_3$  сприяло підвищенню активності антитромбіну III, нормалізувало інтенсивність плазматичного ферментативного фібринолізу і відновлювало резерви фібринолітичної системи плазми крові і вміст у крові фібриногену.

Заслуговує на увагу факт значної активації тромбоцитарної ланки первинного гемостазу: у нащадків самок щурів, які отримували важкі метали під час вагітності та (або) лактації, відсоток адгезивних тромбоцитів та індекс їх спонтанної агрегації були суттєво вищими, ніж у щуренят контрольної групи. Нормалізація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу відбувалася тільки після тривалого введення щуренням  $T_3$ .

Механізм підвищення функціональної активності тромбоцитів полягав у змінах ейкозаноїдної регуляції первинного гемостазу: у щуренят усіх трьох груп спостерігалось зниження концентрації в плазмі крові 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ , тоді як плазматичний рівень тромбоксану  $B_2$  не змінювався, внаслідок чого коефіцієнт їх співвідношення значно зменшувався. Відновлення ейкозаноїдної регуляції первинного гемостазу відбувалося після тривалого введення щуренням  $T_3$ .

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів вивчення впливу затравки вагітних та (або) лактуючих самок білих щурів хлористими сполуками кадмію, талію і свинцю на вміст у крові тиреоїдних гормонів, гемостаз і ліпопероксидацію в їх нащадків та нове вирішення наукової задачі, що полягає в патогенетичному обґрунтуванні застосування трийодтироніну для корекції порушень згортання крові, фібринолізу, пероксидного окиснення ліпідів та активності ферментів протирадикального захисту за умов пре- та післянатальної інтоксикації солями важких металів.

1. Ступінь тяжкості гіпотиреоїдного стану в новонароджених немовлят має зворотню залежність від терміну гестації, а заміна материнського молока на молочні суміші підсилює явища неонатального гіпотиреозу.

2. У нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, зменшується вміст у крові тиреоїдних гормонів та знижується здатність тканин серця, печінки, нирок і аорти захоплювати  $^{125}I$ -трийодтиронін та  $^3H$ -тимідин.

3. У нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, підвищення функціональної активності тромбоцитів відбувається на тлі збільшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у тканинах серця, печінки і нирок.

4. Зниження вмісту в крові тиреоїдних гормонів у нащадків вагітних та (або) лактуючих

самок, які зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, супроводжується хронометричною гіперкоагуляцією.

5. У нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації зазнавали впливу малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, значно знижується активність протизгортоючої і ферментативної фібринолітичної систем.

6. У нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, відбувається різке пригнічення ферментативного фібринолізу в тканинах серця, печінки і нирок.

7. Введення трийодтироніну з 5-ої по 30-ту добу життя щуренят, матері яких під час вагітності та (або) лактації зазнавали інтоксикації малими дозами хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, нормалізує коагуляційний і тромбоцитарно-судинний гемостаз, про- та антиоксидантний потенціали і збільшує інтенсивність ферментативного фібринолізу в тканинах серця, печінки і нирок.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Результати дослідження токсичного впливу хлористих сполук кадмію, талію і свинцю на функцію щитовидної залози, систему регуляції агрегатного стану крові, тканинний фібриноліз і ліпопероксидацію у нащадків самок щурів з комплексним металотоксикозом відкривають можливості для розробки і клінічної апробації в екологічно забруднених регіонах України нових методів корекції порушень коагуляційних властивостей крові, які розвиваються на тлі неонатального гіпотиреозу.

Експериментальне обґрунтування ефективності застосування трийодтироніну відкриває перспективи для клінічної апробації нових методів лікування гіпотиреодних станів і порушень гемостазу у новонароджених дітей, які розвинулися за умов хронічних інтоксикацій їх матерів малими дозами хлористих сполук кадмію, талію і свинцю.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Боднар Б.Н., Кухарчук А.Л., Зальцман Н.К., Павлюк В.П. Активність системи гіпофіз-щитовидна железа у новороджених дітей різного гестаційного віку // Вісник наукових досліджень. - 1997. - № 4-5. - С.83-84.

2. Зальцман Н.К., Боштан О.М. Гестози другої половини вагітності та важкі метали: аналіз причин і наслідків // Вісник морської медицини. - 1999. - Т.8, № 4. - С.104-106.

3. Власик Л.І., Зальцман Н.К. Стан тканинного фібринолізу у нащадків гіпотиреодних щурів // Проблеми екології та медицини. - 1999. - № 5. - С.7.

4.Кухарчук О.Л., Зальцман Н.К. Неонатальний гіпотиреоз і ліпопероксидація: патогенетична роль важких металів // Медична хімія. - 2001. - Т.3, № 4. - С.22-26.

5.Філіпова Л.О., Зальцман Н.К. Характеристика змін у системі регуляції агрегатного стану крові у білих щурів за пренатальної інтоксикації хлористими сполуками кадмію, талію і свинцю // Буковинський медичний вісник. - 2002. - Т.6, № 1. - С.169-173.

6.Кухарчук О.Л., Зальцман Н.К., Чала К.М., Магальяс В.М. Вплив фармако-хімічного навантаження самок білих щурів на функціональний стан нирок і тиреоїдний статус їх потомства // Хист. - 1997. - № 1. - С.115-119.

7.Кухарчук О.Л., Зальцман Н.К., Магальяс В.М. Коррекция энтеросгелем нарушенный функционального состояния почек при металлотоксикозах и экспериментальном сальмонеллезном эндотоксикозе // Вісник наукових досліджень (серверна версія). - 1996. - № 11. - С.311.

8.Зальцман Н.К., Кухарчук О.Л., Магальяс В.М. Вплив хлористого свинцю на нирковий транспорт натрію та екскреторну функцію нирок у білих щурів за умов водного навантаження // Вісник наукових досліджень (серверна версія). - 1996. - № 12. - С.442.

9.Кухарчук О.Л., Зальцман Н.К. Застосування ліотироніну для корекції порушень первинного гемостазу при експериментальному неонатальному гіпотиреозі // Українські медичні вісті. - 2001. - Т.4, № 1. - С.58.

10.Кухарчук А.Л., Анохина С.И., Кузнецова А.В., Филипова Л.О., Чипко Т.М., Зальцман Н.К., Оленович О.А., Кухарчук А.А. Изменения тканевого протеолиза и фибринолиза при экспериментальном моделировании патологических процессов // Труды V Международной научной конференции “Здоровье семьи - XXI век”. - Пермь, Мармарис, 2001. - С.192.

11.Власик Л.І., Зальцман Н.К., Кухарчук О.Л. Вплив ліотироніну на інтенсивність пероксидного окислення ліпідів у внутрішніх органах щурят, матері яких під час вагітності і лактації зазнавали впливу важких металів // Праці наукової конференції “Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці”. - Львів, 2001. - С.22.

## АНОТАЦІЯ

Зальцман Н.К. Неонатальний гіпотиреоз і порушення гемостазу: патогенетична роль важких металів. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України. - Тернопіль, 2002 р.

У клінічній частині роботи встановлена зворотня вікова гестаційна залежність вмісту в плазмі крові тиреоїдних гормонів у недоношених новонароджених з неонатальним гіпотиреозом. В експериментах на 385 самках білих щурів і щуренятах обох статей показано, що у нащадків

самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували малі дози хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, на тлі неонатального гіпотиреозу знижується здатність тканин серця, печінки, нирок і аорти захоплювати  $^{125}\text{I}$ -трийодтиронін та  $^3\text{H}$ -тимідин. Зміни у системі регуляції агрегатного стану крові при цьому характеризуються активацією тромбоцитарно-судинного гемостазу, хронометричною гіперкоагуляцією, пригніченням протизгортаючої активності крові і ферментативного фібринолізу, що супроводжується підвищенням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів.

Показано, що у нащадків самок щурів, які під час вагітності та (або) лактації отримували важкі метали, відбувається різке пригнічення ферментативного фібринолізу в тканинах серця, печінки і нирок. Введення трийодтироніну з 5-ої по 30-ту добу життя щуренят, матері яких під час вагітності та (або) лактації зазнавали інтоксикації малими дозами хлористих сполук кадмію, талію і свинцю, нормалізує коагуляційний і тромбоцитарно-судинний гемостаз, про- та антиоксидантний потенціали і збільшує інтенсивність ферментативного фібринолізу в тканинах серця, печінки і нирок.

**Ключові слова:** важкі метали, вагітність, новонароджені, тиреодні гормони, гемостаз, ліпопероксидація, фібриноліз.

## АННОТАЦІЯ

Зальцман Н.К. Неонатальный гипотиреоз и нарушения гемостаза: патогенетическая роль тяжелых металлов. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я.Горбачевского МЗ Украины. - Тернополь, 2002 г.

Для патогенетического обоснования способа коррекции неонатального гипотиреоза и нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови проведены клинические и экспериментальные исследования. В клинике у новорожденных недоношенных детей изучена зависимость содержания тиреоидных гормонов в плазме крови от гестационного возраста. У потомства самок белых крыс, которые во время беременности и (или) лактации получали хлористые соединения кадмия, таллия и свинца, исследован тиреоидный статус, тромбоцитарно-сосудистый и коагуляционный гемостаз, содержание в плазме крови тромбксана  $\text{B}_2$  и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ , определены изменения противосвертывающего и фибринолитического потенциалов крови, тканевого фибринолиза и липопероксидации, исследована интенсивность поглощения тканями аорты, сердца, печени и почек  $^{125}\text{I}$ -трийодтиронина и  $^3\text{H}$ -тимидина, а также влияние на вышеперечисленные показатели однократного и длительного (с 5-го по 30-й день жизни) введения крысятам лиотиронина.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии обратной возрастной гестационной зависимости содержания в крови трийодтиронина и тироксина у недоношенных новорожденных с неонатальным гипотиреозом. В экспериментах на 385 самках белых крыс и крысятах показано, что у потомства самок, которые во время беременности и (или) лактации затравливались малыми дозами хлористых соединений кадмия, таллия и свинца, на фоне неонатального гипотиреоза уменьшается способность тканей сердца, печени, почек и аорты захватывать  $^{125}\text{I}$ -трийодтиронин и  $^3\text{H}$ -тимидин. Изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови при этом характеризуются увеличением функциональной активности тромбоцитов, хронометрической гиперкоагуляцией, угнетением противосвертывающей активности крови и ферментативного фибринолиза, что сопровождается повышением интенсивности пероксидного окисления липидов.

Показано, что у потомства самок крыс, которые во время беременности и (или) лактации получали тяжелые металлы, в неонатальном периоде происходит резкое угнетение тканевого фибринолиза в сердце, печени и корковом веществе почек. Использование экзогенного трийодтиронина эффективно корректирует осложнения неонатального гипотиреоза: нормализует про- и антиоксидантный потенциалы, коагуляционный и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, повышает интенсивность ферментативного тканевого фибринолиза.

Итогом работы послужило патогенетическое обоснование способа коррекции неонатального гипотиреоза и связанных с ним нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови у потомства самок крыс, которые во время беременности и (или) лактации подвергались хроническому воздействию малых доз хлористых солей кадмия, таллия и свинца.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, беременность, новорожденные, тиреоидные гормоны, гемостаз, липопероксидация, фибринолиз.

## SUMMARY

Zaltsman N.K. Neonatal Hypothyrosis and Hemostatic Disturbance: Pathogenetic Role of Heavy Metals. - Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of a Candidate of Medical Science in speciality 14.03.04 - Pathologic Physiology. I.Ya.Gorbachevsky Ternopil State Medical Academy of Ukraine's MHP. - Ternopil, 2002 y.

Reverse age gestational dependence of the blood thyroid hormone content in premature newborns with neonatal hypothyrosis was established in the clinical part of the research. In experiments on 385 adult female albino rats and young rats of both sexes it was demonstrated that under conditions of neonatal hypothyrosis the ability of the tissues of the heart, liver, kidneys and aorta to trap  $^{125}\text{I}$ -triiodothyronine and  $^3\text{H}$ -thymidine in the posterity of female rats which received low doses of the

chlorous compounds of cadmium, thallium and plumbum. Changes in the regulating system of the aggregate blood state are characterized by a primary activation of the thrombocytic-vascular hemostasis, chronometric hypercoagulation, suppression of the anticoagulating blood activity and enzymatic fibrinolysis that is associated with an increased intensity of lipid peroxidation.

It was shown that there occurred a sharp inhibition of tissue fibrinolysis in the cardiac, hepatic and renal tissues in the posterity of female rats which received heavy metals at the time of pregnancy and (or) lactation. An early and prolonged use of triiodothyronine effectively resolves the complications of neonatal hypothyrosis: normalizes the pro- and antioxidant potentials, coagulating and thrombocytic-vascular hemostasis, augment the intensity of enzymatic fibrinolysis in the tissues of the heart, liver, kidneys.

**Key words:** heavy metals, pregnancy, newborns, thyroid hormones, hemostasis, lipoperoxidation, fibrinolysis.