



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34974 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТА СТРУКТУРИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ НЕЙРОЕНДОКРИННОГО ГЕНЕЗУ

1

2

(21) u200804837

(22) 14.04.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) БОНДАРЕНКО ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА,
UA, СЕРГІЄНКО ЛОРІАНА ЮРІЇВНА, UA, СОТНИК
НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, UA, ЧЕРЕВКО ГАННА
МИКОЛАЇВНА, UA(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРО-
БЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИ-
ЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-
НИ" (ДУ ІПЕП), UA(57) 1. Спосіб відновлення гормональної активнос-
ті та структури щитоподібної залози при гіпотирео-
зі нейроендокринного генезу шляхом застосування
засобів замісної терапії, який **відрізняється** тим,
що при гіпотиреозі, спричиненому порушенням
світлового режиму, кролям внутрішньом'язово
вводять мелатонін.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ме-
латонін вводять у дозі 2,5 мг/кг маси тіла щодобо-
во наприкінці світлової фази доби протягом 10 діб.

Корисна модель відноситься до експеримен-
тальної медицини і може бути використана в галузі
ендокринології, зокрема, тиреоїдології для від-
новлення пригніченого функціонального стану
щитовидної залози.

Гіпотиреоз характеризується зниженням біо-
синтезу трийодтироніну (Т₃) та тироксину (Т₄). Він
може розвинути як наслідок безпосереднього
ураження щитовидної залози (первинний гіпотирео-
оз), так і в результаті порушення регулюючої фун-
кції гіпоталамо-гіпофізарної системи (вторинний,
третинний гіпотиреоз або гіпотиреоз нейроендо-
кринного генезу).

В наших попередніх дослідженнях, проведе-
них на молодих статевозрілих самцях кроля, було
встановлено, що утримання цих тварин в умовах
тривалого цілодобового освітлення викликає у них
стійку мелатонінову недостатність, що, в свою чер-
гу, призводить до прогресуючого у часі гальмуван-
ня гормональної активності щитовидної залози за
рахунок зниження тиреотропної функції гіпофіза,
що слід розцінювати як гіпотиреоз нейроендокрин-
ного генезу [1].

Аналогічні дані були отримані при обстеженні
молодих здорових людей, що мешкають за Поля-
рним колом: у них влітку (яке триває протягом 6
місяців) виявлено зниження концентрації Т₃ і Т₄ в
крові [2, 3]. Ці зміни корелюють зі зниженням кон-
центрації мелатоніну в крові, на підставі чого було
зроблено висновок про те, що саме тривала дія

світла є причиною зниження гормональної актив-
ності щитовидної залози [4].

В теперішній час при лікуванні гіпотиреозу, не-
залежно від причин його виникнення, застосову-
ють препарати тиреоїдних гормонів (трийодтиро-
нін, L-тироксин, сутирокс, тиреокмб, тиреотом) як
засоби замісної терапії [5, 6].

Але в клінічній тиреоїдології ще й досі не опи-
сана одна з форм гіпотиреозу нейроендокринного
походження, патогенічну основу якого складають
порушення природного світлового режиму. Саме
тому відсутній спосіб відновлення пригніченої фу-
нкціональної активності щитовидної залози за цих
умов.

Задача корисної моделі - розробка патогене-
тично обґрунтованого способу посилення гормо-
нальної активності та відновлення морфофункціо-
нального стану щитовидної залози при гіпотиреозі,
індукованому мелатоніновою недостатністю.

Поставлена задача вирішується тим, що для
відновлення структури і гормональної активності
щитовидної залози при гіпотиреозі нейроендо-
кринного генезу, який спричинено порушенням
світлого режиму, кролям внутрішньом'язово вво-
дять мелатонін у дозі 2,5мг/кг маси тіла щодобово
наприкінці світлової фази доби протягом 10 діб.

Технічний результат - розширення арсеналу
засобів для лікування гіпотиреоїдних станів.

В основі механізму дії світла в нічні часи ле-
жить перешкоджання формуванню нічного піка

(13) U

(11) 34974

(19) UA

мелатоніну в пінеальній залозі, внаслідок чого розвивається гіпопінеалізм, який характеризується не тільки нівелюванням нічного піка мелатоніну [7], але й поступовим руйнуванням структури органа, що його виробляє [8]. Тому патогенетично обґрунтованим є використання препаратів мелатоніну як засобу замісної терапії.

Для здійснення способу у молодих статевозрілих кролів породи «шиншила» моделюють експериментальний гіпотиреоз шляхом утримання цих тварин в умовах цілодобового освітлення протя-

гом 4-5 місяців, після чого проводять терапію мелатоніном за схемою: 2,5мг/кг маси тіла щодобово протягом 10 діб.

Спосіб апробовано на 34 молодих статевозрілих самцях кроля породи «шиншила»; контролем були кролі такого ж віку, яким після світлової експозиції вводили розчинник (фізіологічний розчин зі слідовими кількостями етанолу) в еквівалентному об'ємі.

Результати гормональних досліджень наведені в таблиці.

Таблиця

Вплив курсового введення мелатоніну на концентрацію тиреоїдних гормонів в крові у кролів із гіпотиреозом, індукованим попереднім утриманням їх в умовах цілодобового освітлення протягом 4 місяців

| Група тварин | Умови досліджу | Стат. показ. | Концентрація гормонів, нмоль/л | |
|--------------|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | T ₃ | T ₄ |
| I (n=10) | Контроль(природна зміна дня і ночі) | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 1,33±0,06 | 48,42±1,98 |
| II (n=15) | 4міс цілодобове освітлення | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P _{I-II} | 1,06±0,07 <0,01 | 34,70±1,64 <0,001 |
| III (n=3) | 4міс цілодобове освітлення+ введення розчинника | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P _{I-III} P _{II-III} | 1,04±0,13 0,05<P<0,1 - | 34,21±1,18 <0,001 - |
| IV (n=6) | 4міс цілодобове освітлення+ введення мелатоніну | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P _{I-IV} P _{II-IV} P _{III-IV} | 1,37±0,15 - 0,05<P<0,1 - | 48,12±4,34 - 0,01<0,02 - |

Із даних, наведених в таблиці, видно, що тривале цілодобове освітлення (група II) викликає різке гальмування інкреторної активності щитовидної залози у кролів, на що вказує різке падіння концентрації T₃ і T₄ в сироватці крові. Введення розчинника таким тваринам (група III) не здійснює ніякого впливу на знижену попереднім тривалим цілодобовим освітленням концентрацію тиреоїдних гормонів в крові. В той же час курсове введення мелатоніну (група IV) нормалізує вміст T₃ - активної форми гормону та T₄ в сироватці крові у кролів із експериментальним гіпотиреозом, що вказує на практичне відновлення гормональної активності щитовидної залози за цих умов.

Вивчення гістоструктури щитовидної залози у кролів, підданих тривалій світловій експозиції, після курсового введення мелатоніну, свідчить про те, що негативні наслідки цілодобового освітлення значно зменшуються.

В полі зору мікроскопа видно, що тиреоцити збільшуються у розмірах, колоїд стає більш рідким, з'являються вакуолі розсмоктування. Але поряд з цим виявляються також ознаки стимуляції процесів клітинного розподілу, на що вказує виникнення подушок Сандерсона, відокремлення полів інтерфолікулярного епітелію з новоутворенням мікрофолікулів; дещо виразнішими стають прошарки сполучної тканини (рис.).

Таким чином, отримані результати вказують на те, що курсове введення мелатоніну здійснює позитивний вплив на зміни гормональної активності і структури щитовидної залози, які виника-

ють внаслідок гіпопінеалізму на тлі мелатонінової недостатності, індукованої тривалим цілодобовим освітленням. Результати дослідження можуть розглядатися як обґрунтування доцільності використання препаратів мелатоніну у хворих на гіпотиреоз нейроендокринного генезу, який прогресує на тлі мелатонінової недостатності.

Використана література:

1. Пат. 63695A UA, МПК 7 G09B23/28. Спосіб моделювання експериментального гіпотиреозу / Л.О. Бондаренко, Г.І. Губіна-Вакулик, О.М. Чаговець, В.В. Гаргін, Н.М. Сотник (UA), Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України (UA). - №2003054972; Заяв. 30.05.03; Опубл. 15.01.04, Бюл. №1. -4с.

2. Салюков В.Б. Популяционная изменчивость уровней кортизола и тиреоидных гормонов у северных хантов / В.Б. Салюков, В.П. Пузырев // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1990. -Т. 76, №10. -С.1404-1412.

3. Бойко Е.Р. Влияние продолжительности светового дня на гормональные и биохимические показатели у человека на Севере / Е.Р. Бойко, А.В. Ткачев // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1995. - Т. 81, №7. - С. 86-92.

4. Levine M. Acclimation of a non-indigenous sub-Arctic population: seasonal variation in the function in interior Alaska / M. Levine, L. Duffy, D.C. Moore, L.A. Matej // Comp. Biochem. Physiol. A Physiol. - 1995. - V. 111, №2. -P. 209-214.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. -М.: Медицина, 2000. - 632с.

6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – СПб: Питер, 2001. – 416с.

7. Бондаренко Л.А. Влияние экзогенного мелатонина на суточный ритм концентрации мелатонина в крови у кроликов с экспериментальным гипопинеализмом / Л.А. Бондаренко, В.Ю. Будник

// Пробл. эндокрин. патології. - 2006. - №4. - С.56 - 60.

8. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы / Г.И. Губина-Вакулик, Л.А. Бондаренко, Н.Н. Сотник // Успехи геронтологии. - 2007. Т. 20, №1. -С.92-95.

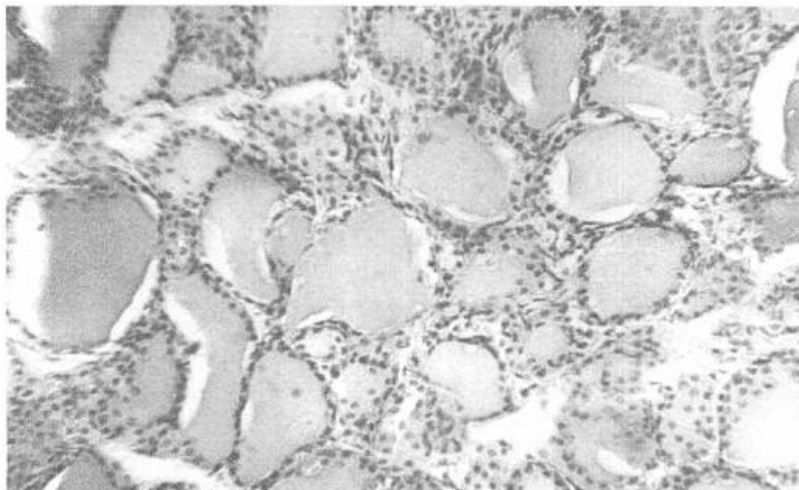


Рис.

Мікроструктура щитовидної залози кроля з експериментальним гіпотиреозом, викликаним попереднім утриманням в умовах цілодобового освітлення, після курсового введення мелатоніну. Фарбування гематоксилін-еозином. 3б. х 320.