

## ВЛИЯНИЕ ЙОДИНДУЦИРОВАННОЙ БЛОКАДЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭКСПРЕССИЮ НАТРИЙ-ЙОДНОГО СИМПОРТЕРА И КАСПАЗЫ-32 В ЯИЧНИКАХ САМОК КРЫС

*Н.Л. Басалаева, А.П. Исеев, Е.В. Романова,  
В.К. Стрижиков, Г.В. Сычугов, А.У. Шахеева*

Выявлено, что йодиндуцированная блокада щитовидной железы у самок крыс сопровождается изменениями экспрессии натрий-йодного симпортера и каспазы-32 в яичниках.

*Ключевые слова: йодид калия, блокада щитовидной железы, натрий-йодный симпортер, каспаза-32, яичники, крысы.*

Основным средством блокировки щитовидной железы (БЩЖ) при угрозе радиационного заражения остается калия йодид (КИ) [6], однако, по мнению некоторых экспертов, возможные побочные эффекты КИ до сих пор систематически не исследованы [2].

Например, общепризнано, что гипотиреоз может спровоцировать нарушение менструального цикла у женщин по типу ановуляции [10]. Однако изучению возможного влияния йодиндуцированной блокады щитовидной железы на репродуктивную функцию не уделялось значительного внимания, а результаты исследований, посвященных антитиреоидным препаратам, разноречивы: имеются данные как о наличии негативного воздействия [5, 7], так и о безопасности антитиреоидной терапии [9].

Проведенное нами ранее исследование гормонов гипофизарно-гонадной системы при йодиндуцированной блокаде щитовидной железы у самок крыс показало, что у экспериментальных животных наблюдался персистирующий эструс (ПЭ), однако при ребаунд-эффекте полноценной нормализации гормонов репродуктивной сферы не наблюдалось.

Закономерно встал вопрос о точке приложения воздействия йодида калия на репродуктивную систему – гипофиз или яичники?

В опубликованных ранее исследованиях, посвященных влиянию БЩЖ на гипофиз и щитовидную железу [3], проводилось морфометрическое определение экспрессии НИС (как маркера присутствия йода в органах). Так как в литературе имелись данные о влиянии уровня йода в гипофизе на активность гипофизарных каспаз [8], то аналогично исследовалась и экспрессия каспазы-32. Соответственный подход был применен и для яичников.

Целью настоящего исследования, стало изучение влияния йодиндуцированной блокады щитовидной железы на экспрессию НИС и каспазы-32 в яичниках эутиреоидных самок крыс.

**Материалы и методы.** В эксперименте, выполненном на кафедре анатомии и гистологии

ФГБОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины» (зав. кафедрой – профессор В.К. Стрижиков), были использованы 30 беспородных крыс-самок 6-месячного возраста со средней массой  $250 \pm 30$  г. Животные содержались в виварии со стандартным световым режимом (12 ч света и 12 ч темноты (дневная фаза – с 7:00 до 19:00 летнего времени)) и получали стандартный корм и воду.

Эксперимент проводился в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 775). Самки были взяты в опыт в фазы диэструса и метаэструса. 8 животных составили контрольную группу, 7 – 2-ю, по 3 крысы вошло в 1, 3, 4, 5 и 6-ю группы. Анализ цикличности функционирования гонад проводился на основании исследования вагинальных мазков.

Крысам 1-й группы однократно через желудочный зонд вводили йодид калия в дозировке 8 мкг /100 г массы животного на 0,5 мл физиологического раствора (забой был проведен через 24 ч после введения препарата). Животным из 2, 3, 4, 5 и 6-й групп введение КИ было проведено соответственно в течение 1, 2, 3, 4 и 5-го дней. Забой был проведен через 48 ч после введения препарата.

В соответствии с различными временными периодами блокады щитовидной железы, экспериментальные животные были разделены на следующие группы: крысы, забитые через 24 ч после однократного введения йодида калия, составили группу «второй день блокады щитовидной железы» (2-й день БЩЖ). Соответственно, крысы, забитые через 48 ч после однократного введения йодида калия, составили группу «третий день блокады щитовидной железы» (3-й день БЩЖ). Животные, получавшие йодид калия в течение двух дней и забитые через 48 ч после последнего введения, составили группу «четвертый день блокады щитовидной железы» (4-й день БЩЖ). Остальные крысы, получавшие йодид калия в течение трех, четырех и пяти дней и забитые через 48 ч после по-

следнего введения йодида калия, соответственно составили группы: «пятый день блокады щитовидной железы», «шестой день блокады щитовидной железы» и «седьмой день блокады щитовидной железы» (5, 6 и 7-й день БЩЖ).

Животные были подвержены эвтаназии под эфирным наркозом в период с 11 до 13 ч дневной фазы экспериментальных суток.

Морфологический раздел работы был выполнен в Областном патологоанатомическом бюро МЗ Челябинской области (начальник – кандидат медицинских наук Г.В. Сычугов) и кафедре анатомии и гистологии ФГБОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины» (зав. кафедрой – профессор В.К. Стрижиков).

Определение экспрессии натрий-йодного симпортера и каспазы-32 в тканях яичников осуществляли стрептавидин-биотиновым методом с помощью поликлональных антител к НИС (1:100 v/v), (Abbtotec, San Diego, CA) и моноклональных антител к каспазе-32 (clone GNM62, 1:50 v/v) (Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK). Было исследовано 30 образцов (8 образцов в контрольной группе, 7 – во 2-й и по 3 – в остальных пяти группах). Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему Novostain Universal Detection Kit (Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK).

Препараты исследовались с помощью светового микроскопа Axiostar plus (Carl Zeiss Jena, Germany), оснащенного 35 мм фотоаппаратом (Cannon Power Shot A520). Подсчет числа клеток с позитивным (коричневым) иммуногистохимическим окрашиванием проводился при увеличении  $\times 400$  по проценту окрашенных клеток (positive area % (PA %)). Результаты подвергались автоматизированному количественному анализу с использованием программного обеспечения BioVision Professional 3.0 (West Medica Handels GmbH, Vienna, Austria).

Комплексный статистический анализ был выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между группами вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали значения при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Результаты исследования экспрессии НИС и каспазы-32 в яичниках крыс при блокаде щитовидной железы приведены на рис. 1, 2.

Экспрессия НИС достоверно поднималась на 3-й день БЩЖ, снижаясь до уровня контроля на 4-й и 5-й дни, имела тенденцию к росту на 6-й день БЩЖ и достоверно снижалась на 7-й, при ребаунд-эффекте.

Экспрессия каспазы-32 была достоверно выше контрольных показателей почти на всем протяжении БЩЖ, поднимаясь со второго дня; однако на третий день БЩЖ наблюдалось кратковременное снижение до норматива. Эти данные совпадают с описанной Silva J. (2013) активацией апоптоза в желтом теле яичников самок крыс при гиперти-

реозе [4], так как йодиндуцированная БЩЖ сопровождается снижением тиреотропного гормона на всем протяжении блокады и кратковременным повышением трийодтиронина на 6-й день блокады, перед ребаунд-эффектом [1].

Сопоставляя полученные данные с результатами ранее опубликованных исследований гормонального статуса, можно заключить, что на 2-й день БЩЖ одновременно с ростом экспрессии каспазы-32 в яичнике снижался прогестерон в крови. На 3-й и 6-й день блокады одновременно повышалась экспрессия НИС в яичнике и ФСГ и ЛГ в крови; снижение экспрессии НИС на 7-й день БЩЖ при ребаунд-эффекте сопровождалось снижением ЛГ.

Однако полной идентичности варибельности экспрессии каспазы-32 и прогестерона не было выявлено – каспаза-32 однократно снижалась до уровня контрольных показателей на 3-й день БЩЖ, а прогестерон однократно повышался до норматива на 5-й день БЩЖ.

Варибельность экспрессии НИС в яичнике также имела ряд отличий от характера изменений гипофизарных гонадотропинов: экспрессия НИС снижалась на 4-й и 5-й дни БЩЖ, а ЛГ уменьшился однократно на 5-й день БЩЖ, одновременно с однократным ростом прогестерона.

При сопоставлении изменений экспрессии НИС и каспазы-32 в гипофизе, щитовидной железе и яичниках при БЩЖ можно суммировать, что при начальных периодах развития БЩЖ [3] динамика изменений НИС в яичнике была идентична щитовидной железе (уровень НИС в щитовидной железе также увеличивался только на 3-й день БЩЖ), а варибельность экспрессии каспазы-32 – гипофизу (в гипофизе также наблюдался скачкообразный рост экспрессии каспазы-32 на 2-й день БЩЖ).

Но при последующих периодах БЩЖ [3] такой идентичности не наблюдалось – в гипофизе экспрессия каспазы-32 снижалась однократно на 4-й день БЩЖ, а в яичнике – на 3-й день. Экспрессия НИС в щитовидной железе снижалась на 5-й день блокады и опускалась ниже нормального уровня на 6-й день блокады, нормализуясь на 7-й день при ребаунд-эффекте. В яичнике экспрессия НИС понижалась до норматива на 4-й и 5-й дни БЩЖ, вырастала на 6-й день и снижалась ниже норматива на 7-й день блокады.

Таким образом, первичная реакция яичника на БЩЖ, вероятно, присутствует в виде активации местного апоптоза. Этот эффект имеет как общие с щитовидной железой и гипофизом, так и индивидуальные особенности: в яичниках на начальных этапах развития БЩЖ активация апоптоза не была синхронна с изменениями маркера содержания йода в тканях – рост экспрессии каспазы-32 (2-й день БЩЖ) предшествовал росту экспрессии НИС (3-й день БЩЖ). В гипофизе и щитовидной железе активация апоптоза была синхронизирована с ростом НИС, но в гипофизе этот эффект наблюдался на 2-й день БЩЖ, а в щитовидной железе – на 3-й [3].

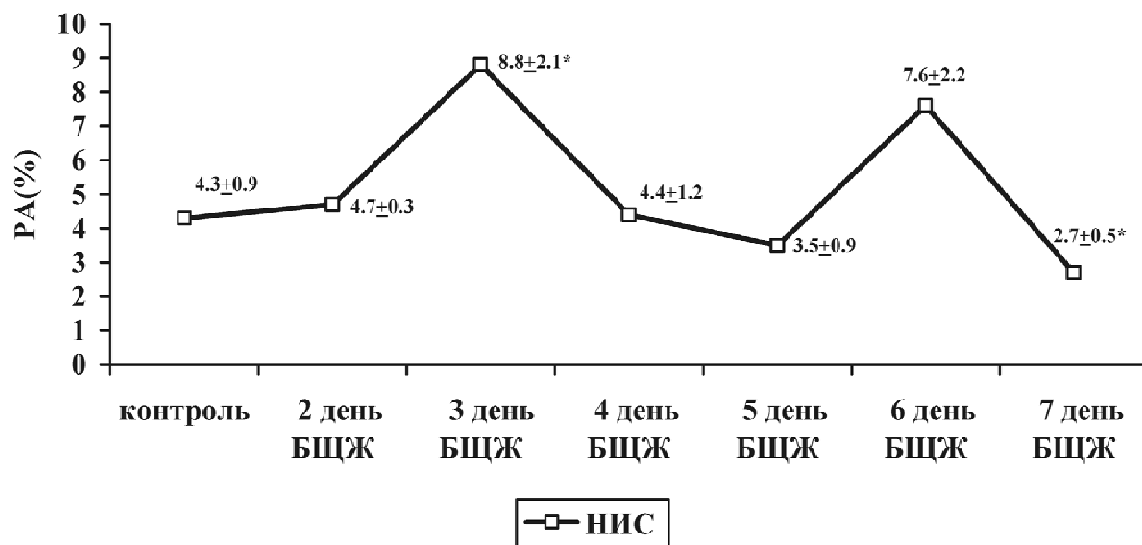


Рис. 1. Динамика изменений экспрессии НИС в яичниках самок крыс при блокаде щитовидной железы:  
\*  $p \leq 0,05$  – различия с контрольными данными

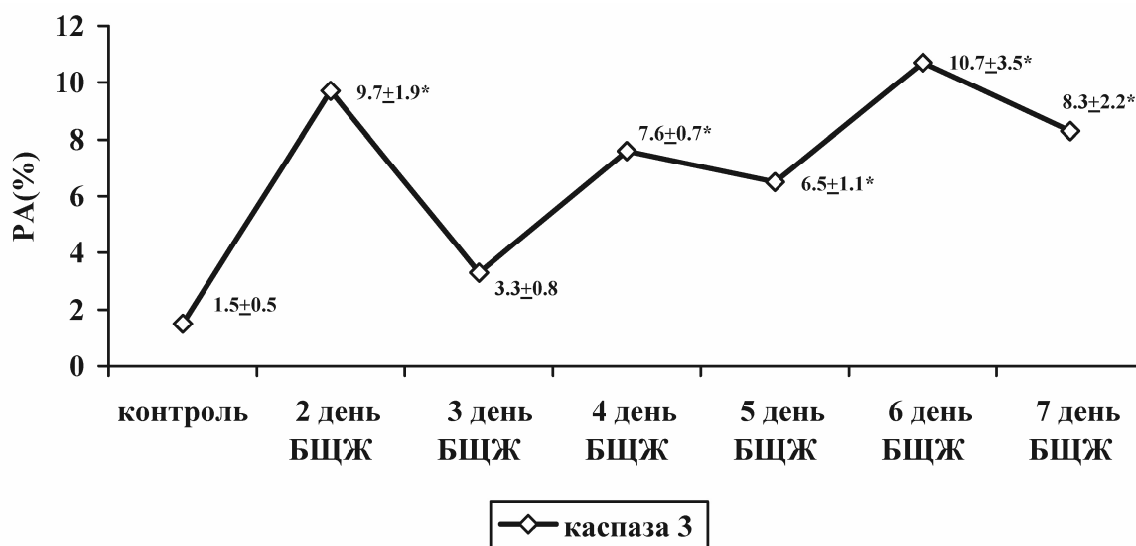


Рис. 2. Динамика изменений экспрессии каспазы-32 в яичниках самок крыс при блокаде щитовидной железы:  
\*  $p \leq 0,05$  – различия с контрольными данными

Вариабельность вышеназванных показателей в яичниках на протяжении БЦЖ также отличалась индивидуальностью. Основной индивидуальной особенностью реакции яичников на БЦЖ явилась длительная активация апоптоза, не прекратившаяся при ребаунд-эффекте при снижении экспрессии НИС. В гипофизе и щитовидной железе при ребаунд-эффекте экспрессия НИС и каспазы-32 нормализовались.

### Литература

1. Особенности влияния многократного применения йодида калия на функциональные параметры гипофизарно-тиреоидной системы самок крыс / Н.Л. Басалаева, С.В. Стрижикова, Г.М. Рахманова, Н.В. Коротева // Вестник ЮУрГУ. Серия

«Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2012. – Вып. 31. – № 21 (280). – С. 63–66.

2. Adverse effects of iodine thyroid blocking. A systematic review / L. Spallek, C. Krille, R. Reiners, S. Schneider // Radiat Prot Dosimetry. – 2012. – Vol. 150 (3). – P. 267–277.

3. Basalaeva, N.L. Iodine-induced thyroid blockade: role of selenium and iodine in thyroid and pituitary glands / N.L. Basalaeva // Biol Trace Elem Res. – 2013. – Vol. 154 (2). – P. – 244–254.

4. Effects of hypo- and hyperthyroidism on proliferation, angiogenesis, apoptosis and expression of COX-2 in the corpus luteum of female rats / J. Silva, N. Ocarino, A. Vieira et al. // Reprod Domest Anim. – 2013. – Vol. 48 (4). – P. 691–698.

5. Effect of hypothyroidism on hormone profiles

in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation / M.B. Hapon, M. Simoncini, G. Via, G.A. Jahn // *Reproduction*. – 2003. – Vol. 126. – P. 371–382.

6. Facing the nuclear threat: thyroid blocking revisited / H. Hänscheid, C. Reiners, G. Goulko et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 96 (11). – P. 3511–3516.

7. Hapon, M.B. Short term hypothyroidism affects ovarian function in the cycling rat / M.B. Hapon, C. Gamarra-Luques, G. Jahn // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 14–25.

8. Iodine concentration and signs of apoptosis

in the thyroid and pituitary of female rats after different single doses of potassium iodide / N.L. Basalaeva, G.V. Sychugov, V.K. Strizhikov, E.N. Mikhailova // *Endocr Regul*. – 2011. – Vol. 45. – P. 183–190.

9. Is the infertility in hypothyroidism mainly due to ovarian or pituitary functional changes? / L. Armada-Dias, J.J. Carvalho, M.M.D. Breitenbach et al. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2001. – Vol. 34, № 9. – P. 1209–1215.

10. Poppe, K. Thyroid disease and female reproduction / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinoyer // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – Vol. 66. – P. 309–321.

**Басалаева Надежда Львовна**, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры теории и методики физической культуры и спорта, Южно-Уральский государственный университет, старший инспектор-врач, Региональная Дирекция медицинского обеспечения на Южно-Уральской железной дороге (Челябинск), nadyabas@gmail.com.

**Исаев Александр Петрович**, заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой технологий спорта и системного анализа, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск), tmfcs@mail.ru.

**Романова Елена Витальевна**, соискатель кафедры теории и методики физической культуры и спорта, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск), tmfcs@mail.ru.

**Стрижиков Виктор Константинович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии, Уральская государственная академия ветеринарной медицины (Троицк), conf.usavm@mail.ru.

**Сычугов Глеб Вячеславович**, кандидат медицинских наук, начальник, Областное патологоанатомическое бюро Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск), docsgv@rambler.ru.

**Шахеева Альфия Урымбаевна**, аспирант кафедры анатомии и гистологии, Уральская государственная академия ветеринарной медицины (Троицк), asiya.shakheeva.86@mail.ru.

---

**Bulletin of the South Ural State University**  
**Series “Education, Healthcare Service, Physical Education”**  
**2013, vol. 13, no. 4, pp. 74–77**

---

## THE INFLUENCE OF IODINE INDUCED THYROID BLOCKADE ON NATRIUM-IODIDE SYMPORTER AND CASPASA-32 EXPRESSION IN FEMALE RATS' OVARIES

*N.L. Basalaeva, Regional Directorate for Medical Provision at South Ural Railways, Chelyabinsk, Russian Federation, nadyabas@gmail.com,*

*A.P. Isaev, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, tmfcs@mail.ru,*

*E.V. Romanova, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, tmfcs@mail.ru,*

*V.K. Strizhikov, Ural State Academy Veterinary Medicine, Troitsk, Russian Federation, conf.usavm@mail.ru,*

*G.V. Sychugov, Head of Regional Pathology and Anatomy Bureau, HM of Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russian Federation, docsgv@rambler.ru,*

*A.U. Shakheeva, Ural State Academy of Veterinary Medicine, Troitsk, Russian Federation, asiya.shakheeva.86@mail.ru*

It was revealed that iodine induced thyroid blockade of female rats is accompanied by changes in the expression of natrium iodide symporter and caspasa-32 in ovaries.

*Keywords: potassium iodide, thyroid blockade, caspase-32, NIS, ovaries, rats.*

*Поступила в редакцию 17 сентября 2013 г.*