

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЙОДИНДУЦИРОВАННОЙ БЛОКАДЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ САМОК КРЫС

*Н.Л. Басалаева, А.П. Исеев, С.В. Стрижикова,  
Г.М. Рахманова, А.У. Шахеева*

Выявлено, что йодиндуцированная блокада щитовидной железы у самок крыс сопровождается кратковременным персистирующим эструсом.

*Ключевые слова:* йодид калия, блокада щитовидной железы, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон.

В связи с аварией на атомной станции в г. Фукусима (Япония) вновь возник интерес к изучению воздействия основного средства блокировки щитовидной железы (БЩЖ) при угрозе радиационного заражения – калия йодида (KI) на организмы человека и животных [7].

По заключению FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами (США)) использование KI в Польше после аварии на Чернобыльской АЭС, когда около 10,5 млн детей в возрасте до 16 лет и 7 млн взрослых получили по крайней мере одну дозу KI, дало полезную информацию о его безопасности и переносимости в общей популяции: наблюдавшиеся побочные эффекты у детей и взрослых были мягкие и клинически не значимые [8] (желудочно-кишечные расстройства у детей, сыпь, аллергические реакции у взрослых с гиперчувствительностью к йоду [13]).

Однако, по мнению некоторых экспертов, возможные побочные эффекты KI систематически не изучены до сих пор, хотя исследования по этой теме, казалось бы, должны были получить развитие после аварии на Чернобыльской АЭС. Авторы считают, что при научных исследованиях побочные эффекты редки и, следовательно, доказательная база слаба [15], а оценка неблагоприятных последствий БЩЖ опирается на косвенные данные из смежных областей [12, 16].

Например, общепризнано, что гипотиреоз связан с нарушениями менструального цикла (ановуляцией) [14]. Однако результаты исследования влияния антигипотиреоидных препаратов на репродуктивную функцию разноречивы: имеются данные как о наличии негативного воздействия [8, 9], так и о безопасности антигипотиреоидной терапии [10].

Экспериментальными исследованиями последних лет было установлено, что йодид калия при однократном применении вызывает краткосрочный, длительностью не более одного эстрального цикла, персистирующий эструс у эутиреоидных самок крыс [1, 2].

Целью настоящего исследования, стало изучение влияния йодиндуцированной блокады щитовидной железы на функциональную активность репродуктивной системы эутиреоидных самок крыс.

**Материалы и методы.** В эксперименте, выполненном на кафедре анатомии и гистологии ФГБОУ ВПО «Уральская академия ветеринарной медицины Минсельхоза России» (зав. кафедрой – профессор В.К. Стрижиков), были использованы 47 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. 9 животных составили контрольную группу, 4 – 1-ю, 8 – 2-ю, по 7 крыс вошло в 3-ю и 5-ю группы; по 6 крыс – в 4-ю и 6-ю. Анализ цикличности функционирования гонад проводился на основании определения гормонов репродуктивной сферы в сыворотке крови и 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 KI 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,

четырёх и пяти дней и забитые через 48 ч после последнего 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 БЦЖ).

Животные были подвержены эвтаназии под эфирным наркозом в период с 11 до 13 ч дневной фазы экспериментальных суток. Предварительно у животных проводился забор крови из яремной вены.

В сыворотке крови животных определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола и прогестерона методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном автоматическом анализаторе (фотометр «BIO-RAD model 680 MR 12726», США) в иммунологической лаборатории НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД» на ст. Челябинск». Определение ФСГ, ЛГ и прогестерона проводили с использованием стандартных наборов тест-систем ОАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия); эстрадиола – с использованием тест-систем «GmbH» (Германия).

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 гормонов гипофизарно-гонадной системы в сыворотке крови при блокаде щитовидной железы приведены на рис. 1 и 2.

Опубликованные ранее результаты исследования гормонов гипофизарно-тиреоидной оси [2] свидетельствовали о блокаде щитовидной железы в течение 6 дней и ребаунд-эффекте на 7-й день. Длительность блокады щитовидной железы соответствовала литературным данным [5]. Наличие блокады щитовидных желез у экспериментальных животных было подтверждено исследованием интратиреоидного содержания йода с помощью электронно-зондового микроанализа (снижение интратиреоидального йода в течение 6 дней и скачкообразный рост на 7-й день БЦЖ) [5].

Динамика изменений гормонов гипофизарно-гонадной системы показала, что при блокаде щитовидной железы наблюдался персистирующий эструс (ПЭ): со 2-го дня БЦЖ в 3 раза снижался уровень прогестерона, с 3-го дня БЦЖ отмечался рост ФСГ и ЛГ, с 4-го дня в 3 раза возрастал эстрадиол.

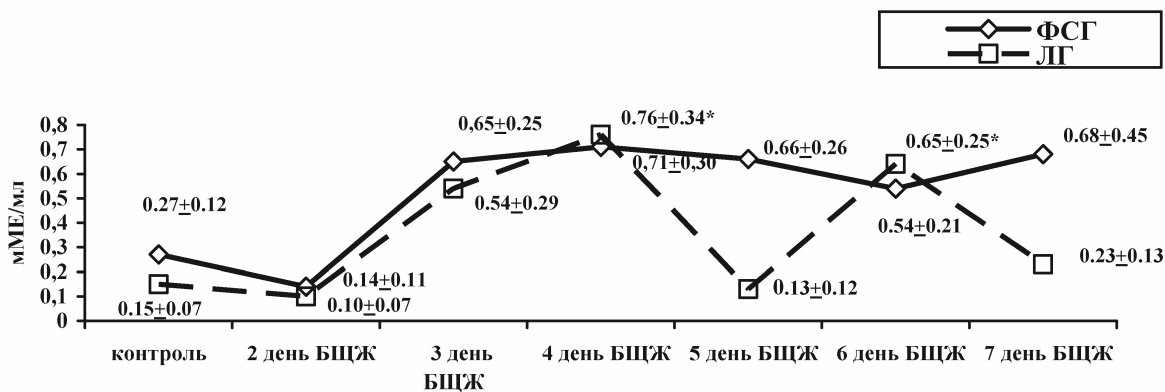


Рис. 1. Динамика изменений ФСГ и ЛГ в крови самок крыс при блокаде щитовидной железы: \*  $p \leq 0,05$  – различия с контрольными данными

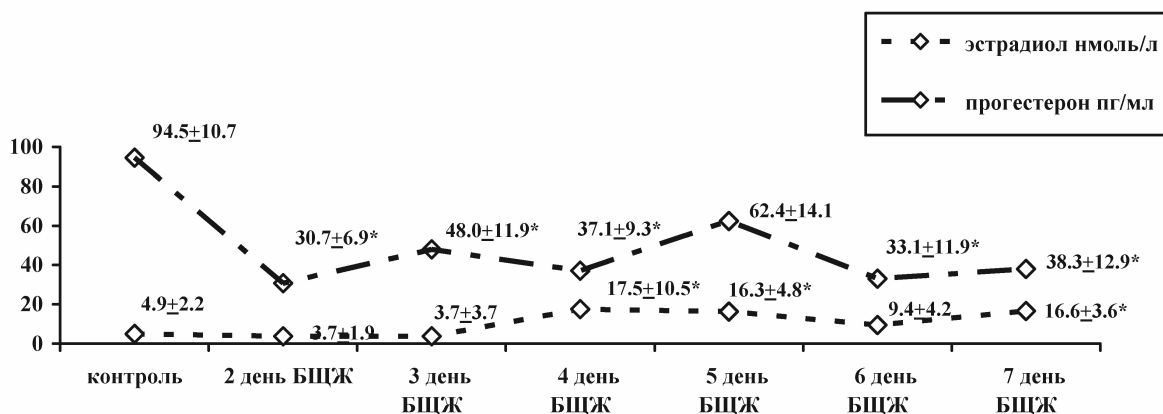


Рис. 2. Динамика изменений эстрадиола и прогестерона в крови самок крыс при блокаде щитовидной железы: \*  $p \leq 0,05$  – различия с контрольными данными

Возможно, ПЭ характерен именно для йодиндуцированной БЩЖ, так как, по мнению некоторых исследователей, анти тиреоидная терапия пропилтиоурацилом (ПТУ) не оказывала влияния на уровень гипофизарных гонадотропинов, пролактина и яичниковых гормонов у крыс, изменяя лишь выраженность физиологических колебаний гормонов в некоторых фазах эстрального цикла [9].

Другие исследователи не находили изменений гормонов репродуктивной сферы у крыс ни при воздействии анти тиреоидных препаратов (ПТУ), ни при введении L-тироксина [10].

Однако имеются данные и о том, что ПТУ провоцировал у крыс нерегулярный эстральный цикл и спонтанную псевдобеременность [6].

Возможно, столь различные результаты исследований обусловлены отсутствием унифицированного подхода к оценке выраженности гипо- или гиперфункции щитовидной железы. При нашем исследовании БЩЖ была доказана непосредственным определением интратиреоидального йода, в то время как изменения тиреоидных гормонов были незначительны и кратковременны.

Особенностью ПЭ при йодиндуцированной БЩЖ явились синхронное изменение ЛГ и прогестерона на 5-й день БЩЖ ЛГ снизился, а прогестерон – поднялся до уровня контрольных показателей. То есть после 3-кратного введения йодида калия наблюдался эффект «ускользания» гипофизарно-гонадной системы, однако последующее введение йодида вновь спровоцировало подъем ЛГ и снижение прогестерона. ФСГ и эстрадиол оставались монотонно высокими в течение 3–7 и 4–7 дней блокады соответственно.

При ребаунд-эффекте (7-й день БЩЖ), в отличие от гипофизарно-тиреоидной системы [2, 5], полноценной скачкообразной нормализации йодиндуцированного персистирующего эструса не наблюдалось: определялась нормализация только одного гормона – снизился уровень ЛГ. Вероятно, нормализация эстрального цикла после БЩЖ требует более длительного временного периода, чем восстановление функции тиреоидной системы.

При анализе результатов эксперимента были также выявлены некоторые различия реакции тиреоидной и гонадной систем на КИ: изменения уровня гормонов гипофизарно-тиреоидной системы начались с гипофизарного уровня (снижение ТТГ наблюдалось на второй день БЩЖ, после однократного введения КИ), реакция гормонов щитовидной железы (кратковременный однодневный гипертиреоз) присоединилась к гипофункции гипофиза только после четырехкратного введения йодида и нивелировалась при ребаунд-эффекте [2].

Изменения гормонов гипофизарно-гонадной системы, в отличие от гипофизарно-тиреоидной, начались со снижения уровня прогестерона на 2-й день БЩЖ (после однократного введения КИ), гормоны гипофиза снизились только на 3-й день блокады, эстрадиол повысился на 4-й. Исходя из изло-

женных данных, можно было бы предположить, что изменения ФСГ и ЛГ при БЩЖ вторичны, однако единственным гормоном гипофизарно-гонадной системы, нормализующимся при ребаунд-эффекте, был лютеинизирующий гормон.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что йодиндуцированная блокада щитовидной железы оказывает подавляющее влияние на репродуктивную систему самок крыс. Однако вопрос об уровне первичного воздействия КИ (гипофиз или/и яичники) остается открытым.

### Литература

1. Особенности влияния йодида калия на функциональные параметры тиреоидной и репродуктивной системы самок крыс / Н.Л. Басалаева, В.К. Стрижиков, Н.Т. Мифтахутдинов и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – Вып. 23. – № 19 (195). – С. 77–79.
2. 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. Коротеева // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2012. – Вып. 31. – № 21 (280). – С. 63–65.
3. Особенности влияния различных доз йодида калия на функциональные параметры тиреоидной и репродуктивной системы самок крыс / Н.Л. Басалаева, В.К. Стрижиков, Н.Т. Мифтахутдинов и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2011. – Вып. 26. – № 7 (224). – С. 72–75.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Guidance Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation. Emergencies U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2001.
9. 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.

10. 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.
11. Langer, P. Fluctuation of Thyroid Function Following a Single and Repeated Administration of Antithyroid Drugs / P. Langer // *Endocrin.* – 1968. – Vol. 83. – P. 1268–1272.
12. Meck, R.A. Criteria for the administration of KI for thyroid blocking of radioiodine / R.A. Meck., M.S. Chen, P.J. Kenny // *Health Phys.* – 1985. – Vol. 48, № 2. – P. 141–157.
13. Nauman, J. Iodide Prophylaxis in Poland After the Chernobyl Reactor Accident: Benefits and Risks / J. Nauman, J. Wolff // *Am J Med.* – 1993. – Vol. 94. – P. 524–532.
14. Poppe, K. Thyroid disease and female reproduction / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinooer // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – Vol. 66. – P. 309–321.
15. The distribution of radioactive iodine in human tissues: necropsy study in nine patients / J.B. Trunnell, B.J. Duffy, J. Godwin et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* September. – 1950. – Vol. 10 (9). – P. 1007–1021.
16. Thyroid uptake and radiation dose after (131) I-lipiodol treatment: is thyroid blocking by potassium iodide necessary? / K. Bacher, B. Brans, M. Mon-sieurs et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2002. – Vol. 29, № 10. – P. 1311–1316.

**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.

**Стрижикова Светлана Викторовна**, доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии и гистологии, Уральская государственная академия ветеринарной медицины (Троицк), conf.usavm@mail.ru.

**Рахманова Гульнара Михайловна**, врач-лаборант иммунологической лаборатории, Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД» на ст. Челябинск», rahgulya@yandex.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. 78–81**

## THE EFFECT OF IODINE INDUCED THYROID BLOCKADE ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF FEMALE RATS' PITUITARY-GONADAL SYSTEM

*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,*

*S.V. Strizhikova, Ural State Academy of Veterinary Medicine, Troitsk, Russian Federation, conf.usavm@mail.ru,*

*G.M. Rahmanova, Road Clinical Hospital "RGD", Chelyabinsk, Russian Federation, rahgulya@yandex.ru,*

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

The experimental study revealed that iodine-induced thyroid blockade of female rats is accompanied by short-term constant estrous.

*Keywords: potassium iodide, that iodine-induced thyroid blockade, FSH, LG, estradiol, progesterone.*

*Поступила в редакцию 27 сентября 2013 г.*