

хідності її видалення через певний час, дозволяє зробити "кінцеву тиреоїдектомію" з мінімальним ризиком ускладнень.

3. Виконання тиреоїдектомії у два етапи при фолікулярних новоутвореннях щитоподібної залози за розробленою методикою знижує кількість таких післяопераційних ускладнень як парез п.laryngeus recurrens і стійкий гіпопаратиреоз у два рази порівняно зі стандартним варіантом тиреоїдектомії.

Література

1. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
2. Brooks A.D., Shaha A.R., DuMornay W. et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors // Ann. Surg. Oncol. 2001, 8, N 2, 92-100.
3. Shaha A.R. Invited commentary: Minimally invasive follicular thyroid carcinoma // Surgery. 2001, 130, N 1, 119-120.
4. Shaha A.R. Thyroid cancer: extent of thyroidectomy // Cancer Control. 2000, 7, N 3, 240-245.
5. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // Surgery. 1995, 118, N 6, 1131-1136.
6. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness // Br. J. Cancer. 2004, 90, N 11, 2219-2224.
7. Валдина Е.А. Повторные операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы // Вопросы онкологии. 1999, 45, № 3, 308-310.
8. Романчишен А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. К.: Наука, 1992. 258 с.
9. Коваленко А.Е. Особенности клиники и хирургического лечения больных раком щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: Дис. д-ра мед. наук. К., 2003. 175 с.

(Надійшла 23.06.2004)

Ендокринологія 2004, Т.9, № 2, с. 239-243

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЛІПІДАМИ СПЕРМИ ТА ЧОЛОВІЧОЮ НЕПЛІДНІСТЮ

В.М.Маргітич¹, Н.М.Гула^{1}, М.Д.Тронько², Є.В.Луцицький², С.К.Коб'яков², Т.М.Горідько¹*

¹*Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, 01030 Київ;*

²*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*

Важлива роль щитоподібної залози у забезпеченні фертильної спроможності жінки загальновідома [1-4]. В той же час більшість дослідників відводять тиреоїдній системі другорядну роль у патогенезі чоловічої неплідності [5]. Така дум-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, 01030 Київ, Україна

ка обумовлена відсутністю органічних уражень щитоподібної залози у більшості неплодних чоловіків, хоча наявні роботи засвідчують важливу роль гіпофізарно-тиреоїдної системи у збереженні репродуктивної спроможності чоловіків [6].

Нещодавно було знайдено, що відсоток рухомих сперматозоїдів корелює з кількістю вільного тироксину у циркулюючій крові [7], а у пацієнтів з обструкцією сім'явивідних протоків спостерігається підвищений рівень тиреотропіну, пролактину та фолітропіну [8]. Рівень тироксину крові позитивно корелює з кількістю сперматозоїдів та процентом їх рухомих форм, тим часом між рівнем трийодтироніну, індексом вільного тироксину та показниками спермограми кореляції встановлено не було [9].

Загальновідомо, що дозрівання сперматозоїдів залежить від кількісного вмісту андрогенів у гонадах та деяких інших чинників [10]. Недавно проведені дослідження вказують на важливу роль також і тиреоїдної системи в забезпеченні фертильної спроможності сперматозоїдів. Продемонстровано, що призначення щурам тиреостатика пропілтіоурацилу, що частково пригнічує функцію щитоподібної залози, від самого народження аж до статевого дозрівання призводить до збільшення кількості клітин Лейдіга, Сертолі та продукції сперми [11]. А за експериментального гіпертиреозу, викликаного уведенням тироксину дозріваючим щурам, знайдено зниження кількості сперматозоїдів як в голівці, так і у хвості епідидиміса [12]. Втім, виражений гіпотиреоз, обумовлений тотальною тиреоїдектомією зрілих щурів, на відміну від часткового пригнічення функції щитоподібної залози за допомогою тиреостатика, спричиняє вірогідне зменшення кількості сперматозоїдів в епідидимісі щурів та істотно пониження їх рухомості. При цьому зазнають змін і епідидимальні ліпіди. Замісна терапія тироксином нормалізує рухомість сперматозоїдів, але не їх кількість [13].

Відомо, що тиреоїдні гормони регулюють функціональну активність мітохондрій [14]. За чоловічої неплодності спостерігається активація процесів вільнорадикального окиснення, що пов'язано з порушенням функції мітохондріальної NADH-залежної оксидоредуктази (діафрази) [15]. На сьогодні чітко встановлено, що головним механізмом апоптозу клітин, викликаного дією вільних радикалів, є вивільнення цитохрому С з мітохондрій в цитозоль [16]. На разі не встановлено, чи олігозооспермія пов'язана з апоптозом сперматозоїдів під час їх процесингу. Тим часом доведено, що апоптоз супроводжується активацією ферменту скрамблази, яка здійснює трансфер фосфатидилсерину з внутрішнього листка плазматичної мембрани на зовнішній [17]. Нещодавно було показано, що в сперматозоїдах неплодних чоловіків відбувається акумуляція даного фосфоліпиду у зовнішньому листку плазматичної мембрани [18].

У зв'язку з вищевикладеним за мету роботи було покладено вивчити стан функціональної активності щитоподібної залози, сперматологічні параметри еякуляту та вміст фосфатидилсерину в сперматозоїдах неплодних чоловіків з нормо- та олігозооспермією.

Матеріали та методи

Обстежували 27 чоловіків, з них – 14 хворих на неплодність (8 – з нормозооспермією та 6 – з олігозооспермією) і 13 здорових осіб репродуктивного віку (10 – з нормоспермією та 3 – з олігоспермією), що мають дітей. Всім обстеженим чоловікам робили сперматологічне дослідження еякуляту згідно з рекомендаціями ВООЗ, забирали кров на гормональний аналіз, а також вивчали вміст фосфатидилсерину в сперматозоїдах. Вміст тиреотропіну в плазмі крові визначали за допомогою тест-набору RIA-mat TSH ("Byk Sangtek Diagnostica", Німеччина), тироксину – за допомогою ріо-Т₄-ІІГ (Білорусь). Після розрідження до еякуляту додавали розчин Кребса-Рингера (рН 7,4) у співвідношенні 1:3, обережно перемішували шляхом піпеткування й центрифугували при 600 g протягом 12 хв. Супернатант обережно забирали, а осад тричі промивали ідентичними об'ємами середовища виділення. Наприкінці до осаду додавали 0,15 М розчин NaCl до досягнення концентрації сперматозоїдів 10-50 млн/мл. З суспензії сперматозоїдів готували ліпідний екстракт за методом Блал-

Дайера [19]. Фосфатидилсерин сперматозоїдів аналізували за допомогою високоефективної двовимірної мікротонкошарової хроматографії на силікагелі КСК-2.

Результати та їх обговорення

У табл. 1 наведено основні сперматологічні показники еякуляту обстежених чоловіків. Показники спермограми здорових чоловіків з олігозооспермією практично не відрізнялися від таких з нормозооспермією, окрім вірогідно нижчої кількості сперматозоїдів в 1 мл еякуляту. В той же час у групах неплодних чоловіків з нормо- та олігозооспермією спостерігалось істотне пониження рухомості сперматозоїдів, кількості їх живих форм, а також вірогідне підвищення відсотка патологічних форм сперматозоїдів.

Таблиця 1. Основні показники спермограми обстежених чоловіків (M±m)

Сперматологічні параметри	Здорові чоловіки		Неплодні чоловіки	
	з нормозооспермією (n=10)	з олігозооспермією (n=3)	з нормозооспермією (n=8)	з олігозооспермією (n=6)
Об'єм еякуляту, мл	4,1±0,7	2,3±0,5	2,4±0,3*	2,6±0,6
Кількість спермій в 1 мл еякуляту, 10 ⁶	94,5±12,1	26,3±3,0*	182,0±48,5	17,8±6,0*
Рухомі, %	67,4±3,1	39,3±17,3	53,5±5,5*	31,8±9,2*
Живі, %	72,2±3,2	69,7±7,4	55,9±5,3*	39,0±9,5*
Патологічні форми, %	22,7±3,5	30,3±6,4	42,8±6,8*	51,3±4,6*

Примітка: тут і далі позначкою * помічено вірогідні зміни стосовно здорових осіб з нормозооспермією.

Як впливає з результатів визначення вмісту тиреотропіну та тироксину у плазмі крові неплодних осіб, тиреоїдний статус олігозооспермічних здорових осіб не відрізняється від такого в нормозооспермічних (табл. 2). Рівень тиреотропіну в циркулюючій крові в обох групах неплодних хворих не відрізняється від такого у здорових осіб. Проте рівень тироксину має тенденцію до вірогідного зростання у випадку неплодних хворих з нормозооспермією порівняно зі здоровими особами з нормозооспермією (t=1,85). А в неплодних чоловіків з олігозооспермією кількість тироксину вірогідно перевищує такий показник у здорових осіб з нормозооспермією, що добре узгоджується з даними літератури [11-13].

Визначення вмісту фосфатидилсерину у сперматозоїдах обстежених чоловіків показало, що в обох групах неплодних хворих спостерігається істотне підвищення рівня фосфатидилсерину порівняно зі здоровими особами з нормозооспермією (табл. 3). Ймовірно, що накопичення фосфатидилсерину у сперматозоїдах неплодних чоловіків, особливо в групі пацієнтів з олігозооспермією, може вказувати на важливу роль цього фосфоліпиду в патогенезі олігозоо-

Таблиця 2. Вміст тиреотропіну та тироксину у плазмі крові неплодних чоловіків (M±m)

Гормони	Здорові чоловіки		Неплодні чоловіки	
	з нормозооспермією (n=10)	з олігозооспермією (n=10)	з нормозооспермією (n=10)	з олігозооспермією (n=6)
Тиреотропін, мМОд/л	1,9±0,4	1,2±0,2	1,8±0,2	1,7±0,3
Тироксин, нмоль/л	91,0±3,0	103,0±11,6	99,0±3,1	108,0±5,6*

Таблиця 3. Вміст фосфатидилсерину в сперматозоїдах неплідних чоловіків (мкг P₁ / 10⁹ сперматозоїдів, M±m, n=3-8)

Здорові чоловіки		Неплідні чоловіки	
з нормозооспермією	з олігозооспермією	з нормозооспермією	з олігозооспермією
4,4±0,7	43,0±25,1	8,4±1,5 *	37,2±8,0 *@

Примітка: позначкою @ помічено вірогідні зміни порівняно з групою неплідних чоловіків з нормозооспермією.

спермії. Не виключено, що накопичення фосфатидилсерину у сперматозоїдах відбувається під впливом тироксину крові за умов активації вільнорадикальних процесів у цих клітинах, оскільки метаболізм ліпідів та окисно-відновні реакції знаходяться під контролем тиреоїдних гормонів. Отже, як робочу гіпотезу можна висловити припущення, що за неплідних станів порушення фертильного потенціалу та олігозооспермія може бути зумовлена дисфункцією тиреоїдної системи. Не виключено, що за неплідності реалізуються такі ланки патогенезу олігозооспермії: тиреоїдна дисфункція на тлі активації процесів вільнорадикального окиснення в чоловічому репродуктивному матеріалі > акумуляція фосфатидилсерину в сперматозоонах > апоптотична загибель сперматозоонів з нормо- або олігозооспермією > неплідність. Однак дана гіпотеза ще потребує подальшого експериментального підтвердження.

Таким чином, у представленій роботі вперше показано тісний зв'язок між підвищеним рівнем тироксину у крові, накопиченням фосфатидилсерину у сперматозоїдах та олігозооспермією й чоловічою неплідністю.

Література

1. Poppe K., Glinde D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy // Hum. Reprod. Update. 2003, 9, N 2, 149-161.
2. Poppe K., Velkeniers B. Thyroid and infertility // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2002, 64, N 6, 389-399.
3. Poppe K., Glinde D., Van Steirteghem A. et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women // Thyroid. 2002, 12, N 11, 997-1001.
4. Johnson C.A. Thyroid issues in reproduction // Clin. Tech. Small Anim. Pract. 2002, 17, N 3, 129-132.
5. Trummer H., Ramschak-Schwarzer S., Haas J. et al. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males // Fertil. Steril. 2001, 76, N 2, 254-257.
6. Baker H.W. Reproductive effects of nontesticular illness // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1998, 27, N 4, 831-850.
7. Hammami M.M. Hormonal evaluation in idiopathic oligozoospermia: correlation with response to clomiphene citrate therapy and sperm motility // Arch. Androl. 1996, 36, N 3, 225-232.
8. Spitz I.M., Levitt B., Zylber-Haran E. et al. The dissociation of the exaggerated prolactin and thyrotropin responses in seminiferous tubule failure following the administration of a double-pulse of thyrotropin-releasing hormone // J. Endocrinol. Invest. 1983, 6, N 4, 273-276.
9. Abbaticchio G., Giorgino R., Gentile F.M. et al. Male fertility and thyroid hormones // Acta Eur. Fertil. 1981, 12, N 3, 255-260.
10. Hafez B., Goff L., Hafez S. Recent advances in andrology research: physiopathology and clinical application to fertility and infertility // Arch. Androl. 1997, 39, N 3, 173-195.
11. Hardy M.P., Sharma R.S., Arambepola N.K. et al. Increased proliferation of Leydig cells induced by neonatal hypothyroidism in the rat // J. Androl. 1996, 17, N 3, 231-238.
12. Kumar P.N., Aruldas M.M., Juneja S.C. Influence of hyperthyroidism induced at prepuberty on the epididymal lipids, number and motility of spermatozoa in rats // Reprod. Fertil. Dev. 1996, 8, N 3, 373-378.

13. Kumar P.N., Aruldas M.M., Juneja S.C. Influence of hypothyroidism induced at prepuberty on epididymal lipids and the number and motility of spermatozoa in rats // *Int. J. Androl.* 1994, 17, N 5, 262-270.
14. Weitzel J.M., Iwen K.A., Seitz H.J. Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone // *Exp. Physiol.* 2003, 88, N 1, 121-128.
15. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // *Fertility and Sterility.* 2003, 79, N 4, 829-843.
16. Petrosillo G., Ruggiero F.M., Paradies G. Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria // *FASEB J.* 2003, 17, N 15, 2202-2208.
17. Liu J., Dai Q., Chen J. et al. Phospholipid scramblase 3 controls mitochondrial structure, function, and apoptotic response // *Mol. Cancer Res.* 2003, 1, N 12, 892-902.
18. Barroso Villa G., Karchmer Krivitzky S., Castelazo Morales E. et al. Changes in mitochondrial membrane potentials and its exponential relation with phosphatidylserine translocation in the plasma membrane as markers in the initial events of apoptosis: evaluation in different spermatid fractions // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2002, 70, 182-189.
19. Bligh E.G., Dyer W.I. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959, 37, 911- 917.

(Надійшло 5.04.2004)

Ендокринологія 2004, Т.9, № 2, с. 243-247

ЗАСТОСУВАННЯ БІОПРЕПАРАТУ ІЗ БАЦИЛ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Н.В. Бойко, М.В. Кривцова, З.Й. Фабрі*

Ужгородський національний університет, 88000 Ужгород, Україна

Як відомо, захворювання щитоподібної залози часто супроводжуються дисфункціями імунної реактивності організму [1, 2]. Виникає питання, чи спрямована корекція імунної відповіді забезпечуватиме ефективний вплив на стан тиреоїдної системи? Про значну вірогідність позитивної відповіді на це принципове питання свідчить, по-перше, сам факт надзвичайно тісного взаємозв'язку функціонування тиреоїдної та імунної систем людини [1-3]. По-друге, результати клінічних досліджень вказують на можливість використання виявлених зсувів імунної системи для діагностики гіпотиреозу [4]. Нарешті, одержано перші позитивні результати диференційованого застосування імунорегулюючих препаратів у лікуванні хворих на гіпотиреоз [2].

Виразними імуномодулюючими властивостями характеризуються пробіотики – біопрепарати на основі живих бактеріальних культур (в тому числі із бацил), що широко використовуються як у ветеринарній, так і в медичній практиці, насамперед, для профілактики і терапії шлунково-кишкових розладів різної

* Адреса для листування (Correspondence): Ужгородський національний університет, вул. А.Волошина, 54, 88000 Ужгород, Україна; E-mail: nadiya@sas.upenn.edu