

## ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРУ ЗВ'ЯЗКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, ГЕМОСТАЗУ І ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ

© О. Ф. Мисник

*За останні роки експериментально підтверджено зміну активності факторів згортання крові при гіпотиреозі, зв'язок ПОЛ-ЩЗ з гемостазом: T<sub>3</sub> пригнічує пероксидацію в мікросомальній фракції гепатоцитів, тироліберин обмежує накопичення продуктів ПОЛ, концентрація ферментів-антиоксидантів змінюється при різних ступенях ураження ЩЗ, особливо при онкології ЩЗ – іде накопичення продуктів ПОЛ. Це вказує, що ЩЗ регулює процеси ПОЛ, а її функціонування залежить від стану ПОЛ*

**Ключові слова:** гемостаз, пероксидне, антиоксидантна, коагуляційний, тромбоцити, гіпотиреоз, прокоагулянтна, агрегаційна, гормони, залоза

*In recent years, it is experimentally confirmed the change of activity of blood coagulation factors in hypothyroidism, connection of lipid peroxidation-thyroid (LP-T) with hemostasis: T<sub>3</sub> inhibits peroxidation in microsomal fraction of hepatocytes thyroliberyn limits the accumulation of LP products, concentration of enzymes-antioxidant varies at different stages of thyroid lesions, especially in thyroid oncology – accumulation of LP products. This indicates that the thyroid regulates the LP processes and its operation depends on the LP*

**Keywords:** hemostasis, peroxide, antioxidant, coagulation, platelets, hypothyroidism, pro-coagulating, aggregative, hormones, gland

### 1. Вступ

Поширеність гіпотиреозу серед населення постійно збільшується. У дорослих частота його серед жінок становить від 1,4 до 2 %, а серед чоловіків – 0,2 %. [1]. В Україні зареєстровано близько 80 тис. хворих. Показник захворювання населення становив у 2009 році 21,9 на 100000. Найбільша поширеність гіпотиреозу відноситься до людей у віковій групі понад 60 і більше років. Патогенетично синдром гіпотиреозу неоднорідний. Наявні скарги пов'язують із гіпотиреозом лише після виявлення гормональних змін. Серед основних порушень біосинтезу гормонів щитовидної залози (ЩЗ) є первинні порушення функції ЩЗ, зменшення функціональної активності її тканини, дефект захоплення йоду ЩЗ, дефект комплексування, біосинтезу гормонів і секреція аномальних йодпротеїнів, гіпофізарні відхилення продукції тиреоїберину (вторинний гіпотиреоз). Кожній цій формі гіпотиреозу відповідає певний спектр етіологічних факторів.

Дисфункція щитовидної залози супроводжується зміною вмісту гормонів в плазмі крові, гемостатичними зрушеннями [2–6], які в свою чергу впливають на енергопластичні процеси, агрегатний склад крові, синтез білка і характеризуються пригніченням процесів фізіологічної репаративної регенерації тканин, ушкодженням серцево-судинної системи, багатьох органів і інших систем організму. Доказаний зв'язок пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) з гемостазом [7–9], вплив ПОЛ на функцію гормонів ЩЗ [10], на внутрішньо-судинний гемостаз[6].: у генетичних гіпертиреїдних щурів змінена пероксидантна активність фолікулярних клітин ЩЗ [11], трийодтиронін (T<sub>3</sub>) пригнічує пероксидацію в мікросомальній фракції гепатоцитів, в малих дозах гормони ЩЗ гальмують ПОЛ в тканинах [12], тироліберин контролює продукцію тиреотропіну і гальмує ліпід-пер-

оксидазну активність в ЩЗ, що є прямим доказом на зв'язок інтенсивності пероксидного окислення ліпідів з функцією ЩЗ. Є прямі докази зв'язку ПОЛ і гемостазу: на сьогодні ми можемо обмежити порушення гемостазу, ввівши комбінацію вітамінів-антиоксидантів(А,Е,С,Р) – при тромбінемії зменшується глибина гіпокоагулемії споживання [7], попереджує гемокоагуляційнізрушення при оперативних втручаннях [13], введенні стероїдних гормонів [7, 8].

У відповідності до вище сказаного наше завдання і полягає експериментально дослідити вплив гормонів ЩЗ на інтенсивність пероксидного окислення ліпідів, зв'язок ПОЛ з гемостазом, які б підтвердили чи спростували дані попередніх досліджень і допомогли клініцистам виявляти стан гіпотиреозу не лише після виявлення гормональних змін в організмі людини.

### 2. Обґрунтування досліджень

Дані досліджень (1998–2011 рр.) говорять, що у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) знаходили пряму залежність між рівнем тиреоїдних гормонів (T<sub>3</sub> і T<sub>4</sub>) в крові і гемокоагуляційними зрушеннями (И. Е. Попова, 1998, 1999, А. И. Волков, 2000 [6]). Характер цих зрушень дозволяв трактувати їх як ознаку гіпокоагулемії споживання. Згідно клінічним спостереженням це можливе лише в тому випадку, якщо цим зрушенням передують зміни гіперкоагуляційного характеру в ранній стадії гіпертиреозу. Клінічно найвагомимим синдромом, що розвивається при ДТЗ синдромі внаслідок гіперстимуляції ЩЗ антитілами до рецепторів тиреотропних гормонів є тиреотоксикоз. Зміни в основному обміні, збільшення продуктів пероксидації в плазмі крові, зміни в серцево-судинній системі, особливо міокард передсердь – найчутливіший до тиреотоксикозу структурі, у якої найбільша щільність рецепторів до тиреоїдних гор-

монів, і нервова система. Природньо, клініцисти не мають можливості оцінити ранні стадії тиреотоксикозу, тому що хворі звертаються за лікарською допомогою лише після помітних змін в стані здоров'я – після появи суб'єктивних ознак.

Дослідження зв'язку ЩЗ і ПОЛ розпочато в 1975 році, де описували здатність тироксину гальмувати ПОЛ в субмікросомальній системі, що містить НАДФН<sup>+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, НАДФН<sup>+</sup> - залежну цитохромредуктазу С (Suwa, Nakano, 1975), що вільний дийодтирозин конкурентно гальмує не тільки йодування тиреоглобуліну, але і пероксидацію йододу (Dume e.a.), що ЩЗ генетично гіпертиреїдних гомозиготних щурів, які мають високий вміст тироксину в крові, підвищений рівень тиреотропного гормону, знижений вміст трийодтироніну, характеризується помірною пероксидазною активністю (Gomba e.a., 1976). Пізніше клініцисти підтвердили наявність зв'язку стану ЩЗ і швидкістю процесів пероксидації йодиду (Rommeier e.a., 1976). Те, що функція ЩЗ залежить від процесів ПОЛ сумніву не підлягає: при дії прооксидантів знижується концентрація трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) і тетраїодтироніну (Т<sub>4</sub>) в плазмі крові. Це проходить із-за активації реакції пероксидації, що призводить до деструкції мембран [14]. Активація цих реакцій – зменшення активності каталази призводить до руйнування фолікул і як наслідок – зменшення на 50 % рівня тиреоїдних гормонів в крові. При онкології це особливо помітно: різко знижується антиоксидантний потенціал і накопичуються продукти ПОЛ [15]. Оцінюючи ПОЛ і рівень церулоплазміну (білок антиоксидантного захисту), було встановлено, що у хворих на гіпо- і гіпертиреоз інтенсивність ПОЛ вище, ніж у здорових, що при гіпотиреозі, особливо при проведенні тиреоїдектомії, ПОЛ прискорюється: післяопераційний стійкий гіпотиреоз розвивається у 35–48 % хворих, зазвичай впродовж року. Механізм розвитку гіпотиреозу після субтотальної резекції не цілком зрозумілий. Можна припустити, що він зумовлений регенераторною здатністю ЩЗ, її функціонуванням та автоімунним ураженням ЩЗ, який призводить до дегенерації фолікулярних клітин і зменшення функціонально активної тканини залози, що заміщується фіброзною тканиною. При атрофічній формі гіпотиреозу фолікулярна тканина практично відсутня.

Таким чином, ПОЛ в організмі зв'язно залежить від функціонального стану ЩЗ, однак ця залежність не може бути визначена однозначно, оскільки знаходили в експериментах і на практиці як активацію, так і процеси гальмування ПОЛ при гіпер-і гіпофункції ЩЗ. Можливо це пов'язано з дозами тиреоїдних гормонів, їх ефективністю та об'єктом, де проводилось визначення інтенсивності ПОЛ, адже на це впливає цілий ряд факторів: гіперліпідемія, порушення обміну глюкози, холестеринемія, дієтичні фактори та ін. Отже, при надлишку гормонів ЩЗ в більшості проходить спочатку гіперкоагулемія, а потім зниження загортання активності крові і поява ознак гіпокоагулемії споживання, тому хворі і не звертаються за медичною допомогою, а при появі суб'єктивних ознак лікар більш всього зустрічається з наслідком. Потрібно підтвердити стан ЩЗ,

гемостазу і процесів ПОЛ, визначаючи при цьому рівень Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> в плазмі крові.

Залежність функції ЩЗ і гемостазу, двосторонній зв'язок ПОЛ-гемостазу, вплив гормонів ЩЗ на внутрішньосудинний гемостаз і визначили мету наших досліджень.

### 3. Мета роботи

В цій роботі ми експериментально вивчали динаміку розвитку гемостатичних зрушень при медикаментозному зниженні рівня тиреоїдних гормонів в крові, одночасно оцінюючи зв'язок гемостатичних зрушень зі змінами ПОЛ в плазмі і в тромбоцитах за рівнем Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> в крові.

Для досягнення мети роботи потрібно було:

1. Вивчити динаміку змін коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу при різних станах гіпотиреозу у експериментальних тварин на фоні звичайного раціону харчування.

2. Визначити рівень тиреоїдних гормонів при різних станах гіпотиреозу у експериментальних тварин на фоні звичайного раціону харчування.

3. Вивчити динаміку змін коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу при різних станах гіпотиреозу у експериментальних тварин на фоні пригнічення активації ПОЛ.

4. Визначити рівень тиреоїдних гормонів при різних станах гіпотиреозу у експериментальних тварин на фоні пригнічення активації ПОЛ.

### 4. Матеріали та методи

Всі експериментальні дослідження проводились на базі Тюменської медичної Академії на білих щурах-самцях (кількість 78, маса 150±15). Тварин тримали на звичайному змішаному раціону віваріума, але за неділю до експерименту перевели на каші (ячмінна та вівсяна крупи з добавкою рослинного масла - для кращого введення медикаментозних препаратів, половину яких вносили в перші півпорції ранком, іншу – після обіду).

Проби крові брали з яремної вени в шприц, що містив стабілізуючий розчин (3,8 % лимоннокислий натрій, 1:10). Тварин усиляли диетиловим ефіром.

Для оцінки коагуляційного гемостазу вивчали сукупність показників:

1. Активованій час згортання рекальцифікованої плазми (АЧР), використовуючи каолін в якості активатора контактної фази.

2. Активованій частково тромбоцитарній час згортання плазми (АЧТЧ) визначали в безтромбоцитарній плазмі в умовах стандартизованої контактної активації (каолін) і активації фосфоліпідами внутрішнього механізму згортання крові (еритрофосфатид).

Для оцінки інтенсивності внутрішньо-судинного згортання визначали:

1. Концентрацію загального фібриногену (ФГ) в плазмі крові – спектрофотометрично, використовуючи згусток фібрину в пробі АЧР (А. Ш. Бишевский, В. Мохнатов, 1969).

2. Вміст продуктів деградації фібрину (ПДФ) – по Nanniga-Luest в модифікації А. Ш. Бишевського і інш., 1996.

3. Вміст тромбоцитів в периферичній крові (ТЦ) – уніфікованим методом (В. В. Меньшиков, 1987).

4. Вміст розчинних комплексів мономерного фібрину (РКМФ), (А. П. Момот и др., 1999).

5. Спонтанну агрегацію (СА) – в модифікації Н. И. Тарасовой (В. П. Балуда и др., 1980).

Для оцінки стану ПОЛ і антиоксидантної активності в плазмі і в тромбоцитах визначали:

1. Вміст первинних дієнових кон'югатів (ДК).

2. Вторинних продуктів ПОЛ, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК)-флуориметр «Біан130».

3. Період індукції (ПІ)-(В. Н. Ушкалова, Н. В. Йонидис, 1986).

4. Швидкість окислення (ШО).

5. Загальну коагуляційну активність тромбоцитів (ЗКАТ) (А. Ш. Бышевский и др., 1996).

6. Рівень тиреоїдних гормонів –  $T_3$  та  $T_4$ .

Субстратом для оцінок інтенсивності ПОЛ використовували плазму, тромбоцити, клітини, які раніше інших реагують на про- і антиоксиданти і є важливим джерелом ліпопероксидів в плазмі крові.

Гормони щитовидної залози визначали імуноферментним методом (радіоімунний метод з набором рІо-ЕЗ-ПГ і рІо-Т4-ПГ – в нмоль/л- $T_3$ , нмоль/л- $T_4$ ).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики для малих рядів спостережень, за допомогою пакетів прикладних стандартних комп'ютерних статистичних програм Microsoft Excel, Statisti. Для визначення достовірності різниці вираховували коефіцієнт Стьюдента.

### 5. Результати досліджень

За останні роки експериментально підтверджено зміну активності деяких факторів згортання крові при гіпер- і гіпотиреозі, зв'язок ПОЛ з гемостазом [7–9, 16]; трийодтиронін ( $T_3$ ) пригнічує пероксидацію в мікросомальній фракції гепатоцитів, а для гіпертиреозу характерним є активація ПОЛ - прискорення пероксидації ліпопротеїнів [13]. Відомо: при тиреопотіях процеси ПОЛ посилені, а антиоксидантна активність пригнічена [17, 18], антиоксиданти покращують функцію ЩЗ [19, 20], а пероксидаза ЩЗ, що є мішенню тиреостатиків (Orgiazzi e. a., 1994), причетна не тільки до використання йоду, а й до продукції пероксидів.

Існують непрямі докази зв'язку процесів ПОЛ-ЩЗ: інгібітори пероксидази ЩЗ змінюють процеси ПОЛ в ній [30], а тироліберин обмежує накопичення продуктів ПОЛ в тканинах [21]. Все це вказує, що

ЩЗ відіграє важливу роль в регуляції ПОЛ, а її функціонування в свою чергу залежить від стану ПОЛ. Існують докази щодо зв'язку ПОЛ-гемостаз:

1. Антиоксиданти обмежують активність тромбоцитів прооксидантами, посилюючи ефекти антитромбоцитарних засобів, попереджують гемостатичні зрушення при оперативних втручаннях, гестозі (Т. П. Шевлюкова 1998, 2000), інсультах (Л. И. Рейхерт, 1999), введення стероїдних гормонів [8].

2. Антиоксиданти обмежують гемостатичні зрушення при патологічних станах, збільшують толерантність тварин до тромбіну [7, 16].

3. Концентрація ферментів-антиоксидантів каталази, ксантиоксидази, глутатіонпероксидази змінюються при різних ступенях ураження ЩЗ [15], особливо це помітно при онкології ЩЗ: досить помітне зниження антиоксидантного потенціалу і накопичення продуктів ПОЛ.

Гіпотиреоз в експериментах моделювали щоденним введенням в раціон мерказолілу в дозі 12мг/кг маси тіла протягом 15 днів. В такій дозі мерказоліл, що має антитиреоїдні властивості, на 14 день (за даними експериментальних спостережень) пригнічує функцію щитовидної залози [12] і призводить до зниження рівня тиреоїдних гормонів в крові. В експерименті ми вивчали динаміку розвитку гемостатичних зрушень при екзогенному чи медикаментозному зниженні рівня тиреоїдних гормонів в крові, одночасно оцінюючи зв'язок гемостатичних зрушень зі змінами процесів ПОЛ в тромбоцитах і в плазмі за рівнем  $T_3$  та  $T_4$  в крові. Пробі крові брали через 3–5–10–15 днів, де визначали показники гемостазу, ПОЛ в тромбоцитах і в плазмі крові (табл. 1).

Глибина гіпотиреозу, викликана мерказолілом, порівняно низька:  $T_4$  знизився лише на 40 %. Щоб мати можливість співставити глибину гіпотиреозу з інтенсивністю зрушень процесів ПОЛ і гемостазом ми провели експерименти з 6-МТУ - препаратом, що викликає у морських свинок і у щурів практично повну блокаду функції ЩЗ. Доза 300 мг/кг маси тіла. Цей тиреостатик уже на 15-й день викликав суттєвий приріст маси тіла, ЩЗ, зміну мікроскопічної структури щитовидної залози і вміст  $T_4$  в крові (табл. 2).

Серія експериментів зі щурами при введенні 6-МТУ дозволила порівняти зміни показників пероксидного окислення ліпідів і гемостазу зі змінами рівня тиреоїдних гормонів. Для чого в черговий раз проводим серію дослідів і на 15-й та 30-й дні введення 6-МТУ відбирали пробі крові у щурів, визначаючи показники стану ПОЛ і гемостазу. Доза 6-МТУ 300 мг/кг, щоденно в складі раціону (табл. 3).

Таблиця 1

ПОЛ в тромбоцитах (верхня стрічка) і в плазмі крові (нижня стрічка). Тромбоцитарний і коагуляційний гемостаз, вміст Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> в крові при гіпотиреозі(по 6 шурів на етапі, всього 30 осіб)

| Показники               | Контроль   | 3-й день   | 5-й день   | 10-й день  | 15-й день  |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ДК, А/мг ліпідів        | 0,04±0,007 | 0,05±0,006 | 0,04±0,005 | 0,05±0,009 | 0,02±0,003 |
|                         | 0,03±0,006 | 0,03±0,007 | 0,02±0,004 | 0,04±0,007 | 0,02±0,004 |
| ТБК, од/мг ліпідів      | 0,71±9,05  | 0,70±0,06  | 0,74±0,06  | 0,65±0,07  | 0,60±0,04  |
|                         | 0,32±0,03  | 0,35±0,04  | 0,35±0,05  | 0,36±0,04  | 0,27±0,02  |
| ПШ, хв/мл               | 46,2±3,0   | 47,1±2,8   | 47,1±3,1   | 49,3±3,1   | 53,2±1,8   |
|                         | 21,1±1,5   | 23,0±1,3   | 20,5±1,7   | 23,2±1,6   | 25,3±1,6   |
| ШО,мм <sup>3</sup> /хв  | 0,75±0,06  | 0,72±0,05  | 0,74±0,04  | 0,69±0,11  | 0,64±0,07  |
|                         | 0,18±0,006 | 0,19±0,008 | 0,20±0,009 | 0,16±0,011 | 0,14±0,008 |
| ТЦ, тис/мкл             | 739±21     | 761±27     | 810±31     | 746±29     | 898±25     |
| СА,%                    | 5,6±0,32   | 5,4±0,33   | 5,9±0,28   | 5,8±0,36   | 4,3±0,23   |
| ЗКАТ,%                  | 89,4±2,1   | 91,0±3,2   | 88,7±3,2   | 94,4±3,2   | 85,1±2,1   |
| АЧР, с                  | 55,2±1,8   | 54,6±1,9   | 56,2±1,9   | 59,1±1,9   | 61,2±1,2   |
| АЧТР, с                 | 39,1±1,00  | 40,2±1,1   | 40,7±1,3   | 42,0±1,4   | 44,0±1,2   |
| ФГ, г/л                 | 2,4±0,10   | 2,5±0,12   | 2,3±0,13   | 2,6±0,11   | 2,8±0,09   |
| ПДФ, мг%                | 16,1±1,6   | 15,8±1,4   | 17,0±1,7   | 18,2±1,7   | 14,0±0,9   |
| РКМФ,мкг/мл             | 25,1±0,9   | 24,7±0,8   | 24,9±1,1   | 27,1±1,3   | 20,3±0,7   |
| Т <sub>3</sub> ,нмоль/л | 1,61±0,31  | 1,57±0,21  | 1,48±0,18  | 1,22±0,41  | 0,97±0,14  |
| Т <sub>4</sub> ,нмоль/л | 63,1±6,3   | 60,1±4,3   | 55,6±3,7   | 51,1±3,2   | 27,8±3,2   |

Таблиця 2

Зміна маси тіла, ЩЗ і рівня Т<sub>4</sub> при введенні 6-МТУ, доза 300мг/кг

| Показники                       | Контроль  | 6-МТУ,15днів | 6-МТУ,30днів |
|---------------------------------|-----------|--------------|--------------|
| Приріст маси тіла, г/доба       | 1,85±0,08 | 2,01±1,10    | 2,2±0,91     |
| Маса ЩЗ, мг/100г                | 8,0±1,0   | 14,3±1,42    | 15,7±1,23    |
| Т <sub>4</sub> в крові, нмоль/л | 65,2±6,4  | 14,1±1,2     | 6,2±0,9      |

Таблиця 3

ПОЛ в тромбоцитах (верхня стрічка) і в плазмі крові(нижня стрічка). Тромбоцитарний і коагуляційний гемостаз на 15-й і 30- й дні, доза 6-МТУ300мг/кг (по 6 шурів на етапі, всього18)

| Показники              | Контроль     | 15 -й день   | 30-й день     |
|------------------------|--------------|--------------|---------------|
| ДК, А/мг ліпідів       | 0,045±0,0024 | 0,012±0,0031 | 0,008±0,00027 |
|                        | 0,043±0,0034 | 0,013±0,0024 | 0,012±0,0004  |
| ТБК, од/мг ліпідів     | 0,734±0,052  | 0,51±0,031   | 9,327±0,023   |
|                        | 0,312±0,029  | 0,194±0,021  | 0,109±0,018   |
| ПШ, хв/мл              | 47,4±3,30    | 54,7±2,40    | 68,1±1,80     |
|                        | 22,2±1,30    | 27,8±1,70    | 34,9±2,10     |
| ШО,мм <sup>3</sup> /хв | 0,71±0,05    | 0,51±2,40    | 68,1±1,80     |
|                        | 0,19±0,004   | 27,8±1,70    | 34,9±2,10     |
| ТЦ, тис/мкл            | 771±23       | 901±23       | 937±26        |
| СА,%                   | 5,1±0,30     | 3,4±0,21     | 2,5±0,09      |
| ЗКАТ,%                 | 82,5±1,70    | 69,9±2,00    | 58,3±1,90     |
| АЧР, с                 | 57,4±1,90    | 64,7±1,30    | 66,0±1,40     |
| АЧТР, с                | 41,2±1,30    | 45,9±1,70    | 46,1±1,80     |
| ФГ, г/л                | 2,3±0,11     | 2,9±0,08     | 3,1±0,08      |
| ПДФ, мг%               | 16,7±1,50    | 13,6±0,80    | 12,4±0,06     |
| РКМФ,мкг/мл            | 26,2±1,00    | 19,1±0,60    | 17,1±0,50     |

**6. Обговорення результатів**

Аналіз літератури останніх десятирок років вказує на необхідність глибокого вивчення гемостазу при гіпо- і гіпертиреозах, так як достовірно ми не можемо стверджувати, що стан гіпокоагулеміє як наслідок активації протизагортаючої системи (В. А. Шелл, 1972; М. Й. Неймарк,1977; Oosterom e.a., 1976),

або ж вона є наслідком прискореного вживання прокоагулянтів із-за активації постійного внутрішньосудинного згортання крові (Д. М. Зубаиров, 2000; И. Н.Бокарев, 2000а, б,в; Д. М. Зубаиров, Р. И. Литвинов,2000).

Важливим є те, що при огляді періодичної літератури знаходили факти, при яких активується

ПОЛ як при гіпер- так і при гіпотиреозі [2, 11, 20], (Guerrero e.a., 1999). Позитивний ефект у виборі експериментальних досліджень відіграли одиничні підтвердження використання антиоксидантів в лікуванні гіпертиреозу [14], а також на можливість використання антиоксидантів для профілактики геморагічних ускладнень при хворобах, пов'язаних з порушенням гемостазу [16].

Дослідження розпочали з вивчення коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу, а також ПОЛ при модифікації функціонального стану ЩЗ. Вивчали гемостаз на фоні гіпотиреозного стану, викликаного введенням мерказолілу, визначаючи рівень  $T_3$  та  $T_4$  в плазмі крові.

Моделюючи стан гіпотиреозу щоденним введенням в раціон мерказолілу в дозі 12 мг/кг (15 днів) та 6-МУ (препарат, що викликає практично повну блокаду функції ЩЗ в щурах) – доза 300 мг/кг, ми спостерігали зміни в системі гемостазу, в процесах пероксидації ліпідів і в самій ЩЗ: зниження рівня інтенсивності процесів ПОЛ, причому ступінь зниження наростає по мірі збільшення часу введення мерказолілу, 6-МУ. При обробці даних ми побачили зміну всіх показників від норми: послаблення прокоагулянтної і агрегаційної активності тромбоцитів, уповільнення реакції їх вивільнення, ознаки гіпокоагулемії, інтенсивність постійного внутрішньосудинного згортання крові, ПОЛ. Ступінь зниження антиоксидантного потенціалу наростав по мірі збільшення явищ гіпертиреозидизму та зниження рівня  $T_3, T_4$  (на 40–50 %) [21–43].

Як видно з табл. 1. ПОЛ в тромбоцитах (верхня стрічка) і в плазмі крові (нижня стрічка). Тромбоцитарний і коагуляційний гемостаз, вміст  $T_3$  і  $T_4$  в крові при гіпотиреозі (по 6 щурів на етапі, всього 30 осіб), при введенні мерказолілу відбуваються зрушення всіх показників уже в перші дні досліджень – на 5–10 дні, а під кінець ці показники стають достовірними, однонаправленими. Мерказоліл викликав зміни і в системі гемостазу, і в процесах пероксидації ліпідів – зниженням, причому ступінь зниження наростає по мірі збільшення часу введення мерказолілу, і на кінець стає достовірним для характеристики процесів ПОЛ, активності тромбоцитів і гемостазу. При обробці даних ми побачили зміну всіх показників від норми: послаблення прокоагулянтної і агрегаційної активності тромбоцитів, уповільнення реакції їх вивільнення, ознаки гіпокоагулемії, інтенсивність постійного внутрішньосудинного згортання крові, ПОЛ. Ступінь змін антиоксидантного потенціалу наростав по мірі збільшення гіпотиреозу, бачимо зміну всіх показників від норми, а саме:

1. Накопичення первинних ДК і вторинних ТБК продуктів процесу ПОЛ характеризує зниження процесів ПОЛ в тромбоцитах.

2. Подовження ПІ і зниження ШО свідчить про підвищення антиоксидантного потенціалу тромбоцитів.

3. Зниження ЗКАТ, СА вказує на послаблення прокоагулянтної активності тромбоцитів.

4. Зменшення рівня ПДФ і РКМФ – ознака посилення інтенсивності постійного внутрішньосудинного згортання крові.

5. Подовження АЧР і АЧТР вказує на гіпокоагулемію.

6. Спостерігаємо пониження вмісту  $T_3$  і  $T_4$  в цілому на 40–50 % від контролю.

Всі ці показники говорять про явні ознаки зниження загальної згортальної активності крові, поряд з гальмуванням тромбоцитів. Суттєвим є те, що всі ці зміни виникають на фоні гіпотиреозного стану, на фоні низького рівня тиреоїдних гормонів в плазмі крові.

Глибина гіпотиреозу, викликана мерказолілом, порівняно низька:  $T_4$  знизився лише на 40 %. Щоб мати можливість співставити глибину гіпотиреозу з інтенсивністю зрушень процесів ПОЛ і гемостазом ми провели експерименти з 6-МТУ – препаратом, що викликає у морських свинок і у щурів практично повну блокаду функції ЩЗ. Доза 300 мг/кг маси тіла. Цей тиреостатик уже на 15-й день викликав суттєвий приріст маси тіла, ЩЗ, зміну мікроскопічної структури щитовидної залози і вміст  $T_4$  в крові (табл. 2. Зміна маси тіла, ЩЗ і рівня  $T_4$  при введенні 6-МТУ, доза 300 мг/кг). За даними мікроскопії на 15 день були порушені форми фолікулярних (без колоїду, збільшений вміст фолікулярного епітелію, ніж в контролі, потовщені сполучно-тканинні прошарки, розширена капілярна сітка).

При обробці результатів виявилось, що маса тіла і маса ЩЗ контрольних і дослідних щурів змінилась, як змінився і вміст гормонів ЩЗ. Вміст  $T_4$  (за даними експерименту) на 15 день знизився від контролю на 78 % (мерказоліл 40 %), а на 30-й день рівень  $T_4$  зменшився на 90 % – це достовірно підтверджує і доказує зв'язок ПОЛ з тромбоцитами, вказує, що зниження рівня тиреоїдних гормонів супроводжується пропорційним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ і пропорційно збільшенню антиоксидантного потенціалу.

Ці дані визначили і стан ПОЛ- гемостаз. Серія експериментів зі щурами при введенні 6-МТУ дозволила порівняти зміни показників пероксидного окислення ліпідів і гемостазу зі змінами рівня тиреоїдних гормонів (табл. 3 ПОЛ в тромбоцитах (верхня стрічка) і в плазмі крові (нижня стрічка). Тромбоцитарний і коагуляційний гемостаз на 15-й і 30-й дні, доза 6-МТУ 300 мг/кг (по 6 щурів на етапі, всього 18)). Дані табл. 3 говорять про наступне:

Інтенсивність ПОЛ помітно зменшилась до 15-го дня, рівень ДК в тромбоцитах знизився на 73 %, а в плазмі крові на 70 %, рівень ТБК в тромбоцитах відповідно на 30 %, а в плазмі крові на 38 %, ПІ – на 15 % (тромбоцити) 25 % – плазма, ШО відповідно на 15 і 21 %. ЗКАТ знизилась на 15 %, СА на 23 %. Змінилась загальна загортальна активність тромбоцитів: АЧР і АЧТР подовжились відповідно на 13 і 10 %, фібриногенемія збільшилась на 26 %, а рівень ПДФ і РКМФ упав на 18 і 27 %, ТБК відповідно на 49 % і 65 %. Зате ПІ подовжилось в тромбоцитах і в плазмі відповідно на 56 і 57 %, ШО зменшилось на 58 і 53 %. Вміст тромбоцитів збільшився відносно контролю на 21 %, ЗКАТ понизилась на 29 %, СА – на 51 %. На 26 % виріс рівень фібриногену.

Всі ці показники говорять про явні ознаки зниження загальної згортальної активності крові, поряд з гальмуванням тромбоцитів. Суттєвим є те, що всі ці зміни виникають на фоні гіпотиреоїдного стану, на фоні низького рівня тиреоїдних гормонів в плазмі крові.

### 7. Висновки

Таким чином, зниження рівня тиреоїдних гормонів супроводжується пригніченням процесів ПОЛ, ростом антиоксидантного потенціалу і зниженням прокоагулянтної і агрегаційної активності тромбоцитів. Поряд зі зниженням активності тромбоцитів знижується загальна загортальна активність і інтенсивність процесів взаємодії тромбін-фібриноген (по рівням ПДФ, РКМФ, АЧР, АЧТР). Паралельно зниженню показників інтенсивності постійного внутрішньо-судинного згортання розвивається гіпокоагулемія, яка зв'язана зі зменшенням активності згортання. Існує лінійна залежність між ЩЗ і інтенсивністю ПОЛ в тромбоцитах. Все це говорить про взаємозв'язок функцій ЩЗ, гемостаза і ПОЛ, зміни яких можуть діагностувати гіпотиреоз і йододефіцитні захворювання.

### Література

1. Паньків, В. І. Практична тиреологія [Текст] / В. І. Паньків. – Донецьк, 2011. – 223 с.
2. Янголенко, В. В. Уровень в крови среднемолекулярных пептидов и активность перекисного окисления липидов в дифференциальной диагностике диффузного токсического зоба [Текст] / В. В. Янголенко, А. Н. Окороков // Пробл. Эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 10–12.
3. Kramann, B. Percutaneous embolization therapy in severe cervicofacial hemorrhages [Text] / B. Kramann, L. Defreyne, G. Schneider et. al // Rofo Fortschr. Geb Romtgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. – 1997. – Vol. 166, Issue 1. – P. 54–61.
4. Masunaga, R. Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders [Text] / R. Masunaga, A. Nagasaka, A. Nakai, M. Kotake, Y. Sawai, N. Oda et. al // Metabolism. – 1997. – Vol. 46, Issue 10. – P. 1128–1131. doi: 10.1016/s0026-0495(97)90203-1
5. Morishita, E. Hypercoagulability and high lipoprotein(a) lives in patients with aplastic anemia receiving cyclosporine [Text] / E. Morishita, S. Nakao, H. Asakura, H. Jokaji, M. Saito, C. Uotani et. al // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 1996. – Vol. 7, Issue 6. – P. 609–614. doi: 10.1097/00001721-199609000-00006
6. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания [Текст] / Л. И. Данилова. – Минск: Нагасаки, 2005. – 470 с.
7. Шабанов, Э. А. Влияние этинилэстрадиола и левоноргестрела на интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционную активность тромбоцитов [Текст]: автореф. ... дисс. канд. мед. наук / Э. А. Шабанов. – Пермь, 2000. – 20 с.
8. Шаповалов, П. Я. Влияние эстрогена (этинилэстрадиола) и гестагена (левоноргестрела) на гемостаз [Текст] / П. Я. Шаповалов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 2. – С. 28–33.
9. А. с. 1659855. Способ определения содержания продуктов деградации фибрина в плазме [Текст] / Бышевский А. Ш., Мухачева И. А., Шафер В. М.; опубл. 30.06.91, Бюл. № 24.
10. Fitch, C. A. Developmental regulation of hepatic ceruloplasmin mRNA and serum activity [Text] / C. A. Fitch,

Y. Song, C. W. Levenson // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1999. – Vol. 221, Issue 1. – P. 27–31. doi: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-50.x

11. Gomba, S. Pigmentation and dysfunction of Gunn rat thyroid: correlation between morphological and biochemical data [Text] / S. Gomba, A. Gautier, T. Lemarchand-Buraud, D. Gardiol // Virchows Arch. B Cell Pathol. – 1975. – Vol. 11, Issue 20. – P. 41–54.
12. Bozhko, A. P. Restriction of stress-induced activation of lipid peroxidation by small doses of thyroid hormones [Text] / A. P. Bozhko, I. V. Gorodetskaia, A. P. Solodkov // Bull. Exp. Biol. Med. – 1990. – Vol. 109, Issue 6. – P. 539–541.
13. Шевлюкова, Т. П. Нарушения гемостаза при позднем гестозе и их коррекция антиоксидантами и антиагрегатами [Текст]: автореф. ... дис. докт. мед. наук. / Т. П. Шевлюкова. – Томск, 2000. – 40 с.
14. Gupta, P. Role of ascorbic acid in cadmium-induced thyroid dysfunction and lipid peroxidation [Text] / P. Gupta, A. Kar // Journal of Applied Toxicology. – 1998. – Vol. 18, Issue 5. – P. 317–320. doi: 10.1002/(sici)1099-1263(199809)18:5<317::aid-jat514>3.0.co;2-u
15. Mano, T. Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders [Text] / T. Mano, R. Shinohara, K. Iwase, M. Kotake, M. Hamada, K. Uchimura et. al. // Hormone and Metabolic Research. – 1997. – Vol. 29, Issue 07. – P. 351–354. doi: 10.1055/s-2007-979052
16. Бишевський, А. Ш. Гемокоагуляційна активність білкового компонента гемоглобіна [Текст]: матер. конф. / А. Ш. Бишевський, С. Л. Галян, С. И. Тажудинова и др. – «Физиология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза». – Полтава, 1995. – С. 8–9.
17. Bech, K.  $\beta$ -cell function and glucose and lipid oxidation in Graves disease [Text] / K. Bech, P. Damsbo, E. Eldrup, H. Beck-Nielsen, M. E. Røder, S. G. Hartling et. al // Clinical Endocrinology. – 1996. – Vol. 44, Issue 1. – P. 59–66. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.636458.x
18. Rom-Bugoslavskaja, E. S. Lipid peroxidation in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism [Text] / E. S. Rom-Bugoslavskaja, E. V. Somova, T. S. Grichenko et. al // Lik Sprava. – 1998. – Vol. 1. – P. 88–91.
19. Баран, І. В. Корекція перекисного окислення ліпідів у хворих дифузним токсичним зобом [Текст] / І. В. Баран, М. М. Франчук, С. М. Дем'яненко. – Физиология і патологія ПОЛ, гемостаза і імуногенезу. – Полтава, 1993. – 36 с.
20. Mutaku, J. F. Antigoitrogenic effect of combined supplementation with dl-alpha-tocopherol, ascorbic acid and beta-carotene and of dl-alpha-tocopherol alone in the rat [Text] / J. Mutaku // Journal of Endocrinology. – 1998. – Vol. 156, Issue 3. – P. 551–561. doi: 10.1677/joe.0.1560551
21. Koz, R. K. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Comparison of treatment with Ginkgo biloba, TRH and methylprednisolone [Text] / R. K. Koz, H. Akdemir, A. Kurtsoy // Res. Exp. Med. – 1995. – Vol. 195, Issue 2. – P. 117–123.
22. Constantini, F. Effect of thyroid function on LDL oxidation [Text] / F. Costantini, S. D. Pierdomenico, D. D. Cesare, P. De Remigis, T. Bucciarelli, G. Bittolo-Bon et. al // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1998. – Vol. 18, Issue 5. – P. 732–737. doi: 10.1161/01.atv.18.5.732
23. Марзоев, А. И. Перекисное окисление липидов сыворотки крови кроликов с различным тиреоидным состоянием [Текст] / А. И. Марзоев, Г. И. Клебанов, М. П. Шершнева, А. П. Андрущенко // Вопр. мед. химии. – 1985. – Т. 31, № 2. – С. 14–17.
24. Балуда, В. П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза [Текст] / В. П. Балуда, З. С. Баркаган, Е. Д. Гольдбер и др. – Томск, ТГУ, 1980. – 310 с.

25. Балаболкин, М. И. Эндокринология [Текст] / М. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.

26. Божко, А. П. Значение тиреоидных гормонов в реализации защитных эффектов холодовой адаптации [Текст] / А. П. Божко, И. В. Городецкая // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1994. – № 4. – С. 29–32.

27. Бокарев, И. Н. Атеротромбоз – проблема современности [Текст] / И. Н. Бокарев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 1. – С. 6–7.

28. Патент на изобретение «Способ количественного определения общей коагулирующей активности тромбоцитов» [Текст] / Бышевский А. Ш., Соловьев В. Г., Селиванова И. В. – № 2061953; оп. 10.06.1996. Бюлл. № 16.

29. Вадзюк, С. Н. Влияние конвафлавину на перекисное окисление липидов в сердце при экспериментальном тиреотоксикозе [Текст] / С. Н. Вадзюк // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1992. – № 55. – С. 34–35.

30. Волков, А. И. Гемостоагуляция и тромбоцитарный гемостаз при ДТЗ. Ч. 2 Матер.6-й итоговой научн. конф [Текст] / А. И. Волков. – Киров, 2000. – С. 13.

31. Власик, Л. И. Вплив ліотироніну на інтенсивність перекисного окислення ліпідів у внутрішніх органах щурят, матері яких під час вагітності і лактації зазнали впливу важких металів [Текст]: пр. наук. конф. / Л. І. Власик, Н. К. Зальцман, О. Л. Кухарчук. – «Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці». – Львів, 2001. – С. 22.

32. Гурьянов, А. И. Коагуляционные свойства крови при экспериментальном гипо- и атиреозе [Текст] / А. И. Гурьянов. – Система свертывания крови и фибринолиз. – Киев, 1969. – С. 41–42.

33. Георгиева, С. И. Гормоны, тканевые и клеточные механизмы системы гемостаза [Текст] / С. И. Георгиева. – Система свертывания крови и фибринолиз. – Саратов, 1975. – С. 35–39.

34. Ковалев, М. М. Роль щитовидной железы в регуляции процесса свертывания крови [Текст] / М. М. Ковалев, С. Н. Вакуленко. – Система свертывания крови и фибринолиз. – Киев, 1969. – С. 301.

35. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике [Текст] / В. С. Камышников. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 889 с.

36. Мамиконян, М. И. К вопросу о соотношении изменений гемостаза и некоторых показателей липидного обмена [Текст] / М. И. Мамиконян, Р. Д. Хубецова, С. Г. Пашаян. – Система свертывания крови и фибринолиз. – Киев, 1969. – С. 101.

37. Мищенко, В. П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови [Текст] / В. П. Мищенко. – Актуальные проблемы гемостазиологии. – М.: Наука, 1981. – С. 153–157.

38. Патологическая физиология [Текст] / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быца. – М.: «МЕДпресс-информ», 2007. – 635 с.

39. Рачёв, Р. Р. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры [Текст] / Р. Р. Рачёв, Н. Д. Ещенко. – М.: Медицина, 1987. – 493 с.

40. Шрейбер, Б. Патофизиология желез внутренней секреции [Текст] / Б. Шрейбер. – Прага, 1987. – 493 с.

41. Chaurasia, S. S. Protective effects of vitamin E against lead-induced deterioration of membrane associated type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase (5'D-I) activity in male mice [Text] / S. S. Chaurasia, A. Kar // Toxicology. – 1997. – Vol. 124, Issue 3. – P. 203–209. doi: 10.1016/s0300-483x(97)00155-8

42. Швед, М. І. Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях [Текст] / М. І. Швед, Н. В. Пасечко, Л. П. Мартинюк та ін. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. – 344 с.

43. Олійник, В. А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) [Текст] / В. А. Олійник // Журнал практичного лікаря. – 2001. – № 2. – С. 5–7.

**References**

1. Pan'kiv, V. I. (2011). Praktychna tyreoi'dologija. Donec'k, 223.

2. Jangolenko, V. V., Okorokov, A. N. (1991). Uroven' v krovy srednemolekuljarnih peptydov y aktyvnost' perekysnogo okyslenija lypydov v dyfferencyal'noj dyagnostyke dyffuznogo toksyčeskogo zoba. Probl. Endokrynologyy, 37 (1), 10–12.

3. Kramann, B., Defreyne, L., Schneider, G. et. al (1997). Percutaneous embolization therapy in severe cervicofacial hemorrhages. Rofo Fortschr. Geb Romtgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 166 (1), 54–61.

4. Masunaga, R., Nagasaka, A., Nakai, A., Kotake, M., Sawai, Y., Oda, N. et. al (1997). Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders. Metabolism, 46 (10), 1128–1131. doi: 10.1016/s0026-0495(97)90203-1

5. Morishita, E., Nakao, S., Asakura, H., Jokaji, H., Saito, M., Uotani, C. et. al (1996). Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with aplastic anemia receiving cyclosporine. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 7 (6), 609–614. doi: 10.1097/00001721-199609000-00006

6. Danilova, L. I. (2005). Bolezni shhitovidnoj zhelezy i asociirovannye snimi zabojevanija. Minsk: Nagasaki, 470.

7. Shabanov, Je. A. (2000). Vlijanie jetiniljestradiola i levonorgestrela na intensivnost' vnutrisosudistogo svertyvanija krovi i koaguljacionnuju aktivnost' trombocitov. Perm, 20.

8. Shapovalov, P. Ja. (2000). Vlijanie jestrogena (jetiniljestradiola) i gestagena (levonorgestrela) na gemostaz. Tromboz, gemostaz i reologija, 2, 28–33.

9. Byshevskij, A. Sh., Muhacheva, I. A., Shafer, V. M. (30.06.91). Sposob opredelenija soderzhanija produktov degradacii fibrina v plazme 1659855. Bjul. № 24.

10. Fitch, C. A., Song, Y., Levenson, C. W. (1999). Developmental Regulation of Hepatic Ceruloplasmin mRNA and Serum Activity by Exogenous Thyroxine and Dexamethasone. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 221 (1), 27–31. doi: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-50.x

11. Gomba, S., Gautier, A., Lemarchand-Buraud, T., D. (1975). Gardiol Pigmentation and dysfunction of Gunn rat thyroid: correlation between morphological and biochemical data. Virchows Arch. B Cell Pathol, 11 (20), 41–54.

12. Bozhko, A. P., Gorodetskaia, I. V., Solodkov, A. P. (1990). Restriction of stressinduced activation of lipid peroxidation by small doses of thyroid hormones. Bull. Exp. Biol. Med., 109 (6), 539–541.

13. Shevljukova, T. P. (2000). Narushenija gemostaza pri pozdnem gestoze i ih korrekcija antioksidantami i antiagregatami. Tomsk, 40 s.

14. Gupta, P., Kar, A. (1998). Role of ascorbic acid in cadmium-induced thyroid dysfunction and lipid peroxidation. Journal of Applied Toxicology, 18 (5), 317–320. doi: 10.1002/(sici)1099-1263(199809)18:5<317::aid-jat514>3.0.co;2-u

15. Mono, T., Shinohara, R., Iwase, K., Kotake, M., Hamada, M., Uchimura, K. et. al (1997). Changes in Free Radical Scavengers and Lipid Peroxide in Thyroid Glands of Various Thyroid Disorders. Hormone and Metabolic Research, 29 (07), 351–354. doi: 10.1055/s-2007-979052

16. Bishevskij, A. Sh., Galjan, S. L., Tazhudinova, S. I. et. al (1995). Gemokoaguljacionnaja aktivnost' belkovogo komponenta gemoglobina. «Fiziologija perekisnogo okislenija lipidov, gemostaza i immunogeneza». Poltava, 8–9.

17. Bech, K., Damsbo, P., Eldrup, E., Beck-Nielsen, H., Røder, M. E., Hartling, S. G. et al (1996).  $\beta$ -Cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, 44 (1), 59–66. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.636458.x
18. Rom-Bugoslavskaja, E. S., Somova, E. V., Grichenko, T. S. et al (1998). Lipid peroxidation in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism. *Lik Sprava*, 1, 88–91.
19. Baran, I. V., Franchuk, M. M., Dem'janenko, S. M. (1993). Korekcija perekysnogo oksylenija lipidiv u hvoryh dyfuznym toksychnym zobom. *Fiziologija i patologija POL, gemostazu i imunogenezu*. Poltava, 36.
20. Mutaku, J. (1998). Antigoitrogenic effect of combined supplementation with dl-alpha-tocopherol, ascorbic acid and beta-carotene and of dl-alpha-tocopherol alone in the rat. *Journal of Endocrinology*, 156 (3), 551–561. doi: 10.1677/joe.0.1560551
21. Koz, R. K., Akdemir, H., Kurtsoy, A. (1995). Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Comparison of treatment with Ginkgo biloba, TRH and methylprednisolone. *Res. Exp. Med.*, 195 (2), 117–123.
22. Costantini, F., Pierdomenico, S. D., Cesare, D. D., De Remigis, P., Bucciarelli, T., Bittolo-Bon, G. et al (1998). Effect of Thyroid Function on LDL Oxidation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18 (5), 732–737. doi: 10.1161/01.atv.18.5.732
23. Marzoev, A. I., Klebanov, G. I., Shersnev, M. P., Andrjushhenko, A. P. (1985). Perekisnoe okislenie lipidov syvorotki krovi krolikov s razlichnym tireoidnym sostojaniem. *Vopr. med. Himii*, 31 (2), 14–17.
24. Baluda, V. P., Barkagan, Z. S., Gol'dber, E. D. et al (1980). *Laboratornye metody issledovanija sistemy gemostaza*. Tomsk, TGU, 310.
25. Balabolkin, M. I. (1989). *Jendokrinologija*. Moscow: Medicina, 416.
26. Bozhko, A. P., Gorodeckaja, I. V. (1994). Znachenie tireoidnyh gormonov v realizacii zashhitnyh jeffektov holodovoj adaptacii. *Patofiziologija i eksperimental'naja terapija*, 4, 29–32.
27. Bokarev, I. N. (2000). Aterotromboz – problema sovremennosti. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 1, 6–7.
28. Byshevskij, A. Sh., Solov'ev, V. G., Selivanova, I. V. (1996). Patent na izobretenie «Sposob kolichestvennogo opredelenija obshhej koagulirujushhej aktivnosti trombocitov». № 2061953; pub. 10.06.1996. *Bjull. № 16*.
29. Vadzjuk, S. N. (1992). Vlyv konvaflavinu na perekysne oksylenija lipidiv v serci pry eksperimental'nomu tyreotoksykozi. *Eskperym. y klynycheskaja farmakologija*, 55, 34–35.
30. Volkov, A. Y. (2000). *Gemokoaguljacija y trombo-cytarnij gemostaz pry DTZ*. Vol. 2. Kyrov, 13.
31. Vlasyk, L. I., Zal'cman, N. K., Kuharchuk, O. L. (2001). Vplyv liotyroninu na intensyvniť peroksydnogo oksylenija lipidiv u vnutrishnih organah shhurjat, materi jakyh pid chas vagitnosti i laktacii' zaznaly vplyvu vazhkyh metaliv. «Mehanizmy fiziologichnyh funkcij v eksperimenti ta klinici». Lviv, 22.
32. Gur'janov, A. I. (1969). Koaguljacionnye svojstva krovi pri jeksperimental'nom gipo- i atireoze. *Sistema svertyvanija krovi i fibrinoliz*. Kyiv, 41–42.
33. Georgieva, S. I. (1975). Gormony, tkanevyje i kletochnye mehanizmy sistemy gemostaza. *Sistema svertyvanija krovi i fibrinoliz*. Saratov, 35–39.
34. Kovalev, M. M., Vakulenko, S. N. (1969). Rol' shhitovidnoj zhelezy v reguljacii processa svertyvanija krovi. *Sistema svertyvanija krovi i fibrinoliz*. Kyiv, 301.
35. Kamyshnikov, V. S. (2009). *Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovanijam i laboratornoj diagnostike*. Moscow: «MEDpress-inform», 889.
36. Mamikonjan, M. I., Hubecova, R. D., Pashajan, S. G. (1969). K voprosu o sootnoshenii izmenenij gemostaza i nekotoryh pokazatelej lipidnogo obmena. *Sistema svertyvanija krovi i fibrinoliz*. Kyiv, 101.
37. Mishhenko, V. P. (1981). Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidanty i svertyvaemost' krovi. Aktual'nye problemy gemostaziologii. Moscow: Nauka, 153–157.
38. Zajko, N. N., Bycja, Ju. V. (Ed.) (2007) *Patologicheskaja fiziologija*. Moscow: «MEDpress-inform», 635.
39. Rachjov, R. R., Eshhenko, N. D. (1987). *Tireoidnye gormony i subkletochnye strutyry*. Moscow: Medicina, 493.
40. Shrejber, B. (1987). *Patofiziologija zhelez vnutrennej sekrecii*. Praga, 493.
41. Chaurasia, S. S., Kar, A. (1997). Protective effects of vitamin E against lead-induced deterioration of membrane associated type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase (5'D-I) activity in male mice. *Toxicology*, 124 (3), 203–209. doi: 10.1016/s0300-483x(97)00155-8
42. Shved, M. I., Pasjehko, N. V., Martynjuk, L. P. et al (2006). *Klinichna endokrynologija v shemah i tablycjah*. Ternopil': TDMU «Ukrmedknyga», 344.
43. Oljnyk, V. A. (2001). *Patologija shhytovydnoi' zalyzy v Ukrai'ni (epidemiologija ta regional'ni osoblyvosti)*. *Zhurnal praktychnogo likarja*, 2, 5–7.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, проф., член-кореспондент НАН та НАМН України,  
лауреат Державної премії, Заслужений діяч науки і техніки України Чекман І. С.  
Дата надходження рукопису 12.10.2015*

**Мисник Ольга Федорівна**, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра біоорганічної і біологічної хімії, Національний Медичний Університет імені О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 36, м. Київ, Україна, 01601  
E-mail: olgamisnik1@gmail.com