

ACȚIUNEA TIOCIANATULUI ASUPRA STĂRII FUNCȚIONALE A ORGANISMULUI**Natalia DUDNIC, Eugeniu DUDNIC***Catedra Biologie Umană și Animală*

The study was performed on white male rats which weighed 110-130 g. Thiocyanate of potassium was administered daily. The dose was 10 mg/100 g and 20 mg/100 g body weight. It was established that a prolonged thiocyanate administration led to disorders in thyroid morphology function and allowed to use this preparation for the model of IDD in chronic experiments.

Conform datelor prezentate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), deficitul de iod la copii și adolescenți poate duce la apariția gușei endemice, hipotireozei juvenile, la dereglări în dezvoltarea intelectuală și fizică, poate fi cauza sensibilității sporite la iradierea radioactivă. La femeile de vârstă reproductivă poate avea drept consecințe: anemie, dereglarea funcției de reproducere, întreruperea sarcinii, naștere prematură, nașterea copilului cu cretinism endemic [1]. La populația care locuiește în zonele cu deficit endemic de iod, în cazul lipsei profilaxiei corespunzătoare, IQ este mai mic în medie cu 15-20%. Deși după criteriile OMS Republica Moldova face parte din țările cu o incidență medie a cazurilor de maladii iododeficitare, situația nu poate fi apreciată ca satisfăcătoare. La cel puțin 37% din copiii cu vârsta de 8-10 ani din regiunile de nord și centru se observă clar hipofuncția glandei tiroide (Studiul Național de Nutriție, 1996 - 1998).

Thiocianatul are o importanță deosebită în apariția stării deficitului de iod [2]. Ca surse cantitative de tiocianați goitrogeni sunt fumul de țigară, nitroprusidul, precum și unele specii de legume cu un conținut sporit de glicozide cianogene. Din această categorie de produse alimentare fac parte varza, ridichea, ceapa, muștarul, hreanul, floarea-soarelui, mărarul ș.a. Acțiunea gușogenă a produselor menționate sau a extractelor lor a fost demonstrată în experiențe pe animale de laborator. Cercetările experimentale pe iepuri au demonstrat convingător legătura dintre apariția gușei și consumul de varză la animale [3]. Dintr-un kilogram de varză se formează aproximativ 300 mg de tiocianat. La introducerea în dieta șobolanilor de laborator a semințelor de varză și muștar se atestă hipertrofia glandei tiroide. De asemenea, experimental a fost confirmată acțiunea strumogenă a semințelor de soia și alune. Observațiile unor autori au arătat că substanțele tireostatice conținute în produsele alimentare pot favoriza dezvoltarea gușei la om. Astfel, de exemplu, la copiii din Australia și din Tasmania, care consumau lapte de la vacile hrănite cu ciocane de varză, apărea gușa. S-a dovedit că conținutul de rodanid în laptele vacilor hrănite cu varză este de 6 ori mai mare comparativ cu animalele martor care consumau iarbă.

În prezent nu sunt destule date științifice veridice, care ar confirma faptul că conținutul sporit de rodanid în hrană poate servi drept factor etiologic independent în apariția gușei endemice. Probabil, rodanidul în combinație cu deficitul de iod poate agrava schimbările produse în glanda tiroidă. Astfel, în urma unor cercetări desfășurate în Sudan, unde 85% din copii suferă de gușă, s-a semnalat nivelul scăzut de TSH, concentrația mică a iodului în urină, concentrația medie crescută a rodanidului în urină. Autorii au ajuns la concluzia că incidența crescută a hipotireozei atestată la copiii mai mari de 2 ani este cauza acțiunii combinate a deficitului de iod și a gușogenilor, ca, de exemplu, a rodanidului [4].

Anionul liniar de rodanid SCN^- inhibă rival transportul activ al ionilor de iod [5]. Membranele celulare ale tirocitelor care captează iodurile (I^-) nu pot deosebi anionii monovalenți între ei, din care cauză acapără împreună cu iodurile și alți ioni, purtători de sarcină negativă, inclusiv ionii SCN^- . Pătrunderea excesivă a acestor anioni în organism este cauza acumulării lor în glanda tiroidă și, prin concurență, are loc inhibarea captării iodului. În astfel de cazuri insuficiența captării iodurilor de glanda tiroidă duce la micșorarea cantității lor în acest organ și, ca rezultat, la sinteza insuficientă a hormonilor tiroidieni.

În zonele geografice cu un conținut diminuat de iod s-a evidențiat o dependență semnificativă între răspândirea fumatului și incidența apariției gușei, în comparație cu zonele cu un conținut suficient de iod, unde această relație de reciprocitate este mai puțin evidentă. Corelația respectivă poate fi explicată prin prisma rezultatelor experimentale, care au arătat că rodanidul este un mediator al efectului goitrogen al fumatului, acționând ca un inhibitor concurent de captare a iodului neorganic [6]. În organismul uman rodanidul se formează în timpul dezintegrării componentelor tutunului. Pe parcursul sarcinii, fumatul poate avea efecte

negative asupra glandei tiroide a fătului. S-a confirmat că conținutul rodanidului în sângele venei ombilicale corelează cu intensitatea fumatului la mamă și cu mărirea masei relative a glandei tiroide la nou-născuți. A fost demonstrat că însăși sarcina posedă un efect goitrogen de lungă durată [7].

Copiii născuți de mame fumătoare deseori au greutatea corporală micșorată, greu se adaptează la viața extrauterină, se deosebesc prin sănătate șubredă și tulburări ale sistemului nervos central. Incidența și gravitatea infecțiilor la nivelul căilor respiratorii la acești copii este mult mai mare (în comparație cu alți copii), la care se adaugă și riscul sporit al morții subite. Unii savanți consideră că fumatul poate fi cauza apariției tumorilor la făt. Datele statistice susțin că fumatul în timpul sarcinii crește riscul de terminare nefavorabilă a ei de 2 ori [8].

Din cele menționate putem conchide că rodanidul are proprietatea de a micșora sinteza intratiroidiană a hormonilor. Diminuarea concentrației în sânge a hormonilor tiroidieni iodați induce amplificarea producției și secreției hormonului tireotrop, rezultând activarea evidentă a glandei tiroide. Însă, cu toate că are loc excitația glandei tiroide, se dezvoltă starea hipotiroidă. În glanda tiroidă se produce o reacție tipică la excesul de TSH, urmată de turgescența tirocitelor, evacuarea coloidului intrafolicular și hiperemia parenchimului. Are loc creșterea semnificativă în volum și greutate a glandei tiroide. Reacția glandei tiroide la acțiune de scurtă durată a tiocianatului este instabilă, în întregime reversibilă, iar după încetarea acțiunii acestuia glanda tiroidă revine repede la starea inițială. Numai în cazul acțiunii de lungă durată a rodanidului se produce o adevărată hiperplazie a parenchimului tiroidian [9].

Scopul cercetării a fost de a studia dependența excreției renale a rodanidului de intensitatea fumatului.

Material și metode

Experimentul de studiere a intensității fumatului asupra conținutului de rodanid în urină a fost efectuat la studenți-voluntari (cu vârsta de 18-24 ani). Pentru elaborarea modelului experimental de hipotireoză, cercetările erau efectuate pe masculii tineri de șobolani albi (*Rattus norvegicus* var. albiu) [10].

Modelarea hipotireozei în experimentele cu șobolanii albi de laborator prezintă un mare interes, deoarece contribuie la studierea anumitor mecanisme patogene de apariție și evoluție a procesului patologic respectiv, dă posibilitatea de a utiliza metode contemporane de cercetare, a căror utilizare în clinică nu este posibilă. În plus, modelul experimental este un instrument principal pentru testarea posibilităților farmacologice în tratamentul acestui tip de patologie [11].

În studiul experimental au fost folosiți 24 masculi de șobolan alb cu masa de 110-130 g, care timp de 20 de zile primeau zilnic rodanid de potasiu (KSCN): lotul I – 10 mg/100g m.c., lotul II – 20 mg/100g m.c. Pentru dozarea precisă a preparatului, rodanidul se administra sub formă de suspensie apoasă nemijlocit în stomac, cu ajutorul unei sonde metalice subțiri. Lotul de control includea 24 masculi de șobolan alb cu aceeași masă, întreținuți în condiții de vivariu similar și care primeau zilnic soluție fiziologică.

Metoda colorimetrică de determinare a rodanidului în lichidele biologice

Esența metodei de determinare a rodanidului constă în interacțiunea ionilor de rodanid (SCN^-) cu ionii de fier în mediu acid cu formarea unui complex de culoare roșie, timp constant de cel puțin 12 ore. Nivelul de colorație se apreciază cu ajutorul fotoelectrocolorimetrului КФК-2-VXJI 4.2.

Conținutul în probă a ionilor de SCN^- s-a determinat după graficul de calibrare întocmit în baza datelor analizei soluțiilor standard ale rodanidului de potasiu cu concentrația de 5-100 $\mu\text{g/ml}$ [12].

Prelucrarea statistică a rezultatelor

Pentru prelucrarea statistică a rezultatelor experimentale am utilizat pachetul de programe aplicative „Biostat”, elaborat sub conducerea membrului-corespondent al AȘM, profesorului I.Toderaș. Datele din tabele sunt prezentate sub formă de $X \pm m$. Aprecierea veridicității rezultatelor s-a realizat cu utilizarea criteriului Student.

Concluziile au fost formulate în baza diferențelor statistic veridice dintre indicii obținuți la lotul de control și la cel experimental. Diferența se considera veridică dacă $P < 0,05$.

Rezultatele obținute și analiza lor

Analiza rezultatelor obținute la studenții-voluntari a evidențiat că intensitatea fumatului corelează cu creșterea concentrației rodanidului în urină ($r_1 = 0,94; 0,96$). Din datele prezentate în Tabelul 1 reiese că odată cu creșterea intensității fumatului sporește și conținutul de rodanid în urină.

Tabelul 1

Acțiunea intensității fumatului asupra conținutului de rodanid în urină

Intensitatea fumatului	Numărul de probe	Concentrația de rodanid în urină (mmol/l)	
		Bărbați	Femei
Fumători (numărul de țigări)			
1 – 5	11	1,18 ± 0,09*	1,12 ± 0,06*
6 – 10	25	1,66 ± 0,12*	1,58 ± 0,09*
11 - 20	17	2,17 ± 0,13*	2,10 ± 0,11*
Nefumători	23	0,10 ± 0,01	

*P < 0, 05

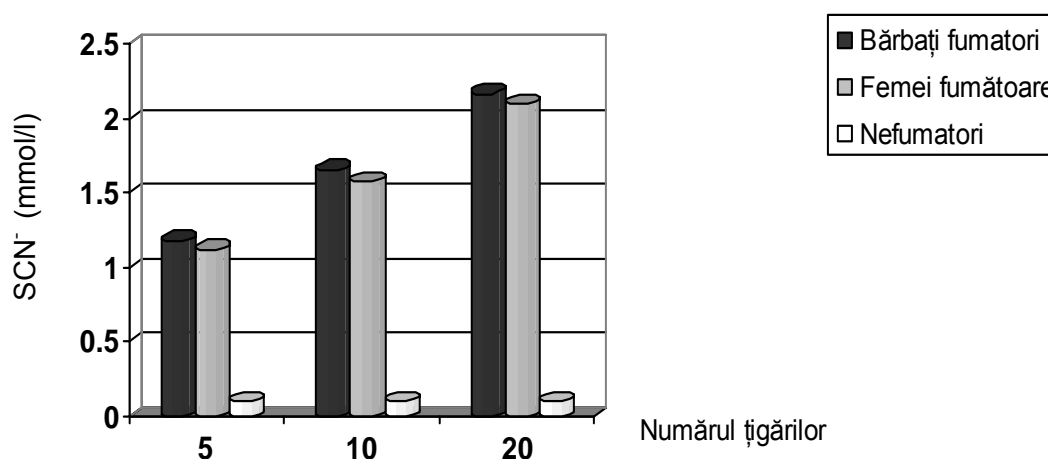


Fig.1. Dependența concentrației de rodanid în urină de intensitatea fumatului.

Majorarea intensității fumatului cu 5 țigări pe zi generează creșterea nivelului de rodanid în urină cu 40%. La studenții care fumează nu mai puțin de 20 de țigări pe zi concentrația ionilor SCN⁻ în urină depășește de 1,6 ori concentrația comparativ cu studenții care fumează câte 5 țigări pe zi. S-a constatat că la studenții care fumează zilnic câte 10 țigări conținutul de rodanid în urină depășește cu 35% indicii normali (P < 0,05). Putem menționa că la femeii conținutul de rodanid este mai redus decât la bărbați (Fig.1). Probabil, aceasta depinde de calitatea țigărilor fumate.

Fumatul în rândul tinerilor reprezintă un factor extrem de periculos pentru starea sănătății. Studiarea răspândirii acestui viciu printre studenții instituțiilor de învățământ superior a confirmat că 40% dintre studenții primului an de studii sunt fumători, iar către anul cinci de studii acest procentaj ajunge la 80% [13].

Conform numeroaselor date experimentale, în fumul de țigară se conțin peste 4 mii de compuși chimici, dintre care aproximativ 40 sunt cancerigeni. Printre compușii gazoși ai fumului de țigară se numără oxidul și dioxidul de carbon, acidul cianhidric, amoniul, izoprenul, aldehida acetică, acroleina, nitrobenzolul, acetona, sulfura de hidrogen și alte substanțe. Principalul component activ al tutunului este nicotina. În timpul fumatului în căile respiratorii nimeresc și alte substanțe nocive, ca: monoxidul de carbon, benzopirenul și radionuclizii (în cantități mici). O parte din produsele toxice (ca, de exemplu, rodanidul) se formează în timpul dezintegrării componentelor tutunului.

Perioada biologică de înjumătățire a rodanidului în organismul uman este de 10-14 zile, ceea ce permite în această perioadă determinarea lui în lichidele biologice cu ajutorul testelor respective de laborator [14]. Pe cât de periculos pentru organism este conținutul crescut de rodanid demonstrează modelele noastre experimentale. Studiarea efectului rodanidului asupra funcțiilor organismului a fost continuată în cercetările experimentale efectuate pe șobolani albi.

Cercetarea acțiunii rodanidului exogen asupra unor parametri fiziologici la animalele de laborator

Studierea diferitelor funcții fiziologice, precum și a proceselor patologice, începe, de regulă, din motive inteligibile, cu experiențe realizate pe animalele de laborator. Trebuie de luat în considerație faptul că modificările apărute în activitatea organismului animalului de experiență la acțiunea diferiților factori nu pot fi absolut identice cu cele apărute în activitatea organismului uman. Totuși, tendința generală, caracterul proceselor metabolice și al reacțiilor hormonale au, evident, particularități comune. Aceasta permite în experimentele model, efectuate pe animalele de laborator, de a releva caracterul și direcția modificărilor în sistemele cercetate ale organismului.

La începutul experienței s-au luat probe de sânge de la lotul martor pentru determinarea nivelului de ioni SCN^- și al hormonilor tiroidieni iodați în plasma sangvină în normă.

Eprubetele cu sânge se pun în centrifugă pentru separarea elementelor figurate de plasmă (la 3000 rotații/min, timp de 15 minute). Plasma obținută este utilizată pentru determinările ulterioare. Nivelul de rodanid în ser la animalele experimentale se determină după 1 și 24 ore de la sfârșitul perioadei de 20 zile de administrare a preparatului (Tab.2).

Tabelul 2

Nivelul de rodanid în ser la admisia intragastrică a KSCN în organism

Doza preparatului hoitrogen	Timpul după terminarea administrării preparatului, ore	Concentrația rodanidului în plasma sangvină, mmol/l	
		Lotul de animale	
		Experimental	Martor
10 mg/100g (n = 8)	1	1,16 ± 0,03	0,020 ± 0,002
	24	1,05 ± 0,03*	
20 mg/100g (n = 8)	1	1,43 ± 0,01	
	24	1,33 ± 0,08	

* P < 0,05

S-a observat că conținutul de rodanid în plasma sangvină corelează cu doza preparatului administrat.

Rezultatele experiențelor efectuate pe șobolanii albi de laborator au stabilit că în cazul admisie în exces a rodanidului de potasiu (KSCN) în organism el este excretat în principal de rinichi. Excreția renală a preparatului a fost mai intensivă în perioada de 24-48 ore după terminarea administrării lui. Timpul de eliminare de către rinichi a 50% din rodanidul exogen constituie 72 ore și nu depinde de doza preparatului (Fig.2).

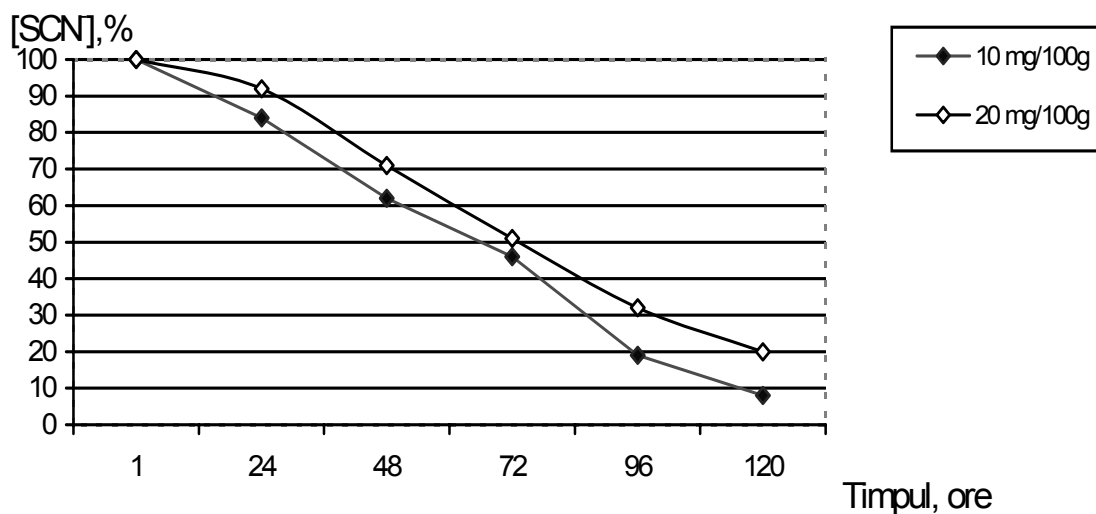


Fig.2. Dinamica excreției renale a rodanidului la șobolani după terminarea administrării preparatului.

În cadrul cercetărilor a fost studiată acțiunea rodanidului asupra indicilor vegetativi și comportamentul șobolanilor. La animalele care timp îndelungat au primit rodanid s-au atestat unele semne caracteristice pentru starea de hipotiroidism:

1. Întârzierea în dezvoltare. În primele 10 zile masa corporală sporește proporțional atât la șobolanii din lotul experimental, cât și la cei din lotul martor. În schimb, peste 20 de zile în lotul experimental s-a observat o diminuare a creșterii greutateii corporale cu 19% ($P < 0,05$).

2. Încetinirea ritmului activității cardiace. La șobolani, frecvența contracțiilor cardiace în normă este de 335 ± 35 bătăi/min. Administrarea timp de 20 de zile a rodanidului duce la încetinirea ritmului contracțiilor cu 22% ($P < 0,05$).

3. Diminuarea excitabilității sistemului nervos. Animalele devin atonice, peste 20 de zile se reduce cu 30% activitatea motorică spontană înregistrată în „câmpul deschis”.

Concluzii

1) S-a stabilit că intensitatea fumatului corelează cu creșterea concentrației rodanidului în urina ($r_1 = 0,94$; $r_2 = 0,96$).

2) Au fost selectate doze de substanță goitrogenă care asigură efectul maximal asupra activității glandei tiroide, ceea ce permite modelarea stării deficitului de iod și efectuarea experiențelor cronice.

3) A fost evidențiată dependența pozitivă directă dintre conținutul rodanidului în plasma sanguină și urină la șobolani și doza administrată.

4) A fost stabilit că administrarea de lungă durată a rodanidului provoacă dereglări majore ale proceselor vitale la șobolani, ceea ce confirmă efectul rodanidului drept un potențial goitrogen și permite utilizarea lui în scopul modelării stării de hipotiroidism în experimentul cronic.

Referințe:

1. Матвейчик Т.В., Радюк К.А. Эндемический зоб у детей после аварии на ЧАЭС // *Здравоохранение*, 1996, №7, с.38-40.
2. Кубарко А.И. Щитовидная железа. – Нагасаки, 1998.
3. Штенберг А.И., Окорокова Ю.И. Значение фактора питания в развитии эндемического зоба. - Москва: Медицина, 1968.
4. Штенберг А.И. Роль питания в профилактике эндемического зоба. - Москва: Медицина, 1979.
5. Уайт А. Основы биохимии. - Москва: Мир, 1981.
6. Knudsen N.Al., Laurberg P., Perrild H. Risk factors for goiter and thyroid nodules // *Thyroid*, 2002, vol.12, no10, p.879-888.
7. Кубарко А.И. Щитовидная железа. – Нагасаки, 1998.
8. Рубенчик Б.Л. Образование канцерогенов из соединений азота. - Киев: Наукова Думка, 1990.
9. Эскин И.А. Основы физиологии эндокринных желез. - Москва, 1975.
10. Ахметов И.З. Лабораторные и дикие грызуны. - Ташкент: Фан, 1981.
11. Lutan V. Fiziopatologie medicală. Vol. I. – Chișinău: CEP „Nicolae Testemițanu” al USMF, 2002, p.508.
12. Иванова Л.И. Метод определения роданистого аммония // *Гигиена труда и профессиональные заболевания*, 1987, №1, с.45-54.
13. Тимофеева С.Г. Содержание тиоцианата в крови у курящих и некурящих по данным исследования студентов // *Кардиология*, 1988, т.18, с.48-49.
14. Гракович А.А. Уровень тиоцианата в сыворотке крови как критерий контроля за интенсивностью курения // *Гигиена и санитария*, 1987, №1, с.57-63.

Prezentat la 22.03.2011