مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و یکم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۸ ـ ۱ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۸)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا بر استرس اکسیداتیو در بافت قلبی موش‌های صحرایی نر بالغ

محبوبه قنبری، دکترسجاد جدی، رضا نوروزی‌راد، دکتر اصغر قاسمی

مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران،
نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، ابتدای خیابان پروانه، پژوهشکده علوم غدد، دکتر اصغر قاسمی؛
e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: افزایش استرس اکسیداتیو در پاتولوژی بیماری‌های قلبی و عروقی نقش دارد. کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا **(TCH)** منجر به انواع مختلفی از اختلال‌های قلبی در زمان بزرگسالی می‌شود. در این مطالعه، اثر **TCH** بر وضعیت سیستم آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی در سرم و بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. **مواد و روش‌ها:** **TCH** از طریق تجویز پروپیل تیوراسیل در آب آشامیدنی موش‌های صحرایی ماده در دوران بارداری در زاده‌های آن‌ها القاء شد، در حالی‌که موش‌های حامله در گروه شاهد فقط آب معمولی مصرف کردند. آنزیم‌های سوپراکسیداز دیسموتاز، کاتالاز، هم‌چنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مالونیل دی‌آلدهید در سرم و بافت بطن چپ قلب زاده‌های نر هر دو گروه در زمان بلوغ (۱۶ هفتگی) اندازه‌گیری شد. شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در هر دو گروه در سرم و بافت قلبی محاسبه شد. **یافته‌ها:** نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت آنزیم کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و هم‌چنین شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در سرم موش‌های مبتلا به **TCH** نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. در بافت بطن چپ قلب، فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه **TCH** (۱۳/۱±۱۰۷/۵ **KU/L**) نسبت به گروه شاهد (۱۲/۳±۱۵۹/۶ **KU/L**)، (**P=**۰/۰۱۳) و هم‌چنین سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در این گروه (۷/۶±۱۷۲/۲میکرومول در لیتر) نسبت به گروه شاهد (۱۳/۱±۲۳۵/۶ میکرومول در لیتر) به صورت معنی‌داری (**P=**۰/۰۰۱) کمتر بود. **نتیجه‌گیری:** کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز و هم‌چنین کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بافت بطن چپ قلب نشان می‌دهد که **TCH** می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو در قلب زاده‌ها در بزرگسالی شود و می‌تواند به عنوان یکی از عوامل پاتولوژیک در ایجاد کاهش عملکرد قلبی مشاهده شده در مبتلایان به **TCH** در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا، استرس اکسیداتیو، بافت قلبی، موش‌صحرایی نر
دریافت مقاله: ۹۷/۱۱/۲۱ـ دریافت اصلاحیه: ۹۸/۱/۲۱ ـ پذیرش مقاله: ۹۸/۱/۳۱

مقدمه

کم‌کاری تیروئید مادرزادی به دو دسته‌ی کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا (TCH)[i] و کم‌کاری تیروئید مادرزادی دائمی تقسیم می‌شود. علت ایجادکننده بیماری تعیین خواهد کرد که کم‌کاری تیروئید مادرزادی از نوع گذرا است یا از نوع دائمی. در ایجاد کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا هر دوی عوامل مادری و جنینی می‌توانند نقش داشته باشند. عوامل مادری شامل مصرف داروهای ضد تیروئید در دوران بارداری، عبور جفتی آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده‌های تیروتروپین از مادر به جنین، قرارگیری مادر در معرض کمبود ید و یا قرارگیری مادر در معرض میزان بیش از حد ید ایجاد می‌گردد.[1] TCH که عمدتاً در اثر کمبود هورمون‌های تیروئید مادری در دوران حاملگی ایجاد می‌شود، یکی از عوامل مهم محدودیت رشد داخل رحمی می‌باشد.[1] شیوع کم‌کاری تیروئید در بین زنان در حدود ۲ تا ۳ درصد در دوران حاملگی است.[2] کمبود این هورمون‌ها می‌تواند منجر به اثرات برگشت ناپذیر در رشد و تکامل سیستم‌های مختلف بدن نوزاد شود.[3,4] اختلال در سیستم قلبی و عروقی یکی از اختلالات تکاملی ناشی از کمبود هورمون‌های

i- Transient congenital hypothyroidism

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

تیروئیدی در دوران جنینی می‌باشد. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که کمبود این هورمون‌ها در دوران جنینی باعث کاهش ابعاد قلب و برون‌ده قلبی در نوزادان،[۵] کاهش فشار خون، کاهش تعداد سلول‌های اندوتلیوم عروق[۶] و کاهش تحمل قلب نسبت به ایسکمی در موش‌های صحرایی نر در دوران بزرگسالی[۷] می‌شود.

یکی از ساز و کارهای پاتولوژیک مهم در بیماری‌های قلبی و عروقی، افزایش استرس اکسیداتیو در این سیستم می‌باشد.[۸] در عضله قلبی، رادیکال‌های آزاد[i] اثرات منفی بر هومئوستاز کلسیم سلول‌های قلبی دارند که این اثرات منجر به آریتمی‌های قلبی می‌شوند. علاوه بر این، بازسازی[ii] قلب که به‌واسطه فعال شدن مکانیسم‌های هیپرتروفیک، آپوپتوز و نکروز ایجاد می‌شود از دیگر اثرات افزایش استرس اکسیداتیو در عضله قلبی می‌باشد.[۹] مطالعات نشان داده‌اند که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید نقش مهمی در حفظ تعادل میزان رادیکال‌های آزاد بدن دارد، به طوری که افزایش غلظت TSH[iii] در بیماران با کم‌کاری تیروئید منجر به کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود. مطالعات انسانی به تازگی نشان داده‌اند کم‌کاری تیروئید مادران در زمان حاملگی قادر است میزان استرس اکسیداتیو در سلول‌های مایع آمنیوتیک را افزایش دهد.[۱۰]

با توجه به این که کمبود هورمون‌های تیروئید مادری از یک سو باعث اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن جنین[۱۰] و از سوی دیگر باعث پیشبرد بیماری‌های قلبی در زاده‌ها می‌گردد،[۶] نقش افزایش استرس اکسیداتیو در تشدید بیماری‌های قلبی[۸] در TCH از اهمیت بالایی برخوردار است. از آنجایی که تاکنون مطالعه‌ای نقش کم‌کاری تیروئید مادرزادی را بر روی تغییرات استرس اکسیداتیو در سیستم قلبی و عروقی ارزیابی نکرده است، هدف این مطالعه بررسی وضعیت سیستم آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی در سرم و هم‌چنین بافت عضله بطن چپ قلب در مدل تجربی TCH در موش‌های صحرایی نر بالغ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی ـ مداخله‌ای است و موش‌های صحرایی نژاد ویستار از حیوان خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شدند. تمامی روش‌های آزمایشگاهی در این مطالعه مطابق با قوانین کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و با کد اخلاق کار با حیوانات (IR.SBMU.Endocrine.Rec.1396.398)، انجام گرفته است. موش‌ها در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی، دمای۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزادانه به آب و غذا، نگه‌داری شدند.

هشت سر موش ماده نژاد ویستار در محدوده وزنی ۵ ± ۱۸۰ گرم در فاز تخمک‌گذاری، پرواستروس(PRS)[iv] ، که از طریق گرفتن اسمیر واژنی تعیین شد، در کنار ۸ سر موش نر با محدوده وزنی۱۰±۳۰۰ گرم (در هر قفس یک موش نر و یک موش ماده) به مدت یک شبانه روز به منظور جفت‌گیری قرار داده شدند. روز بعد با گرفتن اسمیر واژنی مجدد و مشاهده اسپرم‌ها در ترشحات واژنی، جفت‌گیری تأئید و آن روز به عنوان روز اول بارداری در نظر گرفته شد. در ادامه، موش‌های باردار به دو گروه (n=٤ در هر گروه) TCH و شاهد تقسیم شدند. برای القاء کم‌کاری تیروئید در دوره بارداری، داروی پروپیل تیوراسیل[v] (PTU) با دوز ۰/۰۲۵ درصد (Sigma-Aldrich، هامبورگ، آلمان) به آب مصرفی موش‌های حامله در گروه TCH از روز اول حاملگی تا زمان زایمان اضافه شد، در حالی که موش‌ها در گروه شاهد فقط آب معمولی مصرف کردند.[۱۰،۳] پس از زایمان، وزن نوزادان در هر دو گروه به صورت هفتگی از روز اول تولد تا انتهای ۱۶ هفتگی اندازه‌گیری (A & D scale, EK-300i، با حساسیت ۰/۰۱ گرم، ژاپن) شد.

در هر دو گروه، از مادران (در روز اول پس از زایمان) پس از بیهوش کردن با اتر از طریق برش کوچک در انتهای دم آن‌ها و هم‌چنین از نوزادان (در روز تولد) از طریق قطع سر دو نوزاد به صورت تصادفی از هر مادر، نمونه‌های خون جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌های خون با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و سرم‌های به دست آمده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا روز اندازه‌گیری، نگه‌داری شدند.

i- Reactive oxygen species
ii -Remodeling
iii- Thyroid stimulating hormone

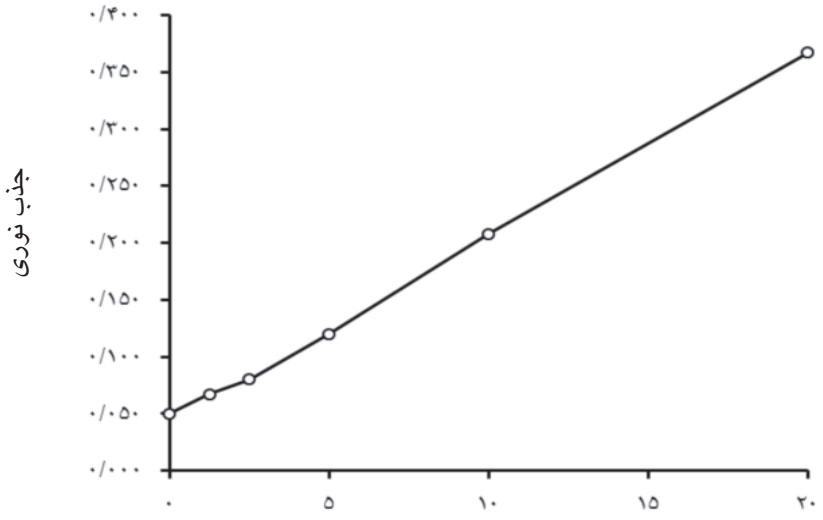
iv - Proestrous
v- 6-propyl-2-thiouracil

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

زاده‌های نر بالغ در سن ۱۶ هفتگی در هر دو گروه شاهد و TCH (n=۸ در هر گروه)، ابتدا با داروی کتامین و زایلازین (به ترتیب ۵۰ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش) بیهوش و سپس ۵ میلی‌لیتر خون از بطن راست گرفته شد. در ادامه با تزریق محلول بافر سدیم فسفات (۱۰۰ میلی‌مولار، pH=۷/٤) درون بطن چپ، کلیه بافت‌های بدن پرفیوژ و خون داخل بافت‌ها خارج شد. سپس قلب از قفسه سینه جدا و بافت بطن چپ برای اندازه‌گیری فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

سطوح هورمون‌های تیروئید شامل تری‌یدوتیرونین و تیروکسین تام سرمی توسط کیت‌های الایزا (پیشتاز طب، تهران، ایران) اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات درون آزمونی ۳/٤ درصد برای تری‌یدوتیرونین و ٦/۸ درصد برای تیروکسین بود.

وضعیت اکسیداسیون غشاهای لیپیدی در سرم و بافت بطن چپ به وسیله اندازه‌گیری مقدار مالونیل دی‌آلدهید اندازه‌گیری شد.[11] به طور خلاصه، بافت بطن چپ با محلول بافرفسفات (pH= ۷/٤) به نسبت ۱ به ۵ (وزنی- حجمی) هموژن شد و سپس به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و مایع رویی برداشته شد. در ادامه، ۰/۰۵ میلی‌لیتر از مایع رویی یا سرم در میکروتیوب جدا ریخته و سپس ۰/۲۵ میلی‌لیتر اسیداستیک ۲۰ درصد اضافه شد و محلول حاصل ۱۰ دقیقه در دمای اتاق نگه‌داری شده و رسوب حاصل با ۱ میلی‌لیتر اسید-سولفوریک ۰/۰۵ مولار شستشو داده شد. در ادامه، استانداردهای مالونیل‌دی‌آلدهید (1,1,3,3, tetraethoxypropane، Sigma Aldrich، آلمان) با غلظت‌های صفر، ۱/۲۵، ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکرو مولار تهیه شد. سپس بر روی رسوب حاصله و استانداردها، ۲۵۰ میکرولیتر از اسید سولفوریک ۰/۰۵ مولار و ۳۰۰ میکرولیتر محلول TBA[i] ۰/٦۷ درصد اضافه شد. تمامی میکروتیوب‌ها (نمونه‌ها و استانداردها) برای ۳۰ دقیقه در آب در حال جوش قرار داده شدند و به دنبال آن سرد شدند. در انتها، به هر میکروتیوب ۰/٤ میلی‌لیتر محلول n-بوتانول ۹۸ درصد (Fluka، انگلستان) اضافه و محلول حاصل برای ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شد و جذب نوری فاز ارگانیک در طول موج ۵۳۰ نانومتر خوانده شد. منحنی استاندارد خطی برای مالونیل‌دی‌آلدهید در مقادیر (۰ تا ۲۰) میکرو مولار رسم شد (نمودار ۱).



نمودار ۱- منحنی استاندارد غلظت مالونیل‌دی‌آلدهید. بر اساس منحنی استاندارد مالونیل‌دی‌آلدهید که محور X ، غلظت استانداردهای مالونیل‌دی‌آلدهید شامل مقادیر صفر ، ۱/۲۵، ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ بر حسب میکرومولار است و محور Y ، میزان جذب نوری استانداردها در طول موج ۵۳۰ نانومتر را نشان می‌دهد، با خواندن جذب نوری نمونه‌های مجهول و مشخص کردن آن در منحنی استاندارد، غلظت نمونه‌های مجهول تعیین می‌شود.

i- Thiobarbituric acid

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

فعالیت آنزیم کاتالاز از طریق روش تجزیه دی‌کرومات پتاسیم در حضور آب اکسیژنه در سرم و بافت بطن چپ قلب اندازه‌گیری شد.[۱۲] به طور خلاصه، ٤ میکروتیوب با اسامی تست، شاهد، استاندارد و بلانک مجزا شدند. در میکروتیوب‌های تست و شاهد ۲۰ میکرولیتر از مایع رویی که پس از هموژن بافت قلب با محلول بافر فسفات به دست آمده بود و یا سرم ریخته شد، ولی در میکرو تیوب‌های استاندارد و بلانک به ترتیب ۲۰۰ و ۲۲۰ میکرولیتر آب مقطر ریخته شد. سپس به میکروتیوب‌های تست و استاندارد ۲۰۰ میکرولیتر از محلول آب اکسیژنه ۳۰ درصد (H2O2، Merck، آلمان) اضافه شد. در ادامه، تمامی میکروتیوب‌ها برای مدت ۳ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند (زمان ۳ دقیقه در این آزمایش بسیار حساس می‌باشد و نباید کمتر و یا بیشتر شود). سپس محلول دی‌کرومات پتاسیم ۵ درصد به میزان ٤۰۰ میکرولیتر به هر یک از میکروتیوب‌ها اضافه و پس از قرار دادن در آب در حال جوش به مدت ۱۰ دقیقه، محلول برای مدت ۵ دقیقه با دور ۲۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ گردید و سپس مایع رویی در طول موج ۵۷۰ نانومتر با دستگاه خوانش الایزا خوانده شد. در این روش واحد فعالیت آنزیم کاتالاز KU/L می‌باشد که همان ثابت سرعت واکنش تجزیه آب اکسیژنه توسط آنزیم کاتالاز است و برابر با سرعت واکنش در نظر گرفته می‌شود.

فرمول محاسبه، $KU=۲/۳۰۳÷t\times[\log (S_0÷(S-M)]\times Vt÷Vs$ می‌باشد که در این فرمول، KU، ثابت سرعت واکنش درجه اول[i]؛ t، زمانی که واکنش در طی آن اندازه‌گیری می‌شود (در این روش ۳ دقیقه)؛ S0، مقادیر حاصل از خوانش استاندارد؛ S، مقادیر حاصل از خوانش نمونه؛ M، مقادیر حاصل از خوانش شاهد؛ Vt، حجم کل محلول در میکروتیوب تست و Vs، حجم نمونه است.

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و هم‌چنین فعالیت آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز با استفاده از کیت‌های تجاری (ZellBio GmbH، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت‌ها اندازه‌گیری شدند. شاخص پراکسیداسیون لیپیدی[ii] از فرمول نسبت غلظت مالونیل‌دی‌آلدهید بر روی غلظت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام محاسبه شد.

آنالیز آماری

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad (Prism, www.graphpad.com) ویرایش ٦ انجام گرفت. نتایج به صورت میانگین±انحراف معیار گزارش شد. برای مقایسه تغییرات وزن بدن زاده‌ها از هفته‌ی پنجم تا هفته‌ی شانزدهم از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه که اندازه‌گیری‌های مکرر[iii] را نیز شامل می‌شود، استفاده شد. برای مقایسه وزن بدن در هر هفته (بدو تولد تا هفته چهارم) از آزمون t مستقل استفاده شد. هم‌چنین برای مقایسه هورمون‌های تیروئیدی، فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپر-اکسیداز دیسموتاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و غلظت مالونیل‌دی‌آلدهید در بین گروه‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید نشان داد که میزان تری‌یدوتیرونین و تیروکسین تام در مادران هنگام زایمان در گروه TCH نسبت به گروه شاهد به طور معنی-داری کمتر است. هم‌چنین در نوزادان، سطح هورمون‌های تری‌یدوتیرونین و تیروکسین تام در روز اول تولد در گروه TCH نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر بود. ولی میزان این هورمون‌ها در زاده‌های بالغ تفاوت معنی-داری با گروه شاهد نداشت (جدول ۱).

جدول ۱ - سطوح سرمی هورمون‌های تیروئید در مادرها و زاده‌ها

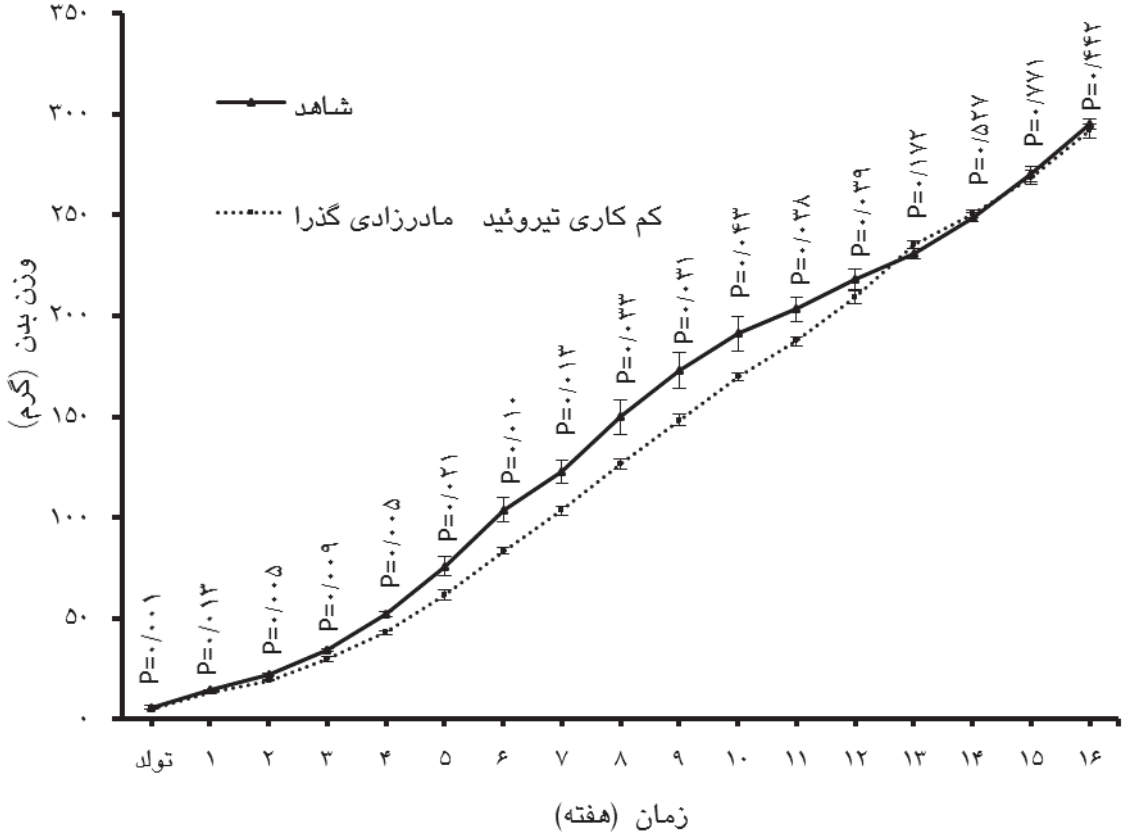
	مادرها			زاده‌ها					
	در زمان زایمان			در زمان تولد			در زمان بلوغ		
	کم‌کاری تیروئید	شاهد	مقدار *P*	کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا	شاهد	مقدار *P*	کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا	شاهد	مقدار *P*
تری یدوتیرونین (نانوگرم در دسی‌لیتر)	٥٤/٥±٥/٤	۹۲/۹±٥/۳	۰/۰۰۱*	٤۳/۰±٤/٥	٦۱/۲±۰/٤	۰/۰۱۰*	۹٦/۱±۷/۹	۱۰٤/۰۱±٤/٥	۰/٤٤۲
تیروکسین (میکروگرم در دسی‌لیتر)	۰/٦±۰/۱	۲/۸±۰/٤	۰/۰۰۱*	۰/۳±۰/۰۳	۰/۸±۰/٥	۰/۰۰۱*	۳/٦±۰/۲	۳/۹±۰/۱۲	۰/٤۸۱

آزمون t مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. داده‌ها (n=۸) به صورت Mean±SEM گزارش شده است. * سطح معنی‌داری ۰/۰۵ >p

i- First-order reaction rate constant
ii- Lipid peroxidation index
iii- Repeated measure

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

اندازه‌گیری وزن بدن زاده‌ها نشان داد که وزن بدن در گروه TCH از بدو تولد تا ۱۲ هفتگی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد می‌باشد ولی وزن بدن موش‌ها در این گروه در هفته‌های ۱۳ الی ۱۶ تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه تغییرات وزن زاده‌های نر بین گروه کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا و شاهد از روز تولد تا ۱۶ هفتگی. میزان وزن زاده‌ها در گروه کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا از بدو تولد تا سن ۱۲ هفتگی کمتر از گروه شاهد بود. اما در سنین ۱۳ الی ۱۶ هفتگی، تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین دو گروه مشاهد نشد. داده‌ها به صورت Mean±SEM نمایش داده شده‌اند (n= ۸).

نتایج حاصل از اندازه‌گیری سیستم آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی در سرم در هر دو گروه در جدول ۲ نشان داده شده است.

فعالیت آنزیم کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی سرمی در گروه TCH به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود، در حالی که فعالیت آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت.

جدول ۲ -سطوح سرمی فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی

	شاهد	کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا	مقدار *P*
فعالیت آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز (واحد در میلی‌لیتر)	۳۰/۵ ± ۲/۲	۳۲/۸ ± ۲/۳	۰/۴۷۰
فعالیت آنزیم کاتالاز (KU/L)	۴/۴۴ ± ۰/۴	۷/۰۱ ± ۰/۸	۰/۰۱۰*
شاخص پراکسیداسیون لیپیدی	۰/۰۲۴ ± ۰/۰۰۵	۰/۰۴۱ ± ۰/۰۰۳	۰/۰۱۷
ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (میکرومول در لیتر)	۱۱۲/۸ ± ۷/۵	۱۴۴/۹ ± ۷/۵	۰/۰۰۳*

آزمون t مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. داده‌ها (n=۸) به صورت Mean±SEM گزارش شده است. KU/L، ثابت سرعت در واکنش تبدیل آب اکسیژنه به آب و اکسیژن توسط آنزیم کاتالاز می‌باشد که برابر است با فعالیت این آنزیم. * سطح معنی‌داری p< ۰/۰۵

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

در بافت بطن چپ قلب، فعالیت آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در گروه TCH کمتر از گروه شاهد بود، اما شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و هم‌چنین فعالیت آنزیم سوپراکسیدازدیسموتاز در این گروه تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشتند (جدول ۳).

جدول ۳ - سطوح فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی در بافت بطن چپ قلب

	شاهد	کم‌کاری تیروئید مادرزادی گذرا	مقدار P
فعالیت آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز (واحد در میلی‌لیتر)	۲۹/۱۲±۰/۳۹	۳۰/۹۶±۰/۱۳۲	۰/۱۸۵
فعالیت آنزیم کاتالاز (KU/L)	۱۵۹/۶±۱۲/۲۹	۱۰۷/۵±۱۳/۰۶	۰/۰۱۳*
شاخص پراکسیداسیون لیپیدی	۱/۳۷±۰/۱۱	۱/۲۰±۰/۱۱	۰/۲۲۷
ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (میکرومول در لیتر)	۲۳۵/۶±۱۳/۱۴	۱۷۲/۲±۷/۵۹	۰/۰۰۱*

آزمون t مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. داده‌ها (n=۸) به صورت Mean±SEM گزارش شده است. KU/L، ثابت سرعت در واکنش تبدیل آب اکسیژنه به آب و اکسیژن توسط آنزیم کاتالاز می‌باشد که برابر است با فعالیت این آنزیم. * سطح معنی‌داری $p<0/05$

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد فعالیت آنزیم کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و هم‌چنین شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در سرم موش‌های مبتلا به TCH بیشتر از گروه شاهد است. درحالی‌که در بافت قلب، فعالیت آنزیم کاتالاز و هم‌چنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در این موش‌ها نسبت به گروه شاهد کمتر است.

در این مطالعه، القاء TCH به وسیله اضافه کردن پروپیل تیوراسیل به آب مصرفی موش‌ها در سراسر دوره بارداری انجام گرفت و ارزیابی هورمونی نشان داد که به طور مؤثر انجام گرفته است، به طوری که میزان هورمون‌های تیروئیدی در هر دوی مادران و نوزادان در روز زایمان، در گروه TCH کمتر از گروه شاهد بود ولی در زمان بلوغ تفاوت معنی‌داری در میزان این هورمون‌ها بین دو گروه مشاهده نشد که ماهیت گذرا بودن این نوع کم‌کاری تیروئید مادرزادی را نشان می‌دهد.[۱]

در این مطالعه، وزن زاده‌های مبتلا به TCH تا ۱۲ هفتگی کمتر از گروه شاهد بود. این یافته مطابق با نتایج دیگر مطالعات است که نشان می‌دهد وزن زاده‌ها در گروه TCH از روز اول تولد تا ۱۲ هفتگی کمتر از گروه شاهد می‌باشد[۱۳،۱۴] درحالی‌که، از هفته ۱۳ تا هفته ۱۶ تفاوتی در وزن بین دو گروه مشاهده نشد.[۱۵] وزن بدن هنگام تولد، یکی از مهم‌ترین عوامل برای پیش‌بینی میزان مرگ و میر نوزادان و حتی وضعیت سلامت نوزاد در زمان نوجوانی و بلوغ است.[۱۶] علت پایین بودن وزن بدن در نوزادان TCH هنوز به درستی معلوم نشده است. مطالعات نشان داده‌اند که رابطه مستقیمی بین سطح پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی و وزن بدن جنین وجود دارد و این هورمون‌ها از طریق فراهم کردن تغذیه و اکسیژن بافتی در تنظیم رشد جنین دخالت دارند؛[۶] کم‌کاری تیروئید عمدتاً منجر به کاهش وزن اندام‌هایی نظیر پوست، استخوان و عضلات می‌شود.[۱۷] در این مطالعه نشان داده شد که اختلاف وزن بدن از هفته ۱۳ به بعد از بین می‌رود. چندین مطالعه نشان داده‌اند که در محدودیت‌های رشد داخل رحمی علی‌رغم ایجاد انواع تغییرات در عملکرد سیستم‌های مختلف، با تغذیه طبیعی، وزن بدن و اندام‌ها می‌توانند در دوره بلوغ، طبیعی باقی بماند.[۱۸،۱۹] ما پیش‌تر نشان داده‌ایم که میزان دریافت غذا بین دو گروه TCH و کنترل از هفته سوم تا هفته ۱۳ تفاوت معنی‌داری ندارد،[۲۰] این مدل‌ها نشان می‌دهند که طبیعی شدن وزن بدن می‌تواند مجزا از عملکرد سیستم‌های بدن باشد.[۲۰]

در این مطالعه، فعالیت آنزیم کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در سرم موش‌های مبتلا به TCH افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت. این نتایج در توافق با نتایج مطالعه دیگری است که افزایش سطح مالونیل‌دی‌آلدهید (MDA) در سلول‌های کشت داده شده از مایع آمنیوتیک جنین‌های مبتلا به TCH را نشان می‌دهد.[۱۰] مطالعات هم‌چنین نشان داده‌اند که یک رابطه منفی بین سطح هورمون‌های تیروئید مادر در

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

دوره حاملگی با سطح MDA سرم آن‌ها وجود دارد.[۲۱] افزایش سطح سرمی MDA در هر دوی مطالعات حیوانی و انسانی در بیماران با مشکلات عروق کرونر گزارش شده است.[۲۲،۲۳] لیپیدها از اجزای اصلی ساختاری در غشاهای سلولی و هم‌چنین اندامک‌ها می‌باشند که نقش حیاتی در وضعیت فیزیولوژیک بدن ایفا می‌کنند،[۲۴] از این رو افزایش سطح پراکسیداسیون لیپیدی در سرم موش‌های مبتلا به TCH نشانه‌ای از آسیب غشاهای سلولی و اختلال احتمالی در عملکرد سلول‌ها می‌باشد. کم‌کاری و پرکاری تیروئید باعث القاء استرس اکسیداتیو می‌شوند و اختلالات قلبی مشاهد شده در این بیماری‌ها تا حدودی به افزایش استرس اکسیداتیو القاء شده نسبت داده می‌شود.[۲۵] هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم کاتالاز و هم‌چنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در سرم بیماران قلبی عروقی افزایش می‌یابد[۲۶،۲۷] که به عنوان یک مکانیسم جبرانی دفاعی در برابر آسیب ایجاد شده پیشنهاد شده است.[۲۸]

در بافت بطن چپ قلب فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه TCH به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. هم‌راستا با نتایج ما، مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت‌های دیگر مانند بصل‌النخاع و مخچه در موش‌های صحرایی مبتلا به TCH کاهش می‌یابد.[۲۹] مطالعات هم‌چنین نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت میوکارد در بیماران با اختلال در عملکرد قلب کاهش می‌یابد[۳۰] که می‌تواند منجر به کاهش مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های قلبی و افزایش استرس اکسیداتیو در این سلول‌ها شود. آنزیم کاتالاز یک آنزیم مهم در فرآیند سم زدایی آب اکسیژنه تولید شده در سلول‌های قلبی می‌باشد و این ماده سمی را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کند.[۳۱] در انسان‌ها و جوندگان، فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت قلب تنها ۲ درصد بافت کبد می‌باشد و این فعالیت کم باعث شده که بافت قلبی به شدت به استرس اکسیداتیو حساس باشد.[۳۱] مطالعات نشان داده‌اند که تجمع آب اکسیژنه می‌تواند باعث نارسایی در انقباض عضله قلب شود،[۳۲] از این رو ممکن است کاهش برون‌ده قلبی مشاهده شده در بیماران مبتلا TCH تا حدی ناشی از کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز قلبی و تجمع آب اکسیژنه در سلول‌های قلبی در این بیماران باشد. در ادامه، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بافت بطن چپ قلب در هر دو گروه TCH و شاهد اندازه‌گیری شد. غلظت این شاخص در گروه TCH کمتر از گروه شاهد بود. ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام یک روش مناسب برای اندازه‌گیری شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد. کاهش این پارامتر می‌تواند باعث افزایش انواع گونه‌های اکسیژن فعال[i] (ROS) شود، این ترکیبات قادر هستند از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله افزایش فعالیت مبادله‌گر سدیم-کلسیم در غشای سلول‌های قلبی، باعث کاهش غلظت کلسیم داخل سلولی و در نهایت منجر به کاهش انقباض عضله قلبی شوند.[۳۳]

به طور کلی ما در این مطالعه برای اولین بار نشان داده‌ایم که فعالیت آنزیم کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و هم‌چنین شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در سرم موش‌های بالغ نر مبتلا به TCH افزایش می‌یابد. به علاوه، در بافت بطن چپ قلب، فعالیت آنزیم کاتالاز و هم‌چنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام موش‌های صحرایی بالغ نر مبتلا به TCH کاهش می‌یابد. این نتایج نشان می‌دهد که افزایش استرس اکسیداتیو بافت قلبی می‌تواند در کاهش عملکرد قلبی مشاهده شده در موش‌های مبتلا به TCH نقش داشته باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی (شماره ۹۱۵) مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

i- Reactive oxygen species

References

1. Rastogi MV , Lafranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 17.
2. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K,Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 228-37.
3. Ghanbari M , Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. Life Sci 2017; 187: 1-8.
4. Kempers MJ, Van Trotsenburg AS, Van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E, et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4094-100.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

5. Fouron JC, Bourgin JH, Letarte J, Dussault JH, Ducharme G, Davignon A. Cardiac dimensions and myocardial function of infants with congenital hypothyroidism. An echocardiographic study. Br Heart J 1982; 47: p. 584-7.
6. Ghanbari M, Bagheripuor F, Piryaei A, Zahediasl S, Noroozzadeh M, Ghasemi A. Hemodynamic properties and arterial structure in male rat offspring with fetal hypothyroidism. Gen Physiol Biophys 2016; 35: 397-405.
7. Ghanbari M, Jeddi S, Bagheripuor F, Ghasemi A. The effect of maternal hypothyroidism on cardiac function and tolerance to ischemia-reperfusion injury in offspring male and female rats. J Endocrinol Invest 2015; 38: 915-22.
8. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. J Hypertens 2000; 18: 655-73.
9. Munzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 212-229.
10. Novakovic TR, Dolicanin ZC, Djordjevic NZ. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on amniotic fluid cells oxidative status. Reprod Toxicol 2018; 78: 97-101.
11. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta 1978; 90: p. 37-43.
12. Hadwan MH. New method for assessment of serum catalase activity. Indian Journal of Science and Technology 2016; 9: 1-5.
13. Karbalaei N, Ghasemi A, Hedayati M, Godini A, Zahediasl S. The possible mechanisms by which maternal hypothyroidism impairs insulin secretion in adult male offspring in rats. Exp Physiol 2014; 99: 701-14.
14. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. Reprod Fertil Dev 1995; 7: 351-63.
15. Gholami H, Jeddi S, Zadeh-Vakili A, Farrokhfall K, Rouhollah F, Zarkesh M, et al. Transient Congenital Hypothyroidism Alters Gene Expression of Glucose Transporters and Impairs Glucose Sensing Apparatus in Young and Aged Offspring Rats. Cell Physiol Biochem 2017; 43: 2338-52.
16. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. Am J Cardiol 2010; 106: 360-8.
17. Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ. The placenta and intrauterine programming. J Neuroendocrinol 2008; 20: 439-50.
18. Haugaard CT, Bauer MK. Rodent model of intrauterin growth restriction. Scandinavian Journal of Laboratory Animal Sciences 2001; 28: 10-22.
19. Garofano A, Czernichow P, Breant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. Diabetologia 1997; 40: 1231-4.
20. Bagheripuor F, Ghanbari M, Zahediasl S, Ghasemi A. Comparison of the effects of fetal hypothyroidism on glucose tolerance in male and female rat offspring. J Physiol Sci 2015; 65: 179-85.
21. Ramandeep K, Kapil G,Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile: Probable role in spontaneous abortion. Int J Appl Basic Med Res 2017; 7: 20-5.
22. Khan MA , Baseer A. Increased malondialdehyde levels in coronary heart disease. J Pak Med Assoc 2000; 50: 261-4.
23. Zhao N, Sun Z, Mao Y, Hang P, Jiang X, Sun L, et al. Myocardial iron metabolism in the regulation of cardiovascular diseases in rats. Cell Physiol Biochem 2010; 25: 587-94.
24. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev 2014; 2014: 360438.
25. Mancini A, Raimondo S, Di Segni C, Persano M, Gadotti G, Silvestrini A, et al. Thyroid hormones and antioxidant systems: focus on oxidative stress in cardiovascular and pulmonary diseases. Int J Mol Sci 2013; 14: 23893-909.
26. Al-Abrash AS, Al-Quobaili FA, Al-Akhras GN. Catalase evaluation in different human diseases associated with oxidative stress. Saudi Med J 2000; 21: 826-30.
27. Gawron-Skarbek A, Chrzczanowicz J, Kostka J, Nowak D, Drygas W, Jegier A, et al. Cardiovascular risk factors and total serum antioxidant capacity in healthy men and in men with coronary heart disease. Biomed Res Int 2014; 2014: 216964.
28. Hosono M, Iwamoto N, Hayashi H, Takeuchi N, Iwamura J. [Measurement of serum catalase activity and its clinical significance]. Rinsho Byori 1996; 44: 444-8.
29. Ahmed OM, Ahmed RG, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM. Effects of experimentally induced maternal hypothyroidism and hyperthyroidism on the development of rat offspring: II-the developmental pattern of neurons in relation to oxidative stress and antioxidant defense system. Int J Dev Neurosci 2012; 30: 517-37.
30. Abareshi A, Norouzi F, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Farzadnia M, et al. Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor on Cardiac Fibrosis and Oxidative Stress Status in Lipopolysaccharide-induced Inflammation Model in Rats. Int J Prev Med 2017; 8: 69.
31. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician 2012; 86: 244-51.
32. Monie IW. Comparative development of the nervous, respiratory, and cardiovascular systems. Environ Health Perspect 1976; 18: 55-60.
33. Sawyer DB. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? Am J Med Sci 2011; 342: 120-4.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]

Original Article

Effect of Transient Congenital Hypothyroidism on Oxidative Stress in Cardiac Tissue of Adult Male Rats

Ghanbari M, Jeddi S, Norouzirad R, Ghasemi A

Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 16/02/2019 **Accepted**: 20/04/2019

Abstract

Introduction: Increased oxidative stress is involved in the pathology of cardiovascular disease. Transient congenital hypothyroidism (TCH) leads to a variety of heart disorders during adulthood. In this study, the effect of TCH on antioxidant and oxidant systems in the serum and left cardiac ventricle of adult male rats was investigated. Materials and Methods: TCH was induced by administrating 6-propyl-2-thiouracil in the drinking water of pregnant Wistar rats throughout pregnancy, while pregnant rats in the control group consumed only tap water. Superoxide dismutase, catalase (CAT) enzymes, total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde were measured in the serum and the left ventricles of adult (16 weeks) male offspring. Lipid peroxidation index (LPI) was calculated in serum and cardiac tissue. Results: The results of this study show that CAT activity, TAC level and also LPI in the serum of rats in the TCH group were significantly higher than in controls. In the left ventricular tissue of the TCH group, compared to the control group, CAT activity (107.5±13.1 vs. 159.6±12.3 KU/L, P=0.013) and TAC levels (172.2±7.6 vs. 235.6±13.1 µmol/L, P=0.001) were significantly lower. Conclusions: Decreased CAT activity and TAC in left ventricular cardiac tissue show that TCH can lead to increased oxidative stress of cardiac tissue in offspring. Increased cardiac oxidative stress may therefore contribute to the decreased cardiac function observed in patients with TCH.

Keywords: Transient congenital hypothyroidism, Oxidative stress, Cardiac tissue, Male rat

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-08]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.1.1]