

## **ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ КАК «РАЗРУШИТЕЛЬ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ» И РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

*Романовски И.В., Шиманская Д.А., Гиндюк А.В.  
Белорусский государственный медицинский университет,  
Беларусь г. Минск,*

*Оценена эффективность коррекции гипотиреоза, вызванного пропилтиоурацилом, с использованием L-тироксина и селенсодержащего препарата ДАФС-25, в учетом гормонального статуса и состояния антиоксидантной системы в крови и печени крыс. При использовании L-тироксина в дозе 1,5 мкг / кг в комбинации с DAFS-25 в дозе 50 мкг / кг уровень гормонов щитовидной железы был эффективно восстановлен, и дисбаланс между уровнями T3 и T4 исчез, наблюдалась нормализация уровня антиоксидантного статуса в крови и печени экспериментальных животных.*

*Ключевые слова: пропилтиоурацил, гипотиреоз; гормоны щитовидной железы.*

## **PROPYLTHIOURACIL AS A «ENDOCRINE DISRUPTOR» AND RESULTS OF MODELING INFLUENCE ON PRODUCTION OF THYROID HORMONES AND ANTIOXIDANT STATUS OF EXPERIMENTAL ANIMALS**

*Romanovsky I.V., Shimanskaya D.A., Hinsziuk A.V.  
Belarusian State Medical University,  
Belarus, Minsk*

*It was estimated the effectiveness of propyl thiouracil-induced hypothyroidism using L-tyroxine and organic selen containing DAFS-25 according hormonal status and the condition of fermental antioxidant system in blood and liver of rats. Using L-tyroxine in dosage 1,5 mcg /kg in combination with DAFS-25 in dosage 50 mcg/kg the level of hormones of thyroid was effectively restored and the disbalanse between levels T3 and T4 disappeared, and there was observed the normalization of levels of restored glutation and the activity of ferments antioxidant protection in blood and liver of experimental animals.*

**Key words:** *propyl thiouracil, hypothyroidism, hormones of thyroid*

Одной из важнейших стратегических задач в области сохранения здоровья населения и обеспечения устойчивого развития стран до 2030 года в

Европейском регионе эксперты ВОЗ видят в необходимости жесткого регулирования и предотвращения неблагоприятного воздействия химических веществ на организм человека и, в первую очередь – на эндокринную систему [1]. Европейский регион ВОЗ характеризуется самыми высокими объемами производства и потребления химических веществ в мире. Важнейшее значение для эффективного управления экономическим ростом, без создания дополнительного бремени болезней, имеет реализация Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СМПРХВ) [2].

Все более очевидным становится, что именно разрушители эндокринной системы вносят самый высокий вклад в преждевременную смертность от неинфекционных заболеваний и наносят огромный экономический ущерб. Согласно недавним оценкам Европейского регионального бюро ВОЗ, примерно 30% государств-членов в Регионе (в том числе и Беларусь), не имеют стратегий, направленных на защиту уязвимых групп населения от негативного воздействия химических веществ [3]

Республика Беларусь занимает одно из лидирующих мест в Европе по уровню неинфекционной заболеваемости. В 2016 г. в Беларуси проведено первое общенациональное, широкомасштабное исследование по изучению распространенности основных факторов риска неинфекционных заболеваний (НИЗ). Результаты STEPS 2016 показывают, что население Беларуси подвергается высокому риску ряда НИЗ, особенно сердечно-сосудистых, онкологических и эндокринных заболеваний [4].

Среди эндокринной патологии в Республике Беларусь значимое место занимают заболевания щитовидной железы, что обусловлено не только рядом экологических факторов: низким содержанием в почвах республики йода и селена, а также попаданием в почву и воду различных радионуклидов, в том числе и йода-125 [5].

К сожалению, остается не ясной и судьба многих лекарственных органических веществ, используемых для лечения эндокринной патологии и попадающих в канализацию и, возможно, далее в грунтовые воды и с продуктами питания в организм здоровых людей. Результаты проведенных в США анализов питьевой воды показали присутствие в ней как минимум 11 лекарственных веществ, в том числе и гормонов [4].

В современной медицине в качестве анти tireоидных средств, угнетающих продукцию тиреоидных гормонов используются тиамида, йодиды и радиоактивный йод и ряд вспомогательных средств, коррегирующих тиреотоксикоз. К тиамидам относятся пропилтиоурацил, метимазол и карбимазол, главным фармакофором которых является тиамидная группа. Благодаря ароматической структуре они устойчивы и около 35-40% их количества, поступившего в организм в виде лекарственного средства, в неизменном и конъюгированном состоянии выводятся из организма [6.].

Целью исследования явилось изучение в эксперименте влияния на функцию щитовидной железы животных водного раствора пропилтиоурацила из поилок, при свободном доступе к ним, и его влияния на уровни свободных и связанных гормонов щитовидной железы и состояние антиоксидантного статуса в условиях хронического его поступления. Кроме того, ставилась цель изучить динамику изучаемых показателей при коррекции развивающегося гипотиреоидного состояния введением L-тироксина и селенсодержащего препарата ДАФС -25 (диацетофенонилселенида).

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 50 беспородных крысах-самцах массой 180-260 г. Пропилтиоурацил (ПТУ) (Sigma, Германия) в виде 0,02% водного раствора предоставляли животным из поилок при свободном доступе к ним в течение 21 дня. Согласно расчетным данным, каждая особь получала, в среднем, 0,74 мг ПТУ/100 г массы тела в сутки. Оценку гормонального статуса экспериментальных животных проводили по изучению уровней общих и связанных гормонов щитовидной железы в сыворотке крови на протяжении 21-их суток эксперимента. Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом путем забора крови из сонной артерии. Кровь и органы (печень, мозг, щитовидная железа) для исследования брали на 4-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки. В сыворотке крови определяли содержание тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), свободных Т4 и Т3, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) методом ИФА, при помощи тест-систем ИБОХ (Беларусь), (Япония). Прооксидантно-антиоксидантный статус организма крыс исследовали при помощи стандартных биохимических методик [7, 8, 9, 10, 11]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На 7-е сутки эксперимента у экспериментальных животных наблюдалось развитие вялости, гиподинамии, выпадение шерсти, сонливость, увеличение массы тела. В таблице 1 представлено изменение весовых коэффициентов щитовидной железы (отношение массы щитовидной железы к массе тела крыс) в динамике эксперимента. Как видно из представленных данных этот показатель увеличивался, начиная с 7 суток, и достигал максимального значения по сравнению с контролем (в 3,6 раза) к 21 дню (табл. 1).

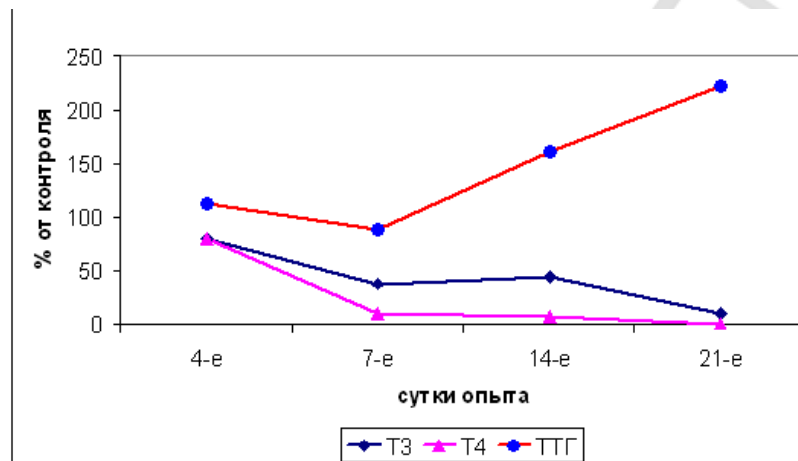
Таблица 1. Весовые коэффициенты щитовидной железы крыс при введении ПТУ

Группы животных	Весовой коэффициент, мг/100г
Контроль	5,38±0,49
Гипотиреоз	
7-е сутки	10,0±0,38*
14-е сутки	12,4±1,57*
21-е сутки	19,4±2,80*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой «контроль».

Наблюдаемые изменения в состоянии и поведении экспериментальных животных могут быть расценены как признаки развившегося к 21 суткам выраженного гипотиреоза.

Развитие гипотиреоза подтверждалось и увеличивающимся по мере эксперимента снижением уровней гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4) в сыворотке крови и одновременным нарастанием в ней уровня ТТГ (рис. 1).



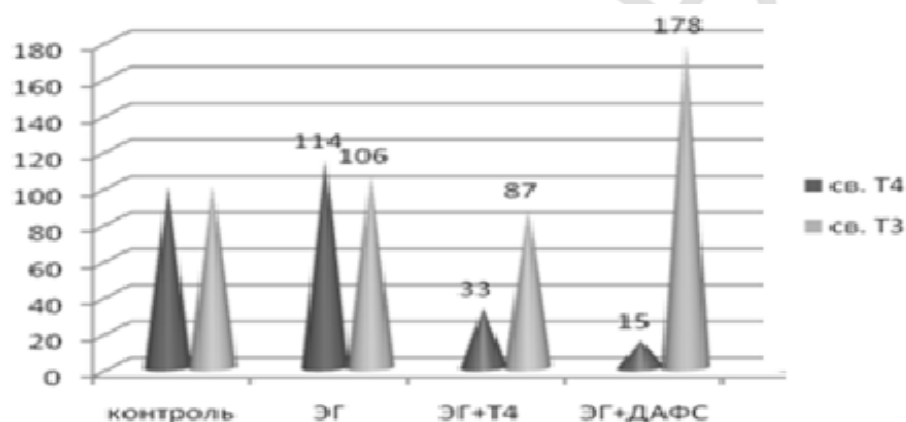
**Рисунок 1. Динамика изменения содержания общих Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови крыс при введении ПТУ**

Так, на 4-е сутки уровень Т4 составил 79%, Т3 – 80%, ТТГ – 112% от контроля, принятого за 100%. На 7-е сутки уровень Т4 равнялся 38%, Т3 – 10%, ТТГ – 89%. К 14-м суткам уровень Т4 составлял 44%, Т3 – 7%, ТТГ – 161%. К 21-му Т3 практически не определялся, уровень Т4 составлял 9%, а уровень ТТГ достиг максимального значения – 222% от контроля. Развитие ЭГ под влиянием хронического воздействия ПТУ, обусловлено способностью производных тиомочевины, к которым относится и ПТУ, ингибировать как продукцию тиреоидных гормонов в щитовидной железе, так и конверсию Т4 в Т3 и др. в тканях и тем самым вызывать гиперпластический ответ щитовидной железы на повышенную секрецию ТТГ. Повышение же уровня ТТГ вызывалось по принципу обратной связи снижением уровня тиреоидных гормонов в крови. Одновременно наблюдалось и уменьшение индекса компенсации Т4/Т3, характерное для развития гипотиреоза. Так, в контроле он составил 24,3, а в эксперименте на 7 сутки был 7,42, к 14 дню равнялся 6,19, и к 21 суткам уменьшился почти в 12 раз.

Представляло определенный интерес изучение динамики свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови, как в процессе развития гипотиреоза (7-14 сутки), так и при введении L-тироксина и ДАФС-25.

По полученным нами данным (рис. 2) этот уровень у крыс составил для свободного Т4 0,018% от общего, а для Т3 0,69% от общего. На 7 сутки развития гипотиреоза уровни свободных Т4 и Т3 несколько даже возросли: на

14% и 6% соответственно. Введение Т4 гипотиреодным крысам не восстановило их уровни до нормы: уровень свободного Т4 составил 33% от уровня у контрольных животных, а уровень свободного Т3 – 87%. Введение ДАФС гипотиреодным животным значительно, на 78% увеличило уровень свободного Т3 и снизило до 15% от нормы уровень свободного Т4. Это может быть обусловлено активацией дейодиназ, которые являются Se-зависимыми ферментами и в условиях дефицита тиреоидных гормонов усиливают конверсию Т4 в более активный Т3. Введение же комбинации Т4 и ДАФС привело к уменьшению диспропорции между уровнями свободных Т4 и Т3, хотя их уровень и не достиг уровня у контрольных животных.



**Рисунок 2. Содержание свободных Т4 и Т3 в сыворотке крови экспериментальных животных при действии ПТУ в процентах по отношению к уровням гормонов у контрольных животных**

На следующем этапе исследований проводилась изучение состояния процессов перекисного окисления липидов, уровней восстановленного глутатиона и активности ферментов антиоксидантной защиты, как в процессе развития гипотиреодного состояния, так и при его коррекции введением L-тироксина и ДАФС-25.

Развитие гипотиреоза на 7 и особенно на 14 сутки приводило к замедлению окислительных процессов в организме и сопровождалось снижением в эритроцитах уровня МДА, активности каталазы и особенно ГР (табл. 2). Одновременно возрастали уровни восстановленного глутатиона и активность ГП в крови. Введение гипотиреодным животным Т4 не дало существенного изменения уровня МДА, активностей СОД и каталазы, кроме снижения активности ГП и повышения активности ГР. Введение ДАФС-25 приводило к снижению уровней МДА, активностей СОД и каталазы и отмечалось существенное увеличение уровня глутатиона и активности ГР.

Таблица 2. Изменение показателей ПОЛ и антиоксидантных систем в организме крыс с экспериментальным гипотиреозом при введении L-тироксина и Se-содержащего соединения

Показатель	Контроль I (интактные) n=12	Гипотиреоз				
		ПТ У,7 сут ок n=6	ПТ У,1 4 сут ок n=6	Контроль II (H <sub>2</sub> O), n=12	L-тироксин n=6	Se-содерж. n=6
МДА мкмоль/мг НВ	1,57± 0,19	1,7± 0,16	1,36± 0,05	1,1± 0,03	1,26± 0,08	0,98± 0,04
СОД ед. мг НВ	14,1± 0,48	14,3± 1,45	15,0± 1,09	12,4± 0,5	11,52± 0,6	11,25± 0,9*
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг НВ/мин	38,82± 3,36	35,33± 3,40	33,8± 3,16	31,12± 1,1	33,76± 1,5	31,2± 1,5*
Глутатион крови ммоль/л	0,64± 0,14	0,72± 0,11	1,24± 0,16*	0,82± 0,12	0,75± 0,07	2,03± 0,36*
Глутатион печени ммоль/100мг ТК.	1,79± 0,31	1,05± 0,41	1,09± 0,30*	1,07± 0,24	1,02± 0,2	1,68± 0,52**
ГП крови мкмоль/мг НВ/мин	209,9±33,9	334,9± 68,27*	234,6± 80,19	169,2± 4,8	126,2± 3,9**	136,1± 5,9***
ГП печени мкмоль/мг белка/мин	1,94± 0,104	1,81± 0,23	1,62± 0,19	1,16± 0,03	1,33± 0,09	1,56± 0,08
ГР крови ммоль/л/час	296,8± 50,1	198,2± 54,8*	185,5± 37,1*	230,8± 44,5	319,7± 61,04**	238,5± 63,1***

Примечание: \* - различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с контролем I (гр.1);

\*\* - различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с контролем II;

\*\*\* - различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с группой 3.

Полученные данные позволяют констатировать, что в процессе длительного поступления в организм экспериментальных животных небольших концентраций пропилурацила с питьевой водой, развивается не только типичная картина гипотиреоза, вызванного нарушением синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы, но и существенным нарушением состояния окислительно-восстановительных процессов. Это может, с одной стороны, расцениваться как нарушение окислительного статуса в результате дефицита гормонов щитовидной железы, так и влиянием пропилютиоурацила и развивающегося гипотиреоза на другие метаболические процессы, участвующие в регуляции антиоксидантного статуса. Об этом позволяет думать

отсутствие достаточной коррекции антиоксидантного статуса при компенсации дефицита тиреоидных гормонов введением L-тироксина и его тенденция к нормализации при введении Se-содержащего соединения ДАФС-25.

### **Заключение.**

1. Хроническое поступление с питьевой водой в организм экспериментальных животных небольших доз пропилтиоурацила приводит к выраженному снижению уровней Т4 и Т3 и росту уровня ТТГ в крови, т.е. выраженному гипотиреозу.

2. Под влиянием пропилтиоурацила на 7-14 сутки происходит снижение уровней как общих, так и свободных форм Т3 и Т4, в большей степени Т4. Введение животным, получающим пропилтиоурацил, L-тироксина (Т4) приводит к большему росту уровней свободного Т3, чем Т4, но не достигающему уровней у контрольных (интактных) животных.

3. Введение экспериментальным животным Se-содержащего органического соединения ДАФС-25 (диацетофенонилселенида) приводит к существенному росту уровня свободного Т3 (на 78% сверх нормы) и дополнительному снижению уровня свободного Т4 (возможно за счет активации дейодиназ под действием селенсодержащего соединения).

4. Нарушение синтеза гормонов щитовидной железы под влиянием пропилтиоурацила сопровождается существенным изменением состояния окислительно-восстановительных процессов в крови и тканях экспериментальных животных: снижение уровня МДА, активности СОД и каталазы в крови и ткани печени и возрастанием уровня восстановленного глутатиона в крови. Введение ДАФС-25 нормализует сниженные показатели, кроме уровней МДА, СОД и каталазы.

### **Список литературы.**

1. Опасные химические вещества. Информационный бюллетень ВОЗ, 2018 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/>

2. 00data/assets/pdf\_file/0008/364949/hazardous-chemicals-rus.pdf. – Дата доступа: 02.04.2019.

3. Эндокринные заболевания и химические вещества, разрушающие эндокринную систему. Обзор ситуации в Беларуси. ВОЗ, 2018 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://rnpccmt.belcmt.by/files/ED\\_Site/OBZOR\\_BELARUS.pdf](http://rnpccmt.belcmt.by/files/ED_Site/OBZOR_BELARUS.pdf). Дата доступа: 02.04.2019.

4. О разработке проекта Национальной стратегии устойчивого развития Республики Беларусь на период до 2035 года: утв. постановлением Совета Министров Респ. Беларусь 25.05.2018 № 392 / Совет Министров [Электронный ресурс]. – 2018. Режим доступа: <http://www.government.by/upload/docs/file6057eb5ba772e50b.PDF>. – Дата доступа: 14.05.2019.

5. Профилактика неинфекционных заболеваний и борьба с ними в Беларуси: Аргументы в пользу инвестирования [Электронный ресурс] /

Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – Режим доступа : [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/367563/bizz-case-bel-rus.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/367563/bizz-case-bel-rus.pdf). – Дата обращения : 02.04.2019.

6. Селен в организме человека. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе/ В.А. Тутельян [и др.]. – М., – РАМН. – 2002 г. – 224 с.

7. Щитовидная железа / под ред. А.И. Кубарко. – Минск : Нагасаки, – 1998. – 368 с.

8. Asakawa, T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // *Lipids*. – 1980. – Vol. 15. – P. 137-140.

9. Чумаков, В.Н. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // *Вопросы медицинской химии*. – 1977. – Т. 23, № 5. – С. 712-716.

10. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

11. Wendell, P.Z. Distribution of glutathione reductase and detection of glutathione-cystine transhydrogenase in rat tissues / P.Z. Wendell // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1968. – V 159, № 1. – P. 179-181.

12. Моин, В.И. Простой и чувствительный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.И. Моин // *Лаб. дело*. – 1986. – № 12. – С. 724-727.