

## ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ ДАФС-25 НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Невыглас А.В., Изотова М.К., Романовский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра биоорганической химии

**Ключевые слова:** селен, йод, ДАФС-25, антиоксидант, гипотиреоз.

**Резюме:** Учитывая эндемическую значимость в структуре эндокринной патологии в Республике Беларусь заболеваний щитовидной железы и, в первую очередь, гипотиреоза, актуальной является разработка экспериментальных моделей этой патологии и изучение факторов ее обуславливающих. В данной научной работе экспериментально применяется селеносодержащий препарат ДАФС-25 в качестве компенсации сниженной тиреоидной функции.

**Resume:** Belarus is endemic country in the structure of endocrine diseases of the thyroid and hypothyroidism, it's important to develop experimental models of this pathology and study factors that cause it. This research uses Se-inclusive drugs DAPS - 25 as compensation for reduced thyroid function.

**Актуальность.** Учитывая эндемическую значимость в структуре эндокринной патологии щитовидной железы в Республике Беларусь, является актуальной проблема гипотиреоза и других дисфункций щитовидной железы.

Факторы, обуславливающие гипотиреоз:

1. Дефицитом в почвах РБ йода и селена;
2. Инкорпорацией радиоактивных изотопов на радиационно-загрязненных территориях республики после аварии на ЧАЭС.

**Цель исследования:** изучение состояния антиоксидантного статуса в крови крыс в процессе развития экспериментального гипотиреоза и при его коррекции действием комбинации L-тироксина с селеносодержащим органическим соединением ДАФС-25 (диацетофенонилселенидом).

**Задачи:** 1. Охарактеризовать роль селена как микроэлемента и его биологическую роль; 2. Дать характеристику ДАФС-25 как органического соединения селена; 3. Обсудить роль селеносодержащих белков и ферментов в функционировании антиоксидантных систем организма и метаболизме гормонов щитовидной железы; 4. Проанализировать экспериментальную модель гипотиреоза и дать ее характеристику по уровню общих и свободных гормонов щитовидной железы; 5. Оценить физическую работоспособность экспериментальных животных по времени пробега в тредбане.

**Материалы и методы.** На кафедре биоорганической химии и в лаборатории «Экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии» ЦНИЛ БГМУ сотрудниками кафедры (Романовский И.В., Ринейская О.Н., Глинник С.В., Шиманская Д.А.) отработана и охарактеризована динамика изменений уровня тиреоидных гормонов.

В эксперименте были использованы: 48 крыс самца, массой тела 160-180 гр. Экспериментальный гипотиреоз (ЭГ) вызывали путем приема крысами-самцами 0,02% водного раствора пропилтиоурацила (ПТУ) (Sigma, Германия) из поилок при

свободном доступе к ним в течение 21 дня. Каждая особь получала 0,74 мг ПТУ/100 г массы тела в сутки. В сыворотке крови определяли содержание тироксина (Т<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), свободных Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) методом иммуноферментного анализа (ИФА), при помощи тест-систем ИБОХ (Беларусь), (Япония).

**Результаты и их обсуждение.**

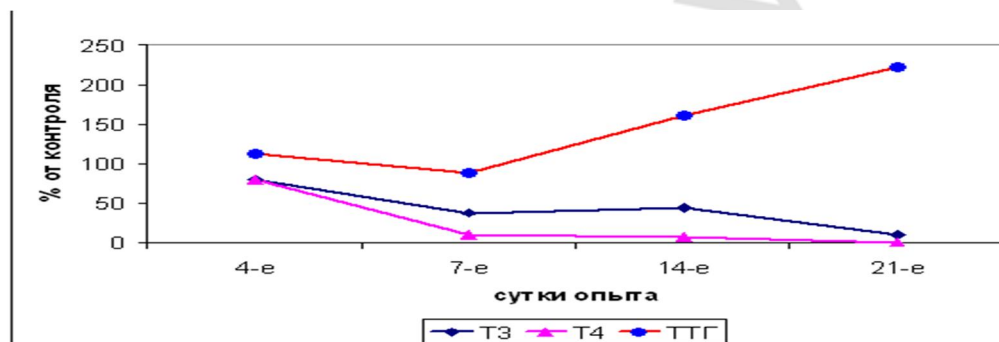
На 7-е сутки у экспериментальных животных наблюдалось развитие выраженного гипотиреоза, который характеризовался вялостью, гиподинамией, выпадением шерсти, сонливостью, увеличением массы тела. В таблице 1 представлено изменение весовых коэффициентов щитовидной железы (отношение массы щитовидной железы 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 ЭГ

| 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*                   |

Развитие гипотиреоза подтверждалось и увеличивающимся по мере эксперимента снижением уровней гормонов щитовидной железы (Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови и одновременным нарастанием в ней уровня ТТГ (рис. 1).

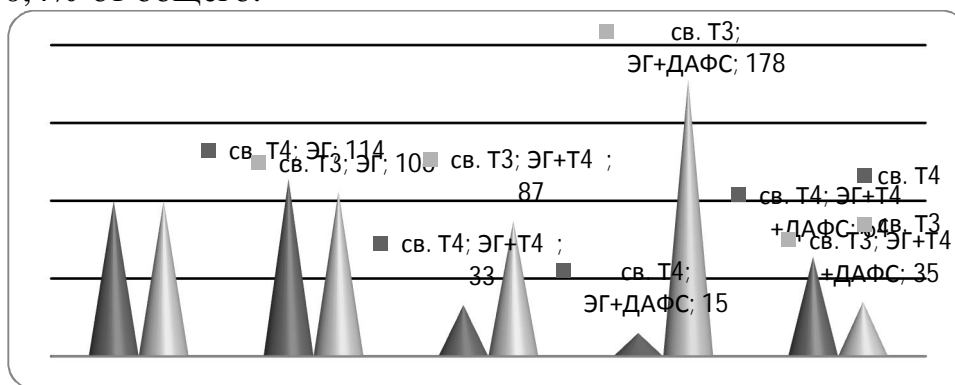
Так, на 4-е сутки уровень Т<sub>4</sub> составил 79%, Т<sub>3</sub> – 80%, ТТГ – 112% от контроля, принятого за 100%. На 7-е сутки уровень Т<sub>4</sub> равнялся 38%, Т<sub>3</sub> – 10%, ТТГ – 89%. К 14-м суткам уровень Т<sub>4</sub> составлял 44%, Т<sub>3</sub> – 7%, ТТГ – 161%. К 21-му Т<sub>3</sub> практически не определялся, уровень Т<sub>4</sub> составлял 9%, а уровень ТТГ достиг максимального значения – 222% от контроля (рис.1). 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 Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> и др. в тканях и тем самым вызывать гиперпластический ответ щитовидной железы на повышенную секрецию ТТГ [5]. Повышение же уровня ТТГ вызывалось по принципу обратной связи снижением уровня тиреоидных гормонов в крови [4]. Одновременно наблюдалось и уменьшение индекса компенсации Т<sub>4</sub>/Т<sub>3</sub>, 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.



**Рис. 1** – Динамика изменения содержания Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови крыс при ЭГ

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 (рис.1). 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 [5]. Повышение же уровня ТТГ вызывалось по принципу обратной связи снижением уровня тиреоидных гормонов в крови [4]. 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 сутки), так и при действии ДАФС, Т4 и их комбинации. По данным литературы у человека [X] уровень свободного Т4 составляет 0,04% от общего, а уровень свободного Т3 0,4% от общего.



**Рис. 2** – Содержание свободных Т4 и Т3 в сыворотке крови крыс с экспериментальным гипотиреозом (ЭГ) и при его коррекции в процентах по отношению к уровням гормонов у контрольных животных

По полученным нами данным 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 гипотиреозидным крысам не восстановило их уровни до нормы: уровень св.Т4 составил 33% от уровня у контрольных животных, а уровень св.Т3 – 87%. Введение ДАФС гипотиреозидным животным значительно, на 78% увеличило уровень св. Т3 и снизило до 15% от нормы уровень св.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 [9,10]. Введение же комбинации Т4 и ДАФС привело к выравниванию диспропорции между уровнями св. Т4 и Т3, хотя их уровень и не достиг уровня у контрольных животных.

На следующем этапе исследований проводилась сравнительная оценка эффективности схем коррекции ЭГ с помощью L-тироксина (LT4) и селеносодержащего органического препарата диацетофенонилселенид (1,5-дифенил-3-селенапентадион-1,5 (ДАФС-25), действующего начала лекарственного средства «Селенобел» (Беларусь); и LT4 и комплекса аминокислот (АМК) (селенометионин, метионин, серин), в составе препарата «Селплекс» (Alltech, Ирландия) по состоянию процессов перекисного окисления и активности антиоксидантной системы (АОС). Коррекцию ЭГ проводили эндогастральным введением в течение 14 суток следующих препаратов: 1 гр. – LT4 в дозе 1,5 мкг/кг; 2 гр. – LT4 в дозе 1,5 мкг/кг + ДАФС-25 (50 мкг/кг); 3 гр. – LT4 в дозе 1,5 мкг/кг + комплекс АМК (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг). . Серин и метионин были включены в этот комплекс как аминокислоты, способствующие, включению селена в состав селеноспецифических протеинов, к которым относятся дейодиназы и глутатионпероксидазы, и др.

**Таблица 2.** Влияние введения Т<sub>4</sub>, Se-содержащего соединения (50 мкг/кг) и их комбинации на физическую работоспособность крыс с экспериментальным гипотиреозом (по продолжительности бега в третбане, мин. Скорость вращения третбана 32,0 м/мин)

| Группы животных      | I<br>интактные,<br>n = 6 | II<br>гипотиреоз,<br>n = 6 | III<br>интактные+Т <sub>4</sub> ,<br>n = 6 | IV<br>интактные+Se-код.<br>n = 6 | V<br>гипотиреоз+Т <sub>4</sub> ,<br>n = 6 | VI<br>гипотиреоз+Se-код.,<br>n = 6 | VII<br>интактные+Т <sub>4</sub> +Se,<br>n = 6 | VIII<br>гипотиреоз+Т <sub>4</sub> +Se,<br>n = 6 |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|--|----------------------------------|---|------------------------------------|---|---|
| Время пробега в мин. | 13,0±<br>1,77            | 4,43±<br>0,61              | 10,57±<br>1,48                             | 10,86±<br>2,04                   | 7,0 ±<br>0,89                             | 7,57±<br>1,94                      | 15,71±<br>2,88                                | 9,25±<br>1,03                                   |

Таким образом, использование для коррекции ЭГ LT4 (1,5 мкг/кг) в комплексе как с ДАФС-25 позволяет не только восполнять сниженную тиреоидную функцию, но и способствует восстановлению баланса тиреоидных гормонов и нормализации антиоксидантной защиты органов и тканей.

**Выводы:** 1. Развитие гипотиреоза приводит к существенному снижению физической работоспособности экспериментальных животных (крыс). 2. Введение гипотиреоидным животным LT4 и ДАФС-25 не приводило к значительному повышению (нормализации) физической работоспособности крыс. 3. Комбинированное введение LT4 и ДАФС-25 гипотиреоидным животным повышает физическую работоспособность, т.е. обладает анаболическим действием.

#### Литература

1. Герасимов Г.А. Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу / Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 64–67.
2. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности / И.В. Гмошинский [и др.] // Экология моря. – 2000. – № 54. – С. 5–19.
3. Полубояринов П.А., Лещенко П.П. Механизм распада молекулы селеноорганического препарата ДАФС-25. Сб. докл. междунар. научн. практ. конф. «Современные проблемы естествознания», 19-21 ноября 2011 г., Пенза
4. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М., РАМН. 2002 г., 220 стр.
5. Kohrle J., Jakob F., Contempre B., Dumont J.E. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews* 26 (7), 944-984, 2005/
6. Gouriprasanna R., Sarma B.K., Phadnis P.P., Mughesh G. Selenium-containing enzymes in mammals: Chemical perspectives/ *J. Chem. Sci.* Vol.117, № 4, July 2005, pp.287-303.