

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНОСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И L-ТИРОКСИНА НА ТИРЕОИДНЫЙ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

С.В. Глинник, О.Н. Ринейская, И.В. Романовский, Д.А. Шиманская

Белорусский государственный медицинский университет

Заболевания щитовидной железы и в частности гипотиреоз, занимают важное место в структуре эндокринной патологии в Республике Беларусь. Распространенность данной патологии на территории нашей страны обусловлена особенностями микроэлементного состава ее почв и возделываемых сельскохозяйственных культур, в частности, дефицитом в них йода и селена, необходимых для биосинтеза и метаболизма тиреоидных гормонов, инкорпорацией радиоактивных изотопов на радиационно-загрязненных территориях республики после аварии на ЧАЭС, а также функционирования систем антиоксидантной защиты [1, 5]. Это требует проведения не только профилактических мероприятий по восполнению дефицита микроэлементов, но и глубокого изучения метаболических изменений, приводящих к формированию предпатологии, снижению адаптивных возможностей организма, а затем и существенному нарушению жизнедеятельности.

Цель исследования: изучение прооксидантно-антиоксидантного и корригирующего гипотиреоидный статус действие комбинации L-тироксина с селеносодержащими органическими соединениями.

Материалы и методы. 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. 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, 7, 14 и 21-е сутки. В сыворотке крови определяли содержание тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) методом РИА, при помощи тест-систем ИБОХ (Беларусь). Прооксидантно-антиоксидантный статус организма крыс исследовали при помощи стандартных биохимических методик. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакетов программ «Microsoft Excel 2000» и «Statistica 6.0». Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и тест Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Развитие ЭГ подтверждалось увеличением весового коэффициента щитовидной железы (отношение массы щитовидной железы к массе тела крысы), который достигал максимального значения по сравнению с контролем (в 3,6 раза) к 21 дню эксперимента ($p < 0,05$). Также о развитии ЭГ свидетельствовало падение уровней гормонов щитовидной железы (Т₃ и Т₄) в сыворотке крови с одновременным нарастанием в уровня ТТГ. 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 дню Т₃ практически не определялся, уровень Т₄ составлял 9%, а уровень ТТГ достиг максимального значения — 222% от контроля ($p < 0,05$).

В нашем исследовании мы решили проверить гипотезу, заключающуюся в том, что использование для коррекции ЭГ у животных L-тироксина в комплексе с органическим селеносодержащим препаратами диацетофенонилселенид (ДАФС-25) или «Селплекс» с аминокислотами (селенометионин, метионин, серин), позволит более полно устранить дисбаланс гормонов щитовидной железы, и будет способствовать повышению резерва антиоксидантных систем организма. Данная гипотеза сформировалась на полученных в последние годы данных о роли селена в функционировании дейодиназ и участии в окислительно-восстановительных процессах. Серин и метионин были внесены в этот комплекс как аминокислоты, способствующие, включению селена

в состав селеноспецифических протеинов, к которым относятся дейодиназы и глутатионпероксидазы [2, 3, 4]. Поэтому задачей следующего этапа исследований явилась 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 гормональному статусу и состоянию 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).

Результаты и их обсуждение. При введении ДАФС-25 наблюдалось повышение уровня восстановленного глутатиона и увеличение активности каталазы и ГР в крови крыс с ЭГ (табл. 1).

Таблица 1

Изменение показателей ПОЛ и антиоксидантных систем организма крыс с ЭГ при введении L-тироксина, ДАФС-25 и их комбинации

Показатель	Контроль I (интактные)	Гипотиреоз		Гипотиреоз (ПТУ 7 суток) + 7 суток L-тироксин			
		ПТУ, 7 суток	ПТУ, 14 суток	Контроль II (H ₂ O)	L-тироксин	Se-содерж.	T ₄ + Se-содерж.
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	1,14 ± 0,17
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*	10,32 ± 1,1
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /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*	37,01 ± 2,3**
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*	0,91 ± 0,13
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**	1,97 ± 0,29**
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***	102,29 ± 15,0**
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	1,41 ± 0,12**
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***	286,03 ± 34,7**

Примечание:

* — p<0,05 по сравнению с контролем I (гр.1);

** — p<0,05 по сравнению с контролем II (гр.4);

*** — p<0,05 по сравнению с группой 3.

Содержание МДА в мозге крыс с ЭГ при введении им L-тироксина в дозе 1,5 мкг/кг составляло 158% по сравнению со значением аналогичного показателя в группе №4 и превышало уровень у контрольных животных на 15% (табл. 2). Указанные изменения не сопровождалось адекватной активацией ферментов антиоксидантной защиты мозга крыс. При использовании для коррекции ЭГ комплекса АМК вместе с L-T₄ как в дозе 1,5 мкг/кг, так и в дозе 1 мкг/кг также наблюдалось увеличение содержания МДА в мозге по сравнению с уровнем данного показателя у гипотиреоидных животных (группа №4), однако, оно находилось в пределах значений у контрольных животных (табл. 2). Кроме того, в группе №2 отмечалось увеличение по сравнению с группой №4

активности каталазы на 71% и ГП — на 26% в мозге экспериментальных животных. Применение для коррекции тиреоидной гиподисфункции у крыс комплекса АМК и L-T4 в дозе 1 мкг/кг сопровождалось восстановлением активности всех исследованных ферментов антиоксидантной системы мозга крыс до уровней близких к значениям у контрольных животных (табл. 2).

Таблица 2

Состояние процессов ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной защиты мозга крыс с ЭГ в зависимости от схемы коррекции

Группа животных	Показатель					
	ДК, мМоль/г ткани	МДА, мкМоль/г ткани	СОД, ед./мг белка	КАТ, мкМоль H ₂ O ₂ /мг белка•мин	ГР, мкМоль НАДФН•Н ⁺ /мг белка•ч	ГП, мкМоль восст. GSH/белка•мин
1. ЭГ+Т4 1,5 мкг/кг	0,56: 0,54–0,57	0,82: 0,81–0,85 * **	3,42: 3,18–4,02	2,93: 1,46–3,10	37,76: 34,26–42,93 * **	7,63: 7,01–11,36
2. ЭГ+Т4 1,5 мкг/кг+АМК	0,58: 0,53–0,64	0,75: 0,72–0,78 **	3,11: 3,04–4,02	4,58: 4,37–7,26 * **	59,10: 55,90–67,90	11,70: 11,25–12,10 **
3. ЭГ+Т4 1,0 мкг/кг+АМК	0,66: 0,63–0,68	0,78: 0,75–0,83 **	2,42: 2,40–2,46 * **	2,41: 2,24–2,62	60,68: 58,11–63,29	9,40: 9,02–12,36
4. гипотиреоз	0,55: 0,47–0,65	0,52: 0,49–0,55	3,65: 3,40–3,68	2,68: 2,14–2,70	70,20: 62,90–71,10	9,30: 8,80–9,51
5. контроль	0,59: 0,50–0,67	0,71: 0,54–0,80	3,47: 2,90–4,17	2,78: 2,75–2,83	64,20: 63,10–74,10	11,27: 10,39–12,02

Примечание:

Данные представлены как медиана и 50% интерквартильный размах между 25 и 75-й процентилями;

* — p<0,05 по сравнению с группой «контроль»;

** — p<0,05 по сравнению с группой «гипотиреоз».

В печени крыс с ЭГ, которые получали L-тироксин в дозе 1,5 мкг/кг уровни МДА и ДК составляли 129% и 79% соответственно от уровня данного показателя крыс группы №4 («гипотиреоз») (табл. 3). Указанные изменения наблюдались на фоне повышения активности СОД на 69%, каталазы — на 65,6%, ГР — на 24,5%. При использовании для коррекции ЭГ комплекса АМК и L-T4 в дозе 1,5 мкг/кг отмечалось увеличение содержания МДА в печени на 50% по сравнению с уровнем его у крыс группы №4, однако снижение дозы L-тироксина до 1 мкг/кг приводило к нормализации данного показателя (табл. 3). В группах животных №2 и №3 были выявлены однонаправленные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты печени, а активность всех исследованных ферментов возрастала у животных 3-й группы по сравнению со второй (табл. 3).

Таблица 3

Состояние процессов ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной защиты печени крыс с ЭГ в зависимости от схемы коррекции

Группа животных	Показатель					
	ДК, мМоль/г ткани	МДА, мкМоль/г ткани	СОД, ед./мг белка	КАТ, мкМоль H ₂ O ₂ /мг белка•мин	ГР, мкМоль НАДФН•Н ⁺ /мг белка•ч	ГП, мкМоль восст. GSH/белка•мин
1. ЭГ+Т4 1,5 мкг/кг	0,64: 0,63–0,64 * **	0,72: 0,69–0,73 **	49,70: 44,10–51,4 * **	545,10: 527,30–611,10 **	44,95: 38,10–48,30 * **	10,04: 6,05–13,40
2. ЭГ+Т4 1,5 мкг/кг+АМК	0,84: 0,81–0,86 *	0,84: 0,79–0,90 **	29,50: 27,60–31,20 *	345,35: 334,90–411,10 *	24,60: 21,80–25,60 **	2,69: 1,24–6,43 **
3. ЭГ+Т4 1,0 мкг/кг+АМК	0,70: 0,69–0,73 * **	0,56: 0,54–0,68	37,40: 33,30–43,70	425,30: 402,30–453,80 * **	31,41: 28,50–31,70	7,34: 6,14–7,87

4. гипотиреоз	0,80: 0,74–0,86 *	0,56: 0,51–0,59 *	29,42: 24,00– 36,60	329,25: 262,30–351,70 *	36,10: 31,90–37,10 *	10,03: 7,40–17,70
5. контроль	0,89: 0,87–0,99	0,79: 0,60–1,24	35,90: 33,30–43,80	665,70: 594,00–671,00	25,40: 25,10–29,20	10,82: 10,27–11,56

Таким образом, использование для коррекции ЭГ LT4 (1,5 мкг/кг) в комплексе как с ДАФС-25, так и АМК (селенометионин, метионин, серин) целесообразно и эффективно.

Выводы.

Использование для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс L-тироксина (1,5 мкг/кг) в комплексе как с диацетофенонилселенидом (50 мкг/кг), так и аминокислотами (селенометионин — 30мкг/кг, метионин — 25мкг/кг, серин — 16мкг/кг) целесообразно и эффективно.

THE EFFECTS OF COMBINATION OF L-THYROXINE WITH SE-ORGANIC DRUGS TO THE HYPOTHYROID AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS OF EXPERIMENTAL ANIMALS

S.V. Hlinnik, O.N. Ryneiskaya, I.V. Romanovsky, D.A. Shymanskaya

It was investigate the effects of combination of L-thyroxine with Se-organic drugs to the antioxidant and hypothyroid status. It was observed that using the complex of L-thyroxine with diacetophenonylselenide (50 mcg/kg) or amino acid complex (Se-methionine — 30 mcg/kg, methionine — 25 mcg/kg, serine — 16 mcg/kg) for correction of experimental hypothyroidism is effective.

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. Фадеев В.В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В.В. Фадеев, Мельниченко Г.А. – М.: РКИ Северо пресс, 2002. – 64 с.
4. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Минский медицинский институт, Медицинская школа Университета г. Нагасаки; редкол.: А.И. Кубарко [и др.]. – Минск – Нагасаки, 1998. – 368 с.
5. Эндемический зоб. Проблемы и решения / И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1992. – Т. 38, № 3. – С. 6–15.