



Биол. журн. Армении, 4 (62), 2010

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛИНА НА ВНЕКЛЕТОЧНУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ОДИНОЧНЫХ МОТОНЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Т. С. ХАЧАТРЯН, Э. Ю. АРУТЮНЯН, В. О. ТОПУЗЯН,
И. Р. КАРАПЕТЯН, А. Э. АВАКЯН

*Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА,
Ереванский базовый медицинский колледж № 1, ООО «ТИАР», Ереван*

Обсуждается вопрос применения 3 синтетических производных холина – йодметилата 2 – (диметиламино) этилового эфира N – (п – метоксибензоил) – DL – фенилаланина, йодметилата 2 – (диметиламино) этилового эфира N – бензоил – DL – валина и йодметилата 2 – (диметиламино) этилового амида N – (п – метоксибензоил) – DL – фенилаланина у крыс в условиях экспериментально вызванной патологии щитовидной железы – гипотиреозе. Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте данного комплекса соединений на внеклеточную фоновую и вызванную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях гипотиреоза. Регистрация и анализ электрофизиологических показателей спинного мозга крыс проводилась посредством специальных программ в режиме *on-line*.

Мотонейроны – фоновая активность – вызванная активность – гипотиреоз – холиновые производные

Ուսումնասիրվել է 3 խոլինի սինթետիկ ածանցյալների-յոդմեթիլատ 2—(դիմեթիլամինո) էթիլ էթերի N—(պ—մեթօքսիբենզոիլ)— DL—ֆենիլալանինի, յոդմեթիլատ 2—(դիմեթիլամինո) էթիլ էթերի N—բենզոիլ—DL—վալինի և յոդմեթիլատ 2—(դիմեթիլամինո) էթիլ ամիդի N—(պ—մեթօքսիբենզոիլ)—DL—ֆենիլալանինի ազդեցությունը առնետների վահանագեղձի փորձարարական եղանակով հարուցված վնասվածքի՝ հիպոթիրեոզի ժամանակ: Ստացված տվյալները վկայում են, որ քիմիական միացությունների տվյալ համակարգը դրական ազդեցություն ունի ողնուղեղի առանձին շարժանեյրոնների էլեկտտային □ հարուցված արտաբջջային էլեկտրական ակտիվության վրա փորձնական հիպոթիրեոզի պայմաններում: Ողնուղեղի էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշների գրանցումը և վերլուծությունը կատարվել են հատուկ ծրագրերով՝ *on-line* ռեժիմում:

Շարժանեյրոններ (էլեկտտային ակտիվություն (հարուցված ակտիվություն (հիպոթիրեոզ (խոլինի ածանցյալներ

In these series of investigations the action of 3 choline synthetic derivatives – iod – methylate 2 – (dimethylamino) ethyl – N – (p – metoxybenzoil) – DL – phenilalanin ether, iod – methylate 2 – (dimethylamino) ethyl – N – benzoil – DL – valin ether and iod – methylate 2 – (dimethylamino) ethyl – N – (p – metoxybenzoil) – DL – phenilalanin amid on rats with experimental hypothyroidism is discussed.

The obtained results show the positive effect of these substances on extracellular background and evoked electric activity of rat's spinal cord single motoneurons in condition of hypothyroidism. The recording and analysis of the electrophysiological factors of rats spinal cord was done by means of special software in on-line mode.

Motoneurons – background activity – evoked activity –hypothyroidism – choline derivates

Болезни щитовидной железы (ЩЖ) являются одной из самых распространённых форм патологии человека. В последние годы во многих регионах Армении отмечен значительный рост частоты тиреоидных заболеваний, что связано с ухудшением экологической обстановки, недостаточным поступлением в организм йода, негативными сдвигами в питании населения, возрастанием частоты аутоиммунных болезней.

В структуре патологий ЩЖ по частоте и социальной значимости одно из ведущих мест занимает гипотиреоз (ГПТ). ГПТ – клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов ЩЖ в организме, сопровождающимся снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Общеизвестно, что ГПТ (микседема) может быть как врождённым, так и приобретённым в результате поражения ЩЖ различными патологическими процессами. Длительное и стойкое гипотиреоидное состояние организма может привести к микседеме. Причины, вызывающие ГПТ и микседему, весьма разнообразны. Это заболевание может возникнуть в результате длительно протекающих тиреоидитов или струмитов, наличия опухолевого процесса в ЩЖ, а также в послеоперационном периоде на почве тотально произведённой тиреоидэктомии. Причинами развития ГПТ и микседемы может быть передозировка радиоактивного йода или избыточная лучевая терапия, а также нарушение регуляторных влияний на ЩЖ со стороны гипоталамо-гипофизарной области головного мозга. В ЩЖ при различных формах ГПТ и микседемы, кроме выраженных склеротических и атрофических изменений, может нередко сохраняться фолликулярное строение тиреоидной паренхимы с очень низким уплощённым эпителием; в этих случаях конфигурация фолликулов преимущественно неправильная, размеры их значительно уменьшены. Интерфолликулярные островки встречаются редко и образованы они преимущественно мелкими атрофичными клетками тиреоидного эпителия. ЩЖ при ГПТ и микседеме чаще уменьшена, эластической, иногда плотноватой консистенции, бурого, серого или розового цвета. При стойких, запущенных формах микседемы в ЩЖ нередко можно обнаружить гнойные воспалительные очаги (струмиты), инфекционные специфические гранулемы сифилитической, туберкулёзной или актиномикотической природы, новообразования различного характера и хронические неспецифические тиреоидиты, приводящие к разрушению тиреоидной паренхимы и значительному снижению, а иногда и полному прекращению её функциональной деятельности (атиреозу) [1, 10, 12, 17–19, 21]. По данным большинства исследователей, распространённость заболевания среди населения составляет 0,5-1%, а с учетом субклинических форм может достигать 10%. Патогенетически ГПТ подразделяется на первичный (тиреогенный); вторичный (гипофизарный); третичный (гипоталамический); тканевой (транспортный, периферический). Вторичные и третичные формы ГПТ (так называемый центральный ГПТ) связаны с поражением гипоталамо-гипофизарной системы при таких заболеваниях, как аденомы гипофиза, инфаркты и некрозы гипофиза (развитие их возможно при ДВС-синдроме и массивных кровотечениях) и др. Этиологическими факторами также могут быть воспалительные заболевания головного мозга (менингиты, энцефалиты и др.), хирург-

гические и лучевые воздействия на гипофиз. Снижение функциональной активности ЩЖ при центральных формах ГПТ связано с дефицитом тиреотропного гормона (ТТГ). Дефицит ТТГ при этом может быть изолированным, однако чаще он сочетается с нарушением секреции других тропных гормонов гипофиза (в таких случаях говорят о гипопитуитаризме). Помимо приобретённых форм гипотиреоза, существуют врождённые формы заболевания. Частота врождённого гипотиреоза в Армении составляет в среднем 1 случай на 4000 новорожденных. Причинами врожденного ГПТ могут быть аплазия и дисплазия ЩЖ, генетически обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, тяжёлая йодная недостаточность, аутоиммунные заболевания ЩЖ у матери (из-за проникновения тиреоблокирующих антител через плаценту), лечение тиреотоксикоза у матери тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом. К числу редких причин следует отнести врождённый дефицит ТТГ, а также синдром периферической резистентности к тиреоидным гормонам. В корригировании вышеотмеченных нарушений особого внимания заслуживает применение холиновых эфиров и амидов аминокислот и пептидов, заслуживающих существенного внимания с точки зрения особенностей их синтеза и биологической активности, играющих важную роль, благодаря их сходству по химической структуре с нейротрансмиттером ацетилхолином, в системе нейроэндокринной регуляции клетки [4, 5]. Согласно результатам исследований последних лет [22, 23], холиновыми эфирами осуществляется ряд важнейших функций в растениях, а также в организме человека и животных. Вместе с тем, продолжают отсутствовать сведения относительно применения эфиров холина при ГПТ и результатов их действия на мотонейроны (МН) спинного мозга (СМ) у млекопитающих. Исходя из поиска оптимальных средств, стимулирующих и благоприятствующих лечению этих весьма сложных и распространённых патологий организма человека и животных и с учётом вышеотмеченных особенностей холиновых эфиров и амидов, нами синтезированы три производные холина-йодметилат 2-(диметиламино) этилового эфира N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина (ДЭФ), йодметилат 2-(диметиламино) этилового эфира N-бензоил-DL-валина (ДЭВ) и йодметилат 2-(диметиламино) этилового амида N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина (ДАФ) и проведено электрофизиологическое исследование их действия на МН СМ у гипотиреоидных крыс.

Материал и методика. Эксперименты были поставлены на 55 крысах – самцах, массой 200 – 220 г, разделённых на следующие подопытные группы: первая – интактные животные – 5 экз.; вторая – животные с экспериментальным ГПТ, вызванным тиреоидэктомией, – 10 экз.; третья – животные с экспериментальным ГПТ, получавшие внутримышечные инъекции ДЭФ в дозе 200 мкг/кг массы тела – 10 экз.; четвёртая – животные с экспериментальным ГПТ, получавшие внутримышечные инъекции ДЭВ в дозе 200 мкг/кг массы тела – 10 экз.; пятая – животные с экспериментальным ГПТ, получавшие внутримышечные инъекции ДАФ в дозе 200 мкг/кг массы тела – 10 экз.; шестая – животные с экспериментальным ГПТ, получавшие сочетанные внутримышечные инъекции ДЭФ, ДЭВ и ДАФ в дозе 70 мкг/кг массы тела каждого соединения – 10 экз.. Исследуемые соединения вводились подопытным животным в течение 1 месяца. Дозировка этих соединений была избрана с учётом интенсивности данной патологии ЩЖ и токсических свойств этих препаратов. Тиреоидэктомия у 50 крыс осуществлялась по следующему алгоритму. Для проведения операции крысы под эфирным наркозом фиксировались в положении на спине. Доступ к ЩЖ осуществлялся через разрез кожи в области шеи длиной около 3,5–4 см. Затем обнажали ЩЖ, производили отпрепаровку 2/3 её части с сохранением паразитовидных желёз и с помощью острых ножниц доли отсекали, после чего под каждую из них подводились лигатуры. Раны послойно зашивались. Животные хорошо переносили операцию и спустя 0,5–1 ч после операции подходили к корму и воде. За каждым животным в период дачи препаратов велось индивидуальное наблюдение с ежедневной регистрацией клинических показателей. Последующие электрофизиологические исследования биоэлектричес-

ких показателей СМ проводились в остром эксперименте. Под эфирным наркозом крысу обезд- живляли дитилином и переводили на искусственное дыхание; СМ пересекался под новокаином ультразвуковым ножом на уровне Т2–Т3. После прочной фиксации пояснично – крестцового от- дела позвоночника в стереотаксическом приборе производили ламинэктомию данной области. Электрофизиологическими методами изучалась внеклеточная фоновая (ФА) и вызванная (ВА) электрическая активность одиночных МН СМ у интактных и гипотиреоидных животных. Регис- трацию и анализ внеклеточной ФА и ВА одиночных МН СМ производили с помощью специа- льных программ на компьютере. При записи ВА одиночных МН СМ проводилась оценка стащи- онарности престаимпульной и постстимульной активности нейрона после электрического раздра- жения седалищного нерва. Выборка спайков проводилась с помощью амплитудного дискрими- натора посредством программного анализа. Вычислялась скользящая частота (для каждых 10 межимпульсных интервалов с шагом 5 интервалов), сериальные гистограммы до 50 порядка, гистограммы межимпульсных интервалов, на основе которых вычислялась средняя частота фонового нейронального потока одиночных клеток, а также спайковая выборка нескольких (до 20) повторений до и после раздражения. Последующий анализ ФА и ВА одиночных МН СМ крыс осуществляли по алгоритму, подробно описанному в наших предыдущих статьях [2, 3, 6 – 9].

Результаты и обсуждение. На рис. 1 приведены примеры кумулятивных (рис. 1, пункты 1–3, а, б) и суммированных (рис. 1, пункты I–III, в) преста- импульсных и постстимульных гистограмм внеклеточной ФА и ВА одиночного МН СМ у интактных животных (глубина 1400 мк; пункт I, а, б, в); у гипотиреоидных животных (глубина 1400 мк, пункт II, а, б, в) и у гипотиреоидных животных, получавших ДЭФ (глубина 1400 мк, пункт III, а, б, в). Согласно данным пункта II, (а, кривые 1, 2) в картине внеклеточной ФА и ВА одиночного МН СМ наблю- дается трансформация регулярного типа разряда ФА одиночного МН в пачечную «патологическую» активность (рис. 1, пункт 2, а, кривая 1) с почти полным исчез- новением вызванного синаптического ответа (рис. 1, пункт II, а, кривая 2), кото- рое, вероятно, можно объяснить патологическим влиянием ГПТ. Анализируя вы- шеизложенное, можно сделать вывод о том, что при ГПТ происходит резкое уре- жение ФА и ВА одиночного МН СМ, по сравнению с аналогичной картиной данных электрофизиологических показателей у интактных животных (рис. 1, пункт I, а, кривые 1, 2), что можно объяснить, по-видимому, недостатком кальция, весьма характерным для данной патологии ЩЖ млекопитающих.

После введения ДЭФ наблюдается эффект нормализации пачечной ак- тивности одиночного МН СМ с переходом в «нормальный» регулярный разряд МН с сохранением и увеличением вызванного синаптического ответа (рис. 1, пункт III, а, кривые 1, 2), что говорит об усилении действия ДЭФ. Что же касается импульсного потока (рис. 1, пункт III, б), то здесь после введения ДЭФ (доза 200 мкг/кг массы тела), он представлен регулярным видом фонового нейронального разряда МН. Аналогичные сдвиги вызванного ответа при ГПТ в 2 – 3 раза отраже- ны и на суммарных гистограммах (рис. 1, пункт II, в), а при действии ДЭФ – на суммарных гистограммах (рис. 1, пункт III, в). Анализируя данный рисунок, можно сделать вывод об активирующем протекторном действии ДЭФ на внекле- точную ФА и ВА одиночных МН СМ крыс при экспериментальной дисфункции ЩЖ – ГПТ.

На рис. 2 приведены примеры кумулятивных (2, пункты I–III, а, б) и сум- мированных (пункты I–III, в) престаимпульсных и постстимульных гистограмм внек- леточной ФА и ВА одиночного МН у гипотиреоидных животных, получавших ДЭВ (глубина 1400 мк; пункт I, а, б, в); у гипотиреоидных животных, получавших ДАФ (глубина 1400 мк; пункт II, а, б, в); у гипотиреоидных животных, получавших сочетанный комплекс ДЭФ, ДЭВ и ДАФ (глубина 1400 мк; пункт III, а, б, в). После введения ДЭВ в дозе, аналогичной ДЭФ (рис. 2, пункт I, а, кривые 1, 2) наблюдается частичная трансформация пачечного типа ФА и ВА одиночного

МН СМ в регулярный тип разряда; в картине импульсного потока (рис. 2, пункт I, б) также продемонстрирован регулярный вид фоновой разряда МН, но по сравнению с картиной импульсного потока, полученной при применении ДЭФ (рис. 1, пункт III, б), восстановление фоновой нейрональной разряда одиночного МН СМ выражено гораздо слабее, что позволяет заключить о более слабо выраженном действии ДЭВ на фоновую ритмику одиночных МН СМ крыс по сравнению с ДЭФ. На суммарных гистограммах (рис. 2, пункт I, в) при применении ДЭВ отражены сдвиги вызванного ответа одиночного МН СМ в 1–2 раза, что лишний раз подтверждает более слабое протекторное действие ДЭВ по сравнению с ДЭФ.

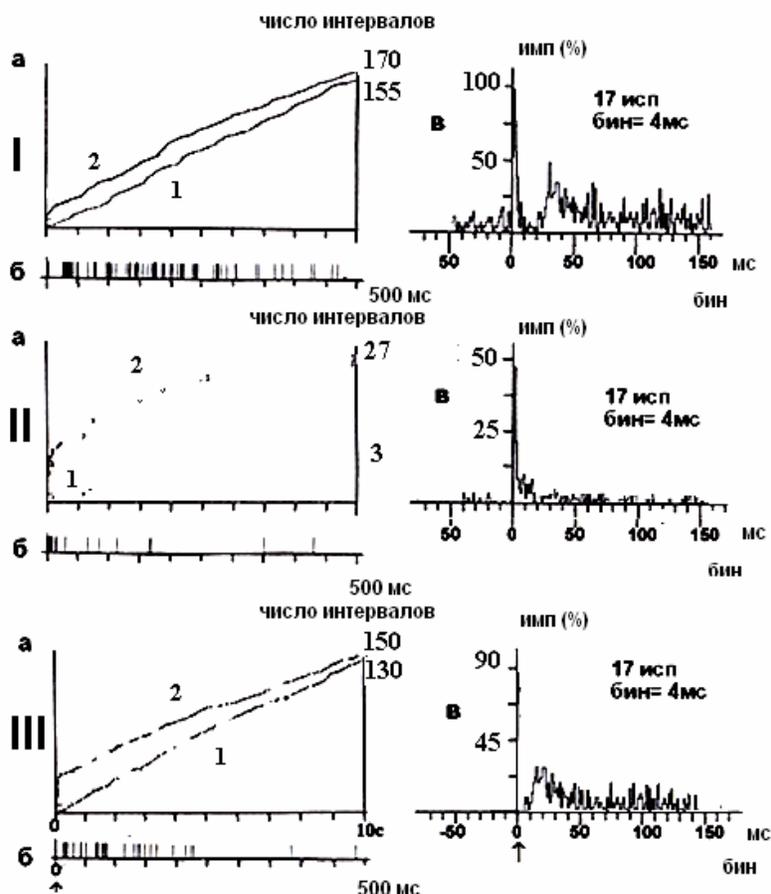


Рис. 1. Кумулятивные (а) и суммированные (в) пре (1) – и постстимульные (2) гистограммы фоновой и вызванной активности одиночного мотонейрона (глубина 1400 мк) вентрального рога спинного мозга крыс в норме (пункт I а, б, в); одиночного мотонейрона (глубина 1400 мк) вентрального рога спинного мозга крыс при гипотиреозе (пункт 2 а, б, в) и одиночного мотонейрона (глубина 1400 мк) вентрального рога спинного мозга у гипотиреоидных крыс, получавших в течение 1 месяца ДЭФ (пункт 3 а, б, в). На «а»: ордината – число импульсов до и после стимуляции нерва, абсцисса – время регистрации импульсного потока. На «б»: картина импульсного потока после стимуляции нерва в избранном интервале времени. На «в»: ордината – процент импульсов (в бинах) от числа проб, абсцисса – последовательность бинов.

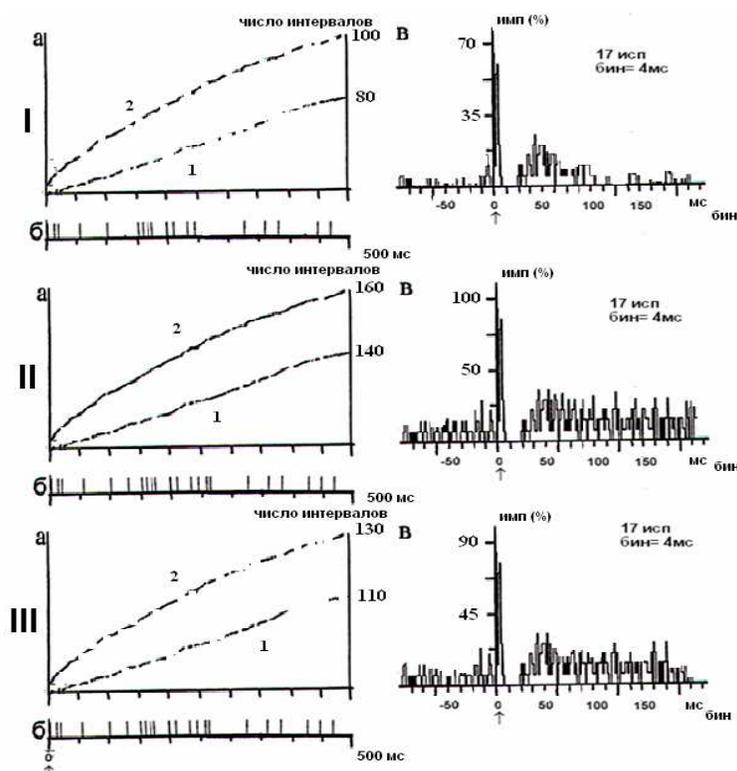


Рис. 2. Кумулятивные (а) и суммированные (в) пре (1) – и постстимульные (2) гистограммы фоновой и вызванной активности одиночного мотонейрона (глубина 1400 мк) вентрального рога спинного мозга гипотиреоидных крыс, получавших в течение 1 месяца ДЭВ (пункт 1 а, б, в); одиночного мотонейрона (глубина 1400 мк) вентрального рога спинного мозга гипотиреоидных крыс, получавших в течение 1 месяца ДАФ (пункт 2 а, б, в) и одиночного мотонейрона (глубина 1400 мк) вентрального рога спинного мозга у гипотиреоидных крыс, получавших в течение 1 месяца сочетанный комплекс ДЭФ, ДЭВ и ДАФ (пункт 3 а, б, в). На «а»: ордината – число импульсов до и после стимуляции нерва, абсцисса – время регистрации импульсного потока. На «б»: картина импульсного потока после стимуляции нерва в избранном интервале времени. На «в»: ордината – процент импульсов (в бинах) от числа проб, абсцисса – последовательность бинов.

После введения ДАФ в дозе, аналогичной ДЭФ и ДЭВ (рис. 2, пункт II, а, кривые 1,2), наблюдается более усиленный эффект трансформации пачечного типа ФА и ВА одиночного МН СМ по сравнению с ДЭФ и ДЭВ; в картине импульсного потока (рис. 2, пункт II, б) показан эффект восстановления практически до нормы фоновой нейрональной разрядки с переходом его в регулярный тип ответа МН. На суммарных гистограммах при применении ДАФ представлено резкое усиление вызванного ответа одиночного МН СМ в 5–6 раз (рис. 2, пункт II, в), что свидетельствует о более сильном, активирующем действии ДАФ на вызванную ритмику одиночных МН СМ по сравнению с ДЭФ и ДЭВ, что, вероятно, свидетельствует о более сильном протекторном действии на электрофизиологические показатели СМ крыс амидов холина по сравнению с эфирами холина, вследствие химической структуры данных соединений и особенностей их синтеза.

В отдельной серии исследований с целью установления особенностей влияния комплекса амидов и эфиров холина (ДЭФ, ДЭВ и ДАФ) у гипотиреоидных крыс были зарегистрированы показатели ФА и ВА одиночных МН СМ (глубина 1400 мк; рис. 2, пункт III, а, кривые 1, 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что в данном случае наблюдается более усиленный эффект трансформации ФА и ВА одиночного МН из пачечного типа разряда в регулярный тип, по сравнению с ДЭФ, и в особенности с ДЭВ, но не превосходящий по своим показателям ДАФ. Что касается импульсного потока (рис. 2, пункт III, б), то здесь, после введения вышеотмеченного комплекса препаратов, он также представлен регулярным видом фонового разряда МН, что, несомненно, свидетельствует о положительном влиянии данного комплекса при экспериментальном ГПТ. У гипотиреоидных крыс при применении сочетанного комплекса ДЭФ, ДЭВ и ДАФ происходят также вышеупомянутые сдвиги вызванного ответа МН в 3–4 раза, что превосходит ДЭФ и ДЭВ, но не достигает ДАФ. Это отражено на суммарных гистограммах (рис. 2, пункт III, в).

Также в наших исследованиях были изучены более высокие дозы ДЭФ, ДЭВ и ДАФ (300, 500, 700 мкг/кг массы тела) как в отдельности, так и в разных их сочетаниях; однако выяснилось, что эти дозы оказывают патологическое влияние и на клиническое состояние у подопытных животных: происходит изменение шерстяного покрова, пигментации кожи, потеря ориентации и зрения, вызванные, вероятно, высокой степенью токсичности использованных доз и электрофизиологических показателей ФА и ВА одиночных МН СМ, заключающихся в появлении «пачек», что свидетельствует об оптимальной дозе ДЭФ, ДЭВ или ДАФ при ГПТ, составляющей 200 мкг/кг массы тела. Применение сочетаний данных препаратов в дальнейших исследованиях мы считаем нецелесообразным, так как при применении ДАФ зарегистрирован более выраженный эффект трансформации пачечного «патологического» нейронального типа разряда в «нормальный» регулярный тип разряда МН. Этот феномен, вероятно, обусловлен особенностью химической структуры амидов холина и свободным их проникновением через гематоэнцефалический барьер. Изучение эффектов более низких доз этих соединений станет предметом наших последующих исследований.

В результате проведенного анализа полученных данных мы пришли к выводу, что в целом имеется положительный эффект от применения холиновых производных при ГПТ. Итак, результаты ранее проведенных исследований действия холиновых производных [11, 13–16, 20, 24], а также результаты серии исследований показали эффективность действия производных холина, в особенности ДАФ, на внеклеточную ФА и ВА одиночных МН СМ крыс при экспериментально вызванном ГПТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреславский А.С., Гордиенко В.М. Патологическая анатомия желёз внутренней секреции. Изд. «Здоров'я», Киев, с. 34–35, 1974.
2. Киприян Т.К., Хачатрян Т.С. Протекция гипоталамическим нейрогормоном острой нейродегенерации мотонейронов спинного мозга, вызванной змеиными ядами. Информационные технологии и управление, № 5, с. 68–75, 2007.
3. Матинян Л.А., Хачатрян Т.С., Киприян Т.К., Арутюнян Э.Ю., Авакян А.Э. Влияние трипсина, химотрипсина, лидазы на вызванную активность повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. Вестник МАНЭБ, 13, 4, вып. 1., с. 117–120, 2008.
4. Мнджоян О.Л., Топузьян В.О. Методы синтеза и свойства β -диметиламиноэтиловых и холиновых эфиров аминокислот и пептидов. Успехи химии., L (12): 2198–2211, 1981.

5. *Ткачук В.А.* Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. Соросовский образовательный журнал, 6, с. 25–31, 1998.
6. *Хачатрян Т.С.* Действие лидазы и тироксина на фоновую электрическую активность одиночных пирамидных нейронов коры больших полушарий крыс. Биолог. журн. Армении, 59, 3–4, с. 198–202, 2007.
7. *Хачатрян Т.С.* Протекция тироксином изменений вызванной активности повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. Биолог. журн. Армении, LX, 3, с. 64–67, 2008.
8. *Хачатрян Т.С., Киприян Т.К.* Изменение суммарной и одиночной электрической активности интернейронов и мотонейронов спинного мозга крыс при гипотиреозе и гипертиреозе. Информационные технологии и управление, 4–3, с. 46–51, 2006.
9. *Хачатрян Т.С., Нагапетян Х.О., Матинян Л.А.* Фитотерапия в сочетании с тироксином при органических повреждениях спинного мозга. Биолог. журн. Армении, LX, 4, с. 51–55, 2008.
10. *Abdullatif H.D., Ashraf A.* Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. Endocr. Pract., 5, 12, p. 572, 2006.
11. *Brown M., Davies I.M., Moffat C.F., Redshaw J., Craft J.A.* Characterisation of choline esterases and their tissue and subcellular distribution in mussel (*Mytilus edulis*). Mar. Environ. Res., 3, 57, pp. 155–169, 2004.
12. *Ciesielska-Kopacz N., Kos-Kudla B., Pluskiewicz W.* The influence of thyroid diseases and their treatment on the development of osteoporosis. J. przegl. Lek., 5, 55, pp. 271–273, 1998.
13. *Di Venosa G., Hermida L., Battle A., Fukuda H., Defain M. V., Mamone L., Rodriguez L., MacRobert A., Casas A.* Characterisation of liposomes containing aminolevulinic acid and derived esters. Photochem. Photobiol., 1, 92, pp. 1–9, 2008.
14. *Eibl K.H., Lewis G.P., Betts K., Linberg K.A., Gandorfer A., Kampik A., Fisher S.K.* The effect of alkylphosphocholines on intraretinal proliferation initiated by experimental retinal detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 48, 3, pp. 1305–1311, 2007.
15. *Grigoryan H.A., Hambarzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S.* Alpha,beta-Dehydrophenylalanine choline esters, a new class of reversible inhibitors of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. Chem. Biol. Interact., 171, 1, pp. 108–116, 2008.
16. *Holmes-McNary M.Q., Cheng W.L., Mar M.H., Fussel S., Zeisel S.H.* Choline and choline esters in human and rat milk and in infant formulas. Am. J. Clin. Nutr., 4, 64, pp. 572–576, 1996.
17. *Jonderko G., Straszecka J., Marcisz C., Wieczorek U.* Influence of treating hypothyroidism and hyperthyroidism upon physical reaction time. Pol. Arch. Med., 5, 88, pp. 295–301, 1992.
18. *Jorde R.* “Subclinical” thyroid disease. J. Tidsskr. Nor. Lageforen., 9, 122, pp. 938–940, 2002.
19. *Larsen P.R.* Ontogenesis of thyroid function, thyroid hormone and brain development, diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism. In: DeGroot L.J., Larsen P.R., Henneman G., eds. The thyroid and its diseases 6th ed. New-York: Churchill Livingstone, 1996, pp. 541 – 567.
20. *Masson P., Froment M.T., Gillon E., Nachon F., Lockridge O., Schopfer L.M.* Hydrolysis of oxo- and thio-esters by human butyrylcholinesterase. Biochim. Biophys. Acta 1774, 1, pp. 16–34, 2007.
21. *Nerush P.O., Demchenko O.M.* Effect of hypothyroidism on glial fibrillary acid protein in the structures of the rat brain. Fiziol. Zh., 6, 52, pp. 45–51, 2006.
22. *Terkeltaub R.* Physiologic and pathologic functions of the NPP nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family focusing on NPP1 in calcification. Purinergic Signal., 2, 2, pp. 371–377, 2006.
23. *Walz I., Schwack W.* Multienzyme inhibition assay for residue analysis of insecticidal organophosphates and carbamates. Argic. Food. Chem., 26, 55, pp. 10563–10571, 2007.
24. *Zeisel S. H.* Choline: Needed for Normal Development of Memory. Am. J. Clin. Nutr., 19, 905, pp. 528–531, 2000.

Поступила 04.10.2010