

УДК 577.17

Роль сверхмалых доз холина хлорида в изменении референсных диапазонов концентрации тиреотропного гормона гипофиза в сыворотке крови крыс при субклиническом гипотиреозе

А.А. Меликсетян, Т.С. Хачатрян, Д.К. Хачванкян

*Институт прикладных проблем физики НАН РА
0014, Ереван, ул. Гр. Нерсисяна, 25*

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, сверхмалые дозы, сыворотка крови, холина хлорид, тиреотропный гормон гипофиза, тироксин, референсные диапазоны концентрации, иммуноферментный анализ

Известно, что субклиническому гипотиреозу (СГПТ) присуще резкое повышение концентрации тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и неизменное или слегка пониженное значение показателей свободного тироксина (СТ₄) [1]. Также установлено, что уже при минимальном снижении уровня СТ₄ происходит значительное увеличение уровня ТТГ [11]. Классические клинические проявления СГПТ обладают крайне низкой диагностической чувствительностью. Изолированное повышение уровня ТТГ не всегда однозначно свидетельствует о СГПТ, если в анамнезе у пациента отсутствуют оперативные вмешательства на щитовидной железе (ЩЖ) и терапия радиоактивным йодом I¹³¹ [16]. Таким образом, СГПТ может протекать при полном отсутствии признаков нарушения функции ЩЖ. Тем не менее, при этом могут наблюдаться некоторые отклонения от нормы в различных видах обмена веществ, в том числе в основном обмене [4].

В последние годы в области химии, биологии и медицины опубликовано большое количество работ по изучению воздействия на организм малых и сверхмалых доз (СМД) биологически активных веществ (БАВ). В настоящее время под СМД БАВ подразумевают концентрации в интервале 10⁻¹⁴ – 10⁻¹⁷ М [2, 3].

СГПТ, одним из проявлений которого является снижение содержания холина в крови, приводит к нарушению жирового обмена, вследствие чего увеличивается масса тела, с развитием атеросклероза и на его фоне ишемической болезни сердца [6].

Таким образом, несомненный научный интерес представляют исследования воздействия производных холина при патологических состояниях ЩЖ, в частности в условиях СГПТ [19, 24]. Тем не менее, вопрос эффективности гомеопатических и СМД холина и его синтезированных аналогов при гормональных нарушениях у млекопитающих остаётся до сих пор открытым. В наших предыдущих исследованиях было проведено сравнительное изучение особенностей изменения референсных диапазонов концентрации (РДК) ТТГ и тиреоидных гормонов (ТГ) в сыворотке крови крыс с СГПТ до и после сочетанного воздействия СМД синтезированных нами эфиров холина. Результаты исследований показали, что у крыс в условиях СГПТ происходило резкое повышение уровня ТТГ и незначительное понижение уровня ТГ в сыворотке крови. После комбинированной терапии эфирами холина в СМД, у гипотиреоидных крыс происходило ярко выраженное понижение концентрации ТТГ и повышение уровня ТГ в сыворотке крови [12, 13].

В данной работе представлены результаты исследований, посвященных изучению воздействия СМД 10^{-14} и 10^{-17} М холина хлорида на изменения РДК ТТГ в сыворотке крови крыс при экспериментальном СГПТ.

Материал и методы

Исследования проведены на 170 двухмесячных крысах-самцах (линия Wistar), массой 100 – 120 г, выделенных в следующие экспериментальные группы: 1 – интактные животные (20 экз.); 2 – контрольные животные с экспериментально вызванным СГПТ (50 экз.); 3 – животные с экспериментально вызванным СГПТ, получавшие ежедневные внутримышечные инъекции холина хлорида в СМД 10^{-14} М в течение трёх послеоперационных недель (50 экз.); 4 – животные с экспериментально вызванным СГПТ, получавшие ежедневные внутримышечные инъекции холина хлорида в СМД 10^{-17} М в течение трёх послеоперационных недель (50 экз.). СМД холина хлорида были получены методом потенцирования С. Ганемана [17, 20].

СГПТ вызывался путём проведения тиреоидэктомии (ТЭК), которая 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 примерно 1,5-2 см. Затем обнажалась ЩЖ, производили удаление большей ее части, с сохранением паращитовидных желёз. Животные хорошо переносили операцию и спустя 0,5-1 ч после операции подходили к корму и воде. После окончания периода исследований была проведена декапитация и осуществлён забор крови у крыс всех подопытных групп.

В сыворотке крови, с помощью иммуноферментного метода анализа, определялась концентрация ТТГ посредством анализатора RISER 8793. В

данных сериях исследований концентрация ТТГ определялась с использованием конкурентного варианта твердофазного иммуоферментного метода анализа [22, 23]. Полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу. Были выбраны границы 95% доверительных интервалов результатов внутри одного цикла, так как принятые в биомедицинской статистике жесткие рамки, определяющие долю ложноположительных результатов, должны быть не более 5%.

Обработка результатов измерений проводилась программой Excel. Для трехмерного графического отображения полученных результатов была применена программа Surfer, с конвертацией файлов Excel в размер Grid Data.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенных исследований, у всех крыс подвергнутых ТЭК, наблюдались характерные сдвиги РДК ТТГ в сыворотке крови, свидетельствующие о возникновении у них патологического состояния – СГПТ, что полностью согласуется с предыдущими данными, полученными нами [14, 15].

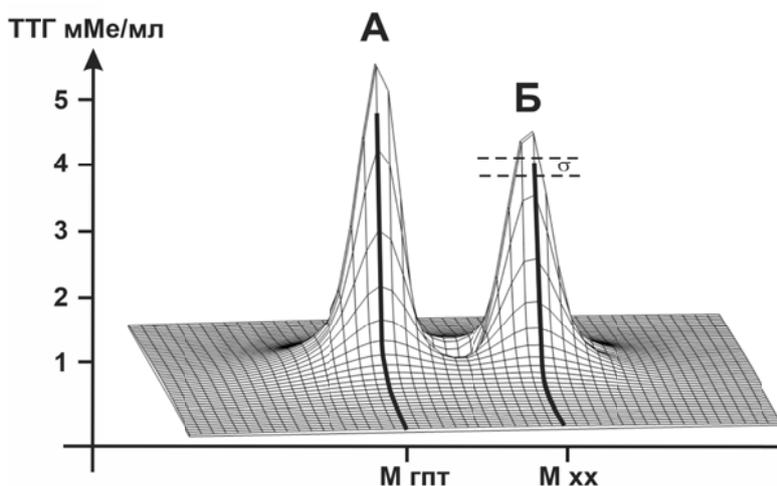


Рис.1. Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза при экспериментальном гипотиреозе и после применения холина хлорида 10^{-14} М.

А – уровень концентрации тиреотропного гормона гипофиза (мМЕ/мл) в сыворотке крови крыс после тиреоидэктомии. Мгпт – среднее значение при гипотиреозе – 4.81; Б – уровень концентрации тиреотропного гормона гипофиза после воздействия сверхмалой дозы холина хлорида 10^{-14} М. Мхх – среднее после воздействия сверхмалой дозы холина хлорида 10^{-14} М – 4.02, дисперсия (σ) – 0.27

На рис.1 представлены графики изменения РДК ТТГ после ТЭК. Как видно из рисунка, уровень содержания ТТГ повышается до 4,81 мМЕ/мл,

по сравнению с нормой – 1 мМЕ/мл (рис. 1А). После воздействия СМД холина хлорида в дозе 10^{-14} М наблюдалось некоторое снижение концентрации ТТГ, которое составило в среднем 0,79 мМЕ/мл (95% – доверительный интервал 0,66-0,93 (13,72% –19,25%), дисперсия (σ)– 0,27), (рис. 1Б). Таким образом, можно отметить наличие незначительного эффекта нормализации РДК ТТГ в сыворотке крови крыс.

У другой группы ТЭК крыс, получавшей лечение холином хлорида в концентрации 10^{-17} М, был отмечен более выраженный положительный результат. На рис.2 представлены графики изменения РДК ТТГ. Как видно из рисунка, уровень содержания ТТГ в среднем повысился до 5,01 мМЕ/мл, по сравнению с нормой – 1 мМЕ/мл (рис. 2А). У данной группы, после применения препарата, снижение концентрации ТТГ составило в среднем 3,17 мМЕ/мл (95% – доверительный интервал 2,20-4,14 (44,09%–70,87%), дисперсия (σ) – 1.31) (рис. 2Б).

Таким образом, результаты исследования однозначно показывают, что положительный эффект дозы 10^{-17} М значительно более выражен, по сравнению с влиянием дозы 10^{-14} М.

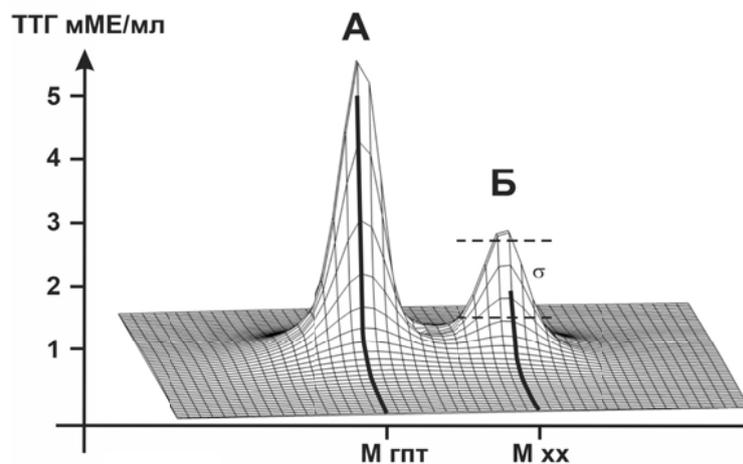


Рис.2. Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза при экспериментальном гипотиреозе и после применения холина хлорида 10^{-17} М. А – уровень концентрации тиреотропного гормона гипофиза (мМЕ/мл) в сыворотке крови крыс после тиреоидэктомии. Мгпт – среднее значение при гипотиреозе – 5,01; Б – уровень концентрации тиреотропного гормона гипофиза после воздействия сверхмалой дозы холина хлорида 10^{-17} М. Мхх – среднее после воздействия сверхмалой дозы холина хлорида 10^{-17} М – 1,84, дисперсия (σ) – 1,31

Применение СМД БАВ при терапии различных патологий организма периодически подвергается сомнениям. Но многочисленные иссле-

дования, а также клинический опыт врачей, использующих гомеопатические методы в своей практике, с высокой достоверностью подтверждают эффективность лечения посредством применения гомеопатических и СМД БАВ. В настоящее время во многих странах, в которых распространено применение гомеопатических и СМД БАВ, отмечается мобилизация процессов эффективной терапии некоторых патологических состояний организма человека, что относится к традиционной, биорегуляционной медицине. Согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения, этот раздел медицины во всем мире признается дополнительным ресурсом при оказании медико-санитарной помощи [18]. Известно, что использование гомеопатических и СМД БАВ является практическим медицинским подходом, дающим возможность организму легче и быстрее восстановиться после каких-либо повреждающих воздействий или событий. Несомненным преимуществом методов применения СМД и гомеопатии является использование для восстановления собственных ресурсов организма, не имеющих повреждающего воздействия на него [5, 7 – 10, 21].

Результаты экспериментальных данных, представленных в настоящей работе, показали, что применение СМД 10^{-14} и 10^{-17} М холина хлорида способствует некоторой нормализации РДК ТТГ при субклиническом гипотиреозе, возникшем после ТЭЖ. Как оказалось, более выраженный положительный эффект наблюдается при лечении дозой препарата 10^{-17} М.

Поступила 25.05.21

Քոլին քլորիդի գերփոքր դոզաների դերը ենթակլինիկական հիպոթիրեոզ ունեցող առնետների արյան շիճուկում հիպոֆիզի տիրեոտրոփ հորմոնի կոնցենտրացիայի փոփոխությունների վրա

Ա.Ա. Մելիքսեթյան, Տ.Ս. Խաչատրյան, Դ.Կ. Խաչվանքյան

Աշխատությունը նվիրված է քոլին քլորիդի գերփոքր դոզաների ազդեցության ուսումնասիրությանը վահանաձև գեղձի պաթոլոգիա (ինչպիսին է ենթակլինիկական հիպոթիրեոզը) ունեցող երկամսյա առնետների արյան շիճուկում հիպոֆիզի տիրեոտրոփ հորմոնի կոնցենտրացիայի փոփոխությունների վրա: Օգտագործվել է իմունոֆերմենտային վերլուծության մեթոդը, որն ապահովում է ստացված արդյունքների բարձր ճշգրտություն և մանրամասնեցում: Թիրեոիդէկտոմիայից հետո փորձարարական կենդանիների բոլոր խմբերում նկատվել է ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի դասական պատկեր, որն ուղեկցվում է արյան շիճուկում հիպոֆիզի տիրեոտրոփ հորմոնի մա-

կարդակի կտրուկ աճով: Առնետների արյան մեջ քոլին քլորիդի գերփոքր չափաբաժինների ազդեցությունից հետո հիպոֆիզի տիրետորոփ հորմոնի կոնցենտրացիայի որոշակի անկում է նկատվել: Ինչպես պարզվեց, քոլին քլորիդի 10^{-17} Մ կոնցենտրացիայի օգտագործումն ունեցել է ավելի արտահայտված ազդեցություն, քան 10^{-14} Մ չափաբաժինը:

The Role of Ultra-low Doses of Choline Chloride in the Change in the Refractive Range of the Concentration of Thyroid-stimulating Hormone in the Blood Serum of Rats with Subclinical Hypothyroidism

A.A. Meliksetyan, T.S. Khachatryan, D.K. Khachvankyan

The effect of ultra-low doses of choline chloride on the change of the concentration of hypophysis thyroid-stimulating hormone in the blood serum of two-month-old rats with subclinical hypothyroidism thyroid pathology was studied. The method of enzyme-linked immunosorbent assay was applied which provides high accuracy and specificity of the results obtained. In all groups of experimental animals after thyroidectomy, the classic picture of subclinical hypothyroidism was observed accompanied by a sharp increase in the level of thyroid-stimulating hormone in the blood serum. After exposure to ultra-low doses of choline chloride in the blood of rats, there was revealed slight decrease in the concentration of thyroid-stimulating hormone. As it turned out, the concentration of choline chloride 10^{-17} M causes a more pronounced effect compared to a dose of 10^{-14} M.

Литература

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. М., 2006.
2. Булатов В.В., Хохоев Т.Х., Дикий В.В., Заонегин В.В., Бабин В.Н. Проблема малых и сверхмалых доз в токсикологии. Фундаментальные и прикладные аспекты. Рос.хим. журнал, 2002, т. XLVI, 6, с. 58 – 62.
3. Бурлакова Е.Б. Эффект сверхмалых доз. Вестник Российской Академии Наук, 1994, т. 64, 5, с. 425 – 431.
4. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В., Безлепкин А.С., Петеркова В.А. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. Проблемы эндокринологии, 2018, т.64, 1, с.14-20.
5. Кувардин Н.В., Ниязи Ф.Ф., Действие сверхмалых доз гемолизирующего раствора на мембраны эритроцитов. Известия ВУЗ-ов. Химия и химическая технология, 2007, т.8, 50, с. 53 – 56.
6. Лавин Н. Эндокринология. М., 1999.

7. *Матинян Л.А., Нагапетян Х.О., Андреасян А.С., Киприян Т.К., Хачатрян Т.С.* Об усилении некоторых целебных воздействий. Вестник МАНЭБ, 2007, т.12, 4, с.157 – 159.
8. *Никитин В.Н., Бабенко Н.А.* Тиреоидные гормоны и липидный обмен. Физиологический журнал, 1989, т. 35, 3, с.91 – 98.
9. *Поляк Э.А.* О реальности влияния гелиогеофизических и химических факторов на структурные особенности жидкой воды. Биофизика, 1994, т. 4, 36, с.565 – 568.
10. *Суплотова А.А., Губина В.В., Карнаухова Ю.Б.* Скрининг врождённого гипотиреоза как дополнительный метод изучения йоддефицитных заболеваний. Проблемы эндокринологии, 1998, т. 44, 1, с. 15 – 19.
11. *Трошина Е.А.* К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека. Клинический журнал тиреологии, 2010, 4, с. 9–16.
12. *Хачатрян Т.С.* Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двухмесячных крыс при субклиническом гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-бензоил-O-метил- α , β -дегидротирозина. Исследования в области естественных наук. 2012. URL: <http://science.snauka.ru/2012/10/1983>.
13. *Хачатрян Т.С., Топузян В.О.* Роль холинового эфира N-(2-метоксibenzoил) - O-изопронил- α , β -дегидротирозина в изменении концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови двенадцатимесячных крыс при экспериментальном гипотиреозе. ДАН РА, 2013, т. 113, 1, с. 69 – 73.
14. *Хачатрян Т.С.* Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесячных крыс при гипотиреозе. Биологический журнал Армении, 2013, т. 65, 1, с. 89 – 92.
15. *Хачатрян Т.С.* Роль сочетанного комплекса сверхмалых доз холиновых эфиров дегидротирозина и омагниченной воды при субклиническом гипотиреозе у крыс. Исследования в области естественных наук, 2014, URL: <http://science.snauka.ru/2014/11/8565>.
16. *Шермаханова М.О.* Субклинический гипотиреоз в практике терапевта. 2013, <https://kaznmu.kz/press/2013/03/18/субклинический-гипотиреоз-в-практик/>.
17. *Bellavite P.* Research in homeopathy: data, problems and prospects. Ann Ist Super Sanita. 1990, v. 26, N2, p.179-187.
18. *Dossett M.L., Yeh G.Y.* Homeopathy Use in the United States and Implications for Public Health: A Review. Homeopathy. 2018, v. 107, N1, p. 3-9.
19. *Husain N., Yabuki Y., Shinoda Y., Fukunaga K.* Acute Treatment with T-Type Calcium Channel Enhancer SAK3 Reduces Cognitive Impairments Caused by Methimazole-Induced Hypothyroidism Via Activation of Cholinergic Signaling. Pharmacology, 2018, v.101, N 5-6, p. 309-321.
20. *Mathie R.T.* Controlled clinical studies of homeopathy. Homeopathy, 2015, v. 104, N 4, p. 328-332.
21. *Redford C., Vaidya B.* Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod. Health., 2017, v.23, N 2, p.55 – 62.
22. *Shah K., Maghsoudlou P.* Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. Br J Hosp Med., 2016, v. 77, N 7, p.98-101.
23. *Smith B.R.* Thyroid autoantibodies. Scand J Clin Lab Invest Suppl., 2001, v. 235, p.45-52.
24. *Wright E.M.* Glucose transport families SLC5 and SLC50. Mol Aspects Med., 2013, v. 34, N 2-3, p. 183-196.