

УДК 577.17

Терапия холиновыми эфирами N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот субклинического гипотиреоза у крыс (сообщение 1)

Т. С. Хачатрян¹, В. О. Топузьян², Г.А. Геворкян³

¹Институт прикладных проблем физики НАН РА

²Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА

³Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА
0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5/1

Ключевые слова: щитовидная железа, субклинический гипотиреоз, иммуноферментный анализ, возрастные группы, тиреотропный гормон гипофиза, тироксин, трийодтиронин, холиновые эфиры N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот

Установление протекторной роли холиновых эфиров N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот (ХЭА) при патологии щитовидной железы (ЩЖ) типа субклинического гипотиреоза (СГТ) у крыс разных возрастных групп (ВГ) в отношении концентрации тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и тиреоидных гормонов (ТГ) в сыворотке крови породило надежды на искоренение этого заболевания [1, 7, 9]. Однако, учитывая специфичность этиологии СГТ и химической структуры ХЭА, высказано предположение о необходимости исследования действия данных химических соединений в сверхмалых дозах (СМД) [8]. Известно, что холин (от греч. choly – жёлчь), гидроокись 2-оксиэтилтриметиламмония $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \text{OH}^-$. Из холина в организме животных синтезируется ацетилхолин – один из важнейших химических передатчиков нервных импульсов [14]. В корригировании соматических и нейрогенных нарушений не второстепенна роль эфиров и амидов холина, заслуживающих существенного внимания с точки зрения особенностей их синтеза и биологической активности [2, 10, 11]. ХЭА осуществляется ряд важнейших функций в организме млекопитающих [4].

Исходя из вышеотмеченного, в данных сериях исследований изучена роль сочетанного воздействия двух синтетических производных холина, относящихся к ХЭА: холинового эфира N-(4-бромбензоил) - О -

изопропил - α , β - дегидротирозина (ХДА) и холинового эфира N - (2-метоксибензоил) - O - изопропил - α , β - дегидротирозина (ЭДА) в СМД 10^{-17} М в сыворотке крови у крыс с СГТ одно-, трёх- и десятимесячного возраста, посредством высокоспецифичного метода иммуноферментного анализа (ИФА).

Материал и методы

В Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА под руководством докт. хим. наук, проф. Топузьяна В. О. осуществлён синтез ХДА и ЭДА, являющимися синтетическими аналогами нейромедиатора ацетилхолина, играющего существенную роль в системе нейроэндокринной регуляции организма [2, 3]. Последующие исследования проведены в Институте прикладных проблем физики НАН РА на 150 крысах-самцах, 3 ВГ: одномесечных, трёхмесячных и десятимесячных, в условиях полухронического эксперимента. Животные были разделены на 3 группы: I – интактные крысы 3 ВГ – 30 шт. (по 10 в каждой ВГ); II – контрольные крысы 3 ВГ с СГТ – 60 шт. (по 20 в каждой ВГ); III – крысы с СГТ 3 ВГ, получавшие сочетанные внутримышечные инъекции ХДА и ЭДА в СМД 10^{-17} М в течение 14 послеоперационных дней, – 60 шт. (по 20 в каждой ВГ). СГТ вызывали посредством тиреоидэктомии (ТЭК) [5]. После ТЭК и окончания дачи ХЭА у исследуемых животных всех ВГ была проведена декапитация и осуществлён забор крови. Затем посредством метода ИФА в сыворотке крови определялась концентрация ТТГ, общего Т3 и общего Т4 при помощи иммуноферментного анализатора RISER 8793. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований, ТЭК у крыс II подопытной группы в каждой ВГ вызывала характерные сдвиги в содержании ТТГ и гормонов ЩЖ, что отражало у них состояние СГТ. Если в норме у одномесечных крыс содержание ТТГ составляло 1,0 мМЕ/мл; Т3 – 2,3 нг/мл; Т4 – 4,2 мкг/мл, то при СГТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 4,7 мМЕ/мл; Т3 – 1,4 нг/мл; Т4 – 3,2 мкг/мл. После комбинированного введения ХДА и ЭДА в СМД 10^{-17} М у одномесечных крыс с СГТ были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,4 мМЕ/мл; Т3 – 2,2 нг/мл; Т4 – 4,4 мкг/мл. У трёхмесячных крыс в норме содержание ТТГ составляло 1,1 мМЕ/мл; Т3 – 2,4 нг/мл; Т4 – 4,5 мкг/мл; при СГТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 4,9 мМЕ/мл; Т3 – 1,2 нг/мл; Т4 – 2,6 мкг/мл. После комбинированного введения ХДА и ЭДА в СМД 10^{-17} М

у трёхмесячных крыс с СГТ отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,2 мМЕ/мл; Т3 – 2,4 нг/мл; Т4 – 4,1 мкг/мл. У десяти-месячных крыс в норме содержание ТТГ составляло 1,0 мМЕ/мл; Т3 – 2,5 нг/мл; Т4 – 4,6 мкг/мл; при СГТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 4,8 мМЕ/мл; Т3 – 1,3 нг/мл; Т4 – 2,2 мкг/мл. После комбинированного введения ХДА и ЭДА в СМД 10^{-17} М у крыс с СГТ были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,0 мМЕ/мл; Т3 – 2,3 нг/мл; Т4 – 4,5 мкг/мл.

Анализируя полученные результаты исследования, можно сделать вывод о том, что во всех ВГ проявляется протекторный эффект от комбинированного воздействия ХДА и ЭДА в СМД 10^{-17} М в отношении изменения концентрации показателей ТТГ и ТГ в сыворотке крови у гипотиреоидных крыс и наиболее ярко выраженный эффект от действия данных ХЭА наблюдается у десятимесячных крыс с СГТ. Итак, результаты настоящего исследования и данные литературы [6, 12, 13] свидетельствуют о протекторном действии холиновых производных при СГТ у крыс разных возрастных групп.

Поступила 24.02.14

Քոլինի N-տեղակալված- α , β -դեհիդրոամինաթթուների էթերների միջոցով ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի թերապիա

Տ. Ս. Խաչատրյան, Վ. Օ. Թոփուզյան, Գ.Ա. Գևորգյան

Ուսումնասիրության նպատակն էր՝ հետազոտել հիպոֆիզի թիրեոիդ հորմոնի և վահանազեղծի հորմոնների խտության աստիճանը 1-, 3- և 10-ամսեկան առնետների արյամ մեջ ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում՝ քոլինի էթեր N-(4-բրոմֆենոլիլ)-Օ-իզոպրոպիլ- α , β -դեհիդրոթիրոզինի և քոլինի էթեր N-(2-մեթոքսիֆենոլիլ)-Օ-իզոպրոպիլ- α , β -դեհիդրոթիրոզինի 10^{-17} գերցածր չափաբաժնի համակցված կիրառումից առաջ և հետո: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ առնետների բոլոր տարիքային խմբերում՝ ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում նկատվել է կենդանիների արյան մեջ հիպոֆիզի թիրեոիդային հորմոնի մակարդակի կտրուկ աճ և վահանազեղծի հորմոնների՝ կտրուկ նվազում: Նշված քիմիական միացությունների համակցված ազդեցության տակ բոլոր կենդանիների արյան մեջ տեղի էր ունենում հիպոֆիզի թիրեոիդային հորմոնի մակարդակի կտրուկ նվազում և վահանազեղծի հորմոնների՝ կտրուկ աճ, որը բնորոշ է նորմալ կենդանիներին:

Choline ethers of N-substituted- α , β -dehydroaminoacids therapy of subclinical hypothyroidism in rats

T. S. Khachatryan, V.O. Topuzyan, G.A. Kevorkian

The aim of this study was to investigate the features of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones concentrations in the blood of one-month, three-month and ten-month rats with subclinical hypothyroidism before and after injection of a combined complex of ultra-low dose 10^{-17} M choline ether N-(4-brombenzoyl)-O-isopropyl- α , β -dehydrothyrozone and choline ether N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- α , β -dehydrothyrozone. The studies have shown in rats of all age groups with subclinical hypothyroidism a sharp increase of thyroid stimulating hormone level and a sharp drop in the level of thyroid hormones in the blood. The combined action of the used chemical substances in the blood of rats resulted in a decrease in the concentration of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones levels rise bringing the values to the norm.

Литература

1. Матинян Л. А., Бабаханян М. А., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С., Марченко З. И. Сравнительное изучение частоты сердечного ритма у гипотиреоидных крыс в норме и при действии йодированного мёда и тироксина. Вестник МАНЭБ, 2006, т. 11, № 8, с. 221 – 223.
2. Миджоян О. Л., Топузян В. О. Методы синтеза и свойства β -диметиламиноэтиловых и холиновых эфиров аминокислот и пептидов. Успехи химии, 1981, т. L, 12, с. 2198 – 2211.
3. Ткачук В. А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. Ж. Соросовский образовательный журнал, 1998, 6, с. 5 – 10.
4. Хачатрян Т. С. Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесячных крыс при гипотиреозе. Биол. журн. Армении, 2013, 1, т. 65, с. 89 – 92.
5. Хачатрян Т. С., Топузян В. О. Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови двухмесячных крыс при гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-(2-метоксибензоил) - О-изопропил- α , β - дегидротирозина. ДАН РА, 2013, т. 113, 3, с.290 – 294.
6. Хачатрян Т. С., Топузян В. О. Роль холинового эфира N-(2-метоксибензоил) - О-изопропил- 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.
7. Шацева Е. И., Кононов Е. И., Суслонова Г. А., Романова Т. Б. Особенности липидного обмена у больных с тиреоидной патологией жителей европейского севера СССР. Терапевтический архив, 1991, т. 63, 10, с. 210 – 212.
8. Энштейн О. И. Сверхмалые дозы: история одного исследования. М., 2008, с.15.
9. Abdullatif H. D., Ashraf A. P. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. J. Endocr. Pract., 2006, 12, v. 5, p. 572.
10. 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*). J. Mar. Environ. Res., 2004, 57, v. 3, p. 155 – 169.

11. *Di Venosa G., Hermida L., Battle A., et al.* Characterisation of liposomes containing aminolevulinic acid and derived esters. *J. Photochem. Photobiol.*, 2008, 92, v. 1, p. 1 – 9.
12. *Jonderko G., Straszecka J., Marcisz C., Wieczorek U.* Influence of treating hypothyroidism and hyperthyroidism upon psychical reaction time. *J. Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1992, 88, v. 5, p. 295 – 301.
13. *Jorde R.* "Subclinical" thyroid disease. *J. Tidsskr. Nor. Lageforen.*, 2002, 122, v. 9, p. 938 – 940.
14. *Zeisel S. H.* Choline: Needed for Normal Development of Memory. *J. Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 905, v. 19, p. 528 – 531.