

УДК 577.17

**Роль сверхмалых доз холинового эфира
N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- α ,
 β -дегидротирозина при субклиническом гипотиреозе
у крыс разных возрастных групп
(сообщение 2)**

Т. С. Хачатрян¹, В. О. Топузян², Г.А. Геворкян³

¹*Институт прикладных проблем физики НАН РА*

²*Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА*

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

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, иммуноферментный анализ, тиреотропный гормон гипофиза, тироксин, трийодтиронин, холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- α , β -дегидротирозина

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) могут протекать с нарушением структуры и функции (с изменением гормонального фона). Изменения структуры ткани ЩЖ встречаются гораздо чаще, чем нарушения её функции. Железа может быть увеличена в размерах, а в 15 % случаев ЩЖ увеличивается не полностью, а участками, что приводит к образованию узлов. Причиной этого может быть ограничение или, наоборот, чрезмерное поступление йода в организм, например, с некоторыми медикаментами [6]. Нарушение функции ЩЖ означает снижение (гипотиреоз – ГТ) или повышение (гипертиреоз – тиреотоксикоз) выработки тиреоидных гормонов (ТГ) – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [7]. Особый интерес в связи с этим представляет выяснение возрастных особенностей регуляции функции ЩЖ при ГТ [8].

Установление роли холиновых эфиров N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот (ХЭА) при субклиническом ГТ (СГТ) является достаточно актуальной темой исследования, что показано в наших предыдущих работах [1 – 3]. Различные схемы терапии СГТ посредством внутримышечного введения сверхмалых доз (СМД) ХЭА значительно ускорили процессы регенерации повреждённой СГТ ЩЖ у крыс разных возрастных групп (ВГ) [4]. В данном исследовании изучена роль СМД 10^{-13} – 10^{-17} М холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- α , β -дегидротирозина

(ХДД) у крыс разных ВГ с СГТ в сыворотке крови в отношении изменения концентрации ТГ и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) посредством высокоспецифичного метода иммуноферментного анализа (ИФА).

Материал и методы

Исследования проведены на 240 крысах-самцах 3 ВГ: четырёхмесячного, девятимесячного и двадцатичетырёхмесячного возраста в условиях полухронического эксперимента. Животные были разделены на 5 подопытных групп: 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 – четырёхмесячные крысы с СГТ, получавшие внутримышечные инъекции ХДД в СМД 10^{-17} М в течение 14 послеоперационных дней, – 50 шт.; IV – девятимесячные крысы с СГТ, получавшие внутримышечные инъекции ХДД в СМД 10^{-17} М в течение 14 послеоперационных дней, – 50 шт.; V – двадцатичетырёхмесячные крысы с СГТ, получавшие внутримышечные инъекции ХДД в СМД 10^{-17} М в течение 14 послеоперационных дней, – 50 шт. СГТ вызывали посредством тиреоидэктомии (ТЭК) [5]. После ТЭК и окончания дачи ХДД у исследуемых животных всех ВГ была проведена декапитация и осуществлён сбор 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

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 четырёхмесячных крыс содержание ТТГ составляло 1, 1 мМЕ/мл; Т3 – 2,4 нг/мл; Т4 – 4,5 мкг/мл; то при СГТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 4,9 мМЕ/мл; Т3 – 1,2 нг/мл; Т4 – 3,1 мкг/мл. После введения ХДД в СМД 10^{-17} М у девятимесячных крыс с СГТ были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,2 мМЕ/мл; Т3 – 2,3 нг/мл; Т4 – 4,6 мкг/мл. У девятимесячных крыс в норме содержание ТТГ составляло 1,0 мМЕ/мл; Т3 – 2,5 нг/мл; Т4 – 4,4 мкг/мл; при СГТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 4, 7 мМЕ/мл; Т3 – 1,3 нг/мл; Т4 – 2,0 мкг/мл. После введения ХДД в СМД 10^{-17} М у девятимесячных крыс с СГТ отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,1 мМЕ/мл; Т3 – 2, 2 нг/мл; Т4 – 4,3 мкг/мл. У двадцатичетырёхмесячных крыс в норме содержание ТТГ составляло 1,2 мМЕ/мл; Т3 – 2,3 нг/мл; Т4 – 4,7 мкг/мл; при СГТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 5,1 мМЕ/мл; Т3 – 1,0

нг/мл; T4 – 1,8 мкг/мл. После введения ХДД в СМД 10^{-17} М у крыс с СГТ были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,4 мМЕ/мл; T3 – 2,0 нг/мл; T4 – 3,8 мкг/мл.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что проявляется протекторный эффект от комбинированного воздействия ХДД в СМД 10^{-17} М в отношении показателей концентрации ТТГ и ТГ в сыворотке крови у гипотиреоидных крыс во всех ВГ, наиболее ярко выраженный у четырех- и девятимесячных животных. Итак, полученные результаты и данные литературы [9, 10] свидетельствуют о протекторном действии производных холина натурального и синтетического происхождения при СГТ и других патологиях у млекопитающих.

Поступила 24.02.14

**Քոլինի եթեր N-(2-մեթոքսիբենզոիլ)-O-իզոպրոպիլ- α , β -
դեհիդրոթիրոզինի գերցածր չափաբաժինների դերը տարբեր
տարիքային խմբերի առնետների մոտ՝ ենթակլինիկական
հիպոթիրեոզի ժամանակ**

S. Ս. Խաչատրյան, Վ. Օ. Թովուզյան, Գ.Ա. Գևորգյան

Հետազոտվել է հիպոֆիզի թիրեոիդ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների մակարդակը 4-, 9- և 24-ամսեկան առնետների արյամ մեջ՝ ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում, քոլինի եթեր N-(2-մեթոքսիբենզոիլ)-O-իզոպրոպիլ- α , β -դեհիդրոթիրոզինի 10^{-17} գերցածր չափաբաժնի կիրառումից առաջ և հետո: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ տարիքային բոլոր խմբերում ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում նկատվել է կենդանիների արյան մեջ հիպոֆիզի թիրեոիդային հորմոնի մակարդակի կտրուկ աճ և վահանագեղձի հորմոնների մակարդակի կտրուկ նվազում: Տվյալ քիմիական միացության ազդեցության տակ կենդանիների արյան մեջ բոլոր տարիքային խմբերում տեղի է ունենում հիպոֆիզի թիրեոիդային հորմոնի մակարդակի կտրուկ նվազում և վահանագեղձի հորմոնների՝ կտրուկ աճ, որը բնորոշ է նորմալ կենդանիներին:

The role of ultra-low doses of choline ether N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- α , β -dehydrothyroline in rats of different age groups at subclinical hypothyroidism

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 four-, nine- and twenty-four-month rats with subclinical hypothyroidism before and after injection of ultra-low dose of 10^{-17} M choline ether of N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- α , β -dehydrothyroline. The studies have shown that 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 are observed. The action of the used chemical substance in the blood of rats resulted in a decrease in the concentration of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones levels rise, bringing them to normal values.

Литература

1. *Хачатрян Т. С.* Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесечных крыс при гипотиреозе. Биол. журн. Армении, 2013, т. 65, 1, с 89 – 92.
2. *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. Октябрь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/10/1983>.
3. *Хачатрян Т. С.* Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двенадцатимесечных крыс при экспериментальном гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-(4-бромбензоил) - α , β -дегидрофенилаланина. Современные научные исследования и инновации. Октябрь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/10/17937>.
4. *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. Октябрь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/10/1983>.
5. *Хачатрян Т. С., Арутюнян Э. Ю., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Авакян А. Э.* Сравнительный анализ действия некоторых производных холина на внеклеточную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях экспериментального гипотиреоза. Биол. журн. Армении, 2010, т. LXII, 4, с. 12 – 19.
6. *Abdullatif H. D., Ashraf A. P.* Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. J. Endocr. Pract., 2006, 12, v. 5, p. 572.

7. *Abzianidze E. N.* The reaction of hormones of hypophysis-thyroid gland's endocrinal axis on vibration pathology and on condition of its correction with liquid oxygen and anabolic steroids. *J. Georgian Med. News*, 2007, 147, p. 75 – 77.
8. *Belyakova E. I., Mendzheritskii A. M.* Adrenocortical and thyroid systems of rats during the initial period of nociceptive influences. *J. Neurosci. Behav. Physiol.*, 2006, 36, v. 5, p. 561 – 564.
9. *Brown M., Davies I. M., Moffat C. F., Redshaw J., Craft J. A.* Characterization of choline esterases and their tissue and sub cellular distribution in mussel (*Mytilus edulis*). *J. Mar. Environ. Res.*, 2004, 57, v. 3, p. 155 – 169.
10. *Calogeropoulou T., Angelou P., Detsi A., Fragiadaki I., Scoulica E.* Design and synthesis of potent antileishmanial cycloalkylidene-substituted ether phospholipid derivatives. *J. Med. Chem.*, 2008, 51, v. 4, p. 897 – 908.