

IV Сисакьяновские чтения «Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии». – Алушта, 5-9 сентября 2010; отв. ред. Е.А. Красавин. – Алушта. – С. 71–74

С.В. Глинник, О.Н. Ринейская, К.Г. Прокопчик

Использование Se-содержащих аминокислот и L-тироксина для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биоорганической химии

(stanislavaglin@mail.ru)

Заболевания щитовидной железы занимают одно из ведущих мест в патологии эндокринных органов. В Республике Беларусь серьезную проблему представляет гипотиреоз, что, возможно, объясняется как недостаточным поступлением в организм человека необходимых микроэлементов (йод, селен и др.) вследствие их дефицита в почве и питьевой воде, а также возросшим после аварии на ЧАЭС количества случаев врожденного гипотиреоза и тиреоидной патологии, требующей оперативного вмешательства, что приводит к дефициту тиреоидных гормонов [1]. Кроме того, заместительная терапия, используемая при лечении гипотиреоза, не обеспечивает в полной мере необходимый баланс гормонов щитовидной железы и полноценной жизни [6].

Цель исследования – оценка эффективности коррекции экспериментального гипотиреоза с помощью Se-содержащих аминокислот и L-тироксина по гормональному и антиоксидантному статусу организма крыс.

Материалы и методы.

Исследования были проведены на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 г. Коррекцию экспериментального гипотиреоза (ЭГ) проводили на протяжении 14 суток при помощи L-тироксина (L-T₄) в составе препарата «Эутирокс» (Nuscomed), селенометионина, в составе селеносодержащего органического препарата (Alltech), аминокислот: метионина и серина (Sigma) в виде водных растворов вводимых эндогастрально следующим группам животных (по 8 особей в каждой группе): 1 группа (T₄ 1,5 мкг/кг) – крысы с ЭГ, получавшие L-T₄ в дозе 1,5 мкг/кг; 2 группа (T₄ 1,5 мкг/кг + АМК) – крысы с ЭГ, получавшие L-T₄ в дозе 1,5 мкг/кг и одновременно комплекс аминокислот (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг); 3 группа (T₄ 1,0 мкг/кг + АМК) – крысы

с ЭГ, получавшие L-T₄ в дозе 1,0 мкг/кг и комплекс аминокислот такого же состава, как и во 2-ой группе; 4 группа (гипотиреоз) – животные с ЭГ, который создавался путем употребления крысами в качестве питья 0,02% р-ра пропилтиоурацила (Fluka). Формирование к 14-м суткам ЭГ подтверждалось соответствующими изменениями уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) в сыворотке крови [5]; 5 группа (контроль введения препарата) – эутиреоидные крысы, получавшие на протяжении эксперимента адекватную водную нагрузку. Применение для коррекции ЭГ L-T₄ и вышеуказанных аминокислот обуславливалось гипотезой, заключающейся в том, что введение в организм животных с гипотиреозом наряду с L-T₄ комплекса аминокислот (селенометионин, метионин, серин) позволит более полно устранить дисбаланс гормонов щитовидной железы, и будет способствовать повышению резерва антиоксидантных систем организма [3]. Серин и метионин были внесены в этот комплекс, как аминокислоты, способствующие включению селена в состав селеноспецифических протеинов (в т.ч. дейодиназ и глутатионпероксидаз) [3]. Животных снимали с эксперимента под тиопенталовым наркозом (60-80 мг/кг) забором крови из сонной артерии. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) [8]. Также определяли активность следующих антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутаза (СОД) [7], каталазы [2], глутатионредуктазы [10], глутатионпероксидазы [4]. Концентрацию белка в тканях определяли методом Лоури [9]. Уровень гормонов в сыворотке крови определяли методом РИА с использованием стандартных наборов производства ИБОХ НАН Беларуси. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного пакета Statistica 6.0. Данные представлены в таблицах как медиана и 50% интерквартильный размах (медиана: 25%-й перцентиль – 75%-й перцентиль). Для оценки достоверности различий между группами использовали тест Манна-Уитни (достоверными считались различия при $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение.

Применение для коррекции гипотиреоза у крыс L-T₄ в дозе 1,5 мкг/кг не приводило к нормализации гормонального статуса (табл.1). Уровни Т₃ и Т₄ возрастали (на 90% и в 5,3 раза соответственно) по сравнению с группой «гипотиреоз», но их содержание оставалось достоверно ниже уровней этих гормонов в группе «контроль». В то же время, уровни гормонов щитовидной железы достигали значений у контрольных животных при использовании комплекса аминокислот (АМК) и L-T₄ как в дозе 1,5 мкг/кг, так и в дозе 1,0 мкг/кг,

когда происходило наиболее полное восстановление содержания в сыворотке крыс тиреоидных гормонов.

Таблица 1

Гормональный статус крыс с экспериментальным гипотиреозом в зависимости от схемы коррекции

Группа животных	Гормоны			
	Трийодтиронин, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Инсулин, пмоль/л
1. T ₄ 1,5 мкг/кг	1.14 (1.13-1.15) ¹⁾²⁾	27.75 (27.25-28.5) ¹⁾²⁾	30.25 (30.0-30.75) ¹⁾²⁾	63.5 (53.0-70.5) ²⁾
2. T ₄ 1,5 мкг/кг + АМК	1.63 (1.60-1.71) ¹⁾²⁾	25.75 (23.75-27.5) ¹⁾²⁾	10.25 (10.0-10.75) ²⁾	79.5(74.5-83.0) ²⁾
3. T ₄ 1,0 мкг/кг + АМК	1.74 (1.63-1.91) ¹⁾²⁾	36.5 (35.0-40.0) ²⁾	17.0 (13.5-19.0) ²⁾	74.5 (44.75-96.0) ²⁾
4. гипотиреоз	0.60 (0.57-0.65) ¹⁾	5.21 (4.10-5.32) ¹⁾²⁾	24.0 (14.4-27.0) ¹⁾	27.0 (26.1-29.0) ¹⁾
5. контроль	1.29 (1.17-1.45)	32.0 (29.0-37.1)	17.0 (10.0-21.0)	61.5 (54.0-90.0)

1) – различия достоверны по сравнению с группой 5 (p < 0,05)

2) – различия достоверны по сравнению с группой 4 (p < 0,05)

Также нами было обнаружено, что содержание МДА в мозге крыс с ЭГ при введении им L-T₄ в дозе 1,5 мкг/кг составляло 158% по сравнению со значением аналогичного показателя в группе с ЭГ и превышало уровень у контрольных животных на 15% (p<0,05). 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 1,0 мкг/кг также наблюдалось увеличение содержания МДА в мозге по сравнению с уровнем данного показателя у крыс с ЭГ, однако, оно находилось в пределах значений группы «контроль». Кроме того, в мозге крыс с коррекцией ЭГ L-T₄ в дозе 1,5 мкг/кг и комплексом АМК отмечалось увеличение по сравнению с группой с ЭГ активности каталазы на 71% и ГП – на 26% (p<0,05). Применение для коррекции ЭГ у крыс комплекса аминокислот и L-T₄ в дозе 1,0 мкг/кг сопровождалось восстановлением активности всех исследованных ферментов антиоксидантной системы мозга крыс до уровней близких к значениям у контрольных животных. Полученные нами

данные свидетельствуют о значимости селена и указанных аминокислот в формировании антиоксидантного статуса организма и о необходимости коррекции поступления данного микроэлемента с пищей для профилактики различных патологических состояний.

Выводы:

1. Применение для коррекции гипотиреоза у крыс левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг не приводит к нормализации гормонального статуса;

2. Уровни гормонов щитовидной железы достигают значений контрольных животных при использовании комплекса аминокислот (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг) и левотироксина как в дозе 1,5 мкг/кг, так и в дозе 1,0 мкг/кг;

3. Применение для коррекции гипотиреоза указанных выше комплексов препаратов у экспериментальных животных сопровождается нормализацией активности ферментов антиоксидантной защиты в мозге;

4. Использование для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс L-тироксина в комплексе с аминокислотами (селенометионин, метионин, серин) целесообразно и позволяет снизить дозу левотироксина на 33,3%.

Литература:

1. Кениксберг, Я.Э. Облучение щитовидной железы жителей Беларуси вследствие Чернобыльской аварии: дозы и эффекты / Я.Э. Кениксберг, Ю.Е. Крюк. – Гомель: Институт радиологии, 2004. – 121с.

2. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

3. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности / И.В. Гмошинский [и др.] // Экология моря. – 2000. – № 54. – С. 5-19.

4. Моин В.И. Простой и чувствительный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.И. Моин // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.

191 Фадеев, В.В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В.В. Фадеев, Мельниченко Г.А. – М.: РКИ Северо пресс, 2002. – 64 с.

5. Фадеев, В.В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В.В. Фадеев, Мельниченко Г.А. – М.: РКИ Северо пресс, 2002. – 64 с.

6. Хрыщанович В.Я. Оценка эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов с первичным гипотиреозом / В.Я. Хрыщанович // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 97–100.

7. Чумаков В.Н. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // Вопросы медицинской химии. – 1977. – Т. 23, № 5. – С. 712–716.

8. Asakawa T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // *Lipids*. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.

9. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H. Lowry // *Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.

10. Wendell P.Z. Distribution of glutathione reductase and detection of glutathione-cystine transhydrogenase in rat tissues / P.Z. Wendell // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1968. – Vol. 159, № 1. – P. 179–181.