

УДК 612. 83: 612. 014. 42; 612. 434. 14; 616.072

Т. С. Хачатрян<sup>1</sup>, В. О. Топузян<sup>2</sup>

**Особенности изменения концентрации тиреотропного  
гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови  
двухмесячных крыс при гипотиреозе до и после  
действия холинового эфира N-(2-метоксibenзоил)-O-  
изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина**

(Представлено академиком К. Г. Карагезяном 25/VIII 2012)

**Ключевые слова:** тиреоидные гормоны, гипотиреоз, тиреотропный гормон гипофиза, холиновый эфир N-(2-метоксibenзоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина, ацетилхолин.

Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) – гипотиреоз (ГПТ) – клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком в организме тиреоидных гормонов (ТГ) и сопровождающийся снижением их биологического эффекта на тканевом уровне, может привести к тяжёлым осложнениям, таким как кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза. Наиболее часто ГПТ развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита, реже – после резекции ЩЖ и терапии радиоактивным <sup>131</sup>I. Большую редкость представляют ГПТ, развившиеся в исходе подострого и фиброзирующего тиреоидитов, а также стойкие ГПТ в результате лечения диффузного токсического зоба тиреостатиками. Можно выделить врождённые и приобретённые формы ГПТ. Причиной врождённых ГПТ, встречающихся с частотой 1 случай на 4 – 5 тысяч новорожденных, являются: аплазия и дисплазия ЩЖ, эндемический зоб, врождённый дефицит тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), синдром периферической резистентности к ТГ – казуистика [1, 2]. Заболевания ЩЖ могут протекать с нарушением её структуры и функции (с изменением гормонального фона). Изменения структуры ткани ЩЖ встречаются гораздо чаще, чем нарушения её функции. ЩЖ может быть увеличена в размерах, а в 15% случаев 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. Нарушение функции ЩЖ означает снижение (ГПТ) или повышение (тиреотоксикоз, гипертиреоз) выработки ТГ – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [3]. Особый интерес в связи с этим представляет выяснение возрастных особенностей регуляции функции ЩЖ при ГПТ. Всестороннее изучение этого вопроса открывает перспективы для разработки новых подходов к лечению осложнений ГПТ у разных возрастных групп больных. Систему нейроэндокринной регуляции клетки помимо ТГ и стероидных гормонов составляют также нейромедиаторы (НМ), в частности ацетилхолин (АХ), являющийся одним из эфиров холина [4]. В корригировании соматических и нейрогенных нарушений невторостепенна роль эфиров и амидов холина, заслуживающих существенного внимания с точки зрения особенностей их синтеза и биологической активности [5]. Вместе с тем не имеется сведений относительно действия эфиров и амидов холина на изменения при ГПТ показателей ТТГ, общего Т3 и Т4 в крови крыс различных возрастных групп.

Анализ новейших исследований нейропротекторных агентов, антиоксидантов, стволовых клеток, вакцин, различных хирургических техник позволяет заключить, что нужны новые эффективные средства для лечения экспериментальной патологии ЩЖ типа ГПТ [6 – 8]. Попытки терапии специфического заболевания ЩЖ типа ГПТ, как правило, приводящего к тяжелой инвалидизации, в настоящее время фактически безуспешны. С учётом мультифакторной и мультифазной модели развития патологий ЩЖ, таких как ГПТ, эффективной может стать нейропротекторная стратегия терапии холиновыми эфирами N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот типа холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭД) [9, 10].

Целью настоящего исследования было изучение действия ХЭД относящегося к холиновым эфирам N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот, на изменение показателей ТТГ, общего Т3 и Т4 в крови у двухмесячных крыс при ГПТ.

Исследования проведены на 50 двухмесячных крысах-самцах (линии Вистар), так как они удобны для массовых экспериментов и у них по сравнению с собаками, кошками, кроликами отмечается большая интенсивность физиологических показателей, протекающих в значительно более короткие промежутки времени, что весьма приемлемо для ближайших и в особенности отдалённых наблюдений, связанных с изучением состояния восстановительных процессов. ГПТ вызывался путём проведения тиреоидэктомии 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 обнажалась ЩЖ, производилась отпрепаровка 2/3 её части с сохранением паразитовидных желёз.

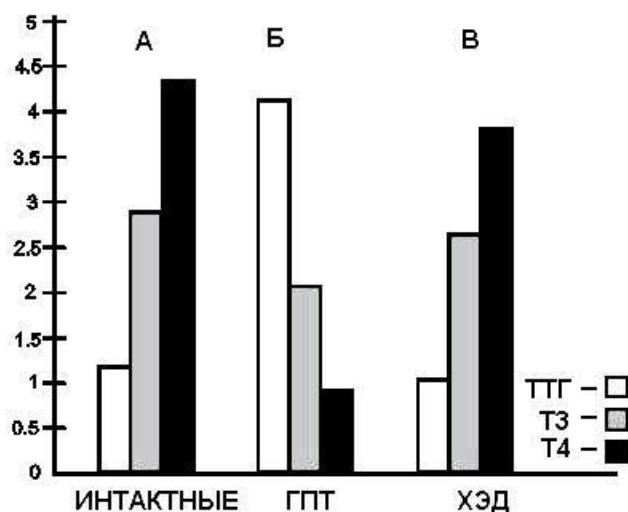


Рис. 1. Диаграммы изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двухмесячных крыс в норме (А), при гипотиреозе (Б) и после действия холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (В). Концентрация тиреотропного гормона гипофиза выражена в мМЕ/мл, трийодтиронина – в нг/мл, тироксина – в мкг/мл.

С помощью острых ножниц доли отсекались, 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. Тиреоидэктомия в данных сериях экспериментальных исследований была проведена у 40 крыс. Животные были разделены на 3 подопытные группы: 1) интактные животные, 10 экземпляров; 2) животные с ГПТ, не получавшие каждодневных инъекций ХЭД, 20 экземпляров; 3) животные с ГПТ, получавшие ХЭД в дозе по 200 мкг/кг массы тела индивидуально в течение 14 дней, 20 экземпляров; После тиреоидэктомии и окончания дачи препаратов у всех 50 крыс были проведены декапитация и сбор крови. В сыворотке с помощью иммуноферментного метода определялись концентрация ТТГ, общего Т3 и Т4.

Полученные данные подвергались статистической обработке в системе «Statistica for Windows», с применением распределения Пуассона и критерия Пирсона. Тиреоидэктомия у крыс 2-й подопытной группы приводила к возникновению характерных сдвигов в содержании ТТГ и ТГ в крови, которые отражали возникновение у них состояния ГПТ. Как видно на рис. 1, Б, тиреоидэктомия приводила к значительному повышению содержания ТТГ (на 35.8 %) в сыворотке крови у крыс данной подопытной группы; содержание общего Т3 понижалось на 72.4 % по сравнению с интактными животными (рис. 1, А); содержание же общего Т4 понижалось на 18.1%, соответственно. После введения ХЭД в дозе 200 мкг/кг массы тела в течение 14 дней у крыс 3-й подопытной группы были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ в крови составило 91.6 % по срав-

нению с нормой, принятой за 100 % (рис. 1, А); содержание общего Т3 составило 89.6 %; содержание общего Т4 составило 86.3 % (рис. 1, В). Как видно из рисунка, применение ХЭД способствует восстановлению показателей ТТГ и ТГ в крови двухмесячных крыс.

Полученные данные свидетельствуют о роли холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот в изменении концентрации ТТГ, общего Т3 и Т4 при экспериментальном ГПТ у крыс с возрастом, что подтверждает результаты наших предыдущих исследований.

<sup>1</sup>Институт прикладных проблем физики НАН РА

<sup>2</sup>Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА

**Т. С. Хачатрян, В. О. Топузян**

**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- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина**

Рассмотрены особенности концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у крыс с экспериментальным гипотиреозом до и после действия инъекций холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина. Установлено, что у двухмесячных крыс при гипотиреозе происходило резкое повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза и резкое понижение уровня тиреоидных гормонов в крови. При действии холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина в крови крыс происходило понижение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и повышение уровня тиреоидных гормонов и достигало их значений у интактных животных.

**Տ. Ս. Խաչատրյան, Վ. Օ. Թոփուզյան**

**Հիփոֆիզի թիրոիդ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության փոփոխման առանձնահատկությունները երկու ամսական առնետների արյան մեջ հիփոթիրեոզի ժամանակ, քոլինի էսթեր N-(2-մեթոքսիբենզոիլ)-Օ-իզոպրոպիլ- $\alpha$ ,  $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի ազդեցությունից առաջ և հետո**

Սույն ուսումնասիրության նպատակն էր՝ հետազոտել հիփոֆիզի թիրոիդ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության աստիճանը երկու ամսական առնետների արյան մեջ, փորձարարական հիփոթիրեոզի պայմաններում, քոլինի էսթեր N-(2-մեթոքսիբենզոիլ)-Օ-իզոպրոպիլ- $\alpha$ ,  $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի օգտագործելուց առաջ և հետո: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ երկու ամսական առնետների մոտ փորձարարական հիփոթիրեոզի պայմաններում կենդանիների արյան մեջ տեղի էր ունենում հիփոֆիզի թիրոիդ հորմոնի բաղադրության կտրուկ աճ և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ նվազում: Քոլինի էսթեր N-(2-մեթոքսիբենզոիլ)-Օ-իզոպրոպիլ- $\alpha$ ,  $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի ազդեցության տակ կենդանիների արյան մեջ տեղի էր ունենում հիփոֆիզի թիրոիդ հորմոնի բաղադրության կտրուկ նվա-

զում և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ աճ, որը բնորոշ է նորմալ կենդանիներին:

**T. S. Khachatryan, V. O. Topuzyan**

**Features of Changes in Concentration of Pituitary Thyroid Hormone and Thyroid Hormones in the Blood of Two-Month Rats with Experimental Hypothyroidism before and after Operations with N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -Dehydrothyrozone Choline Ester**

The features of pituitary thyroid hormone concentration and thyroid hormones in the blood of rats with experimental hypothyroidism before and after injections of N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyrozone choline ester were investigated. A sharp increase of pituitary thyroid hormone level and a sharp decrease of the level of thyroid hormones in the blood of two-month rats with hypothyroidism have been established. Under the action of N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyrozone choline ester the decrease of pituitary thyroid hormone concentration and the increase of thyroid hormones level in the rats' blood have been observed and reached their values in intact animals.

**Литература**

1. *Jorde R.* - Tidsskr. Nor. Lægeforen. 2002, V. 9. № 122. P. 938-940.
2. *Monzani F., Dardano A., Caraccio N.* - J. Treat Endocrinol. 2006. V. 5. № 2. P. 65-81.
3. *Матинян Л. А., Аветисян А. А.* В сб.: II съезд Армянского физиологического общества. 1974. Ереван. Изд. АН Арм ССР. С. 46-52.
4. *Cabadak H., Cuadra A. E., El-Fakahany E. E., Kan B.* - Recept. Signal. Transduct. Res. 2009. V. 1. № 29. P. 63-66.
5. *Киприян Т. К., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Хачатрян Т. С.* В сб.: Международная научная конференция «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы», посвящ. 80-летию со дня рождения академика НАН РА и чл.-кор. РАН В. В. Фанарджяна. Ереван. Изд. «Гитутюн» НАН РА. 2009. С. 154 – 158.
6. *Хачатрян Т. С., Киприян Т. К.* - Информационные технологии и управление. 2006. № 3-4. С. 46-51.
7. *Матинян Л. А., Нагапетян Х. О., Хачатрян Т. С.* - В сб.: Международная научная конференция «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы», посвящ. 80-летию со дня рождения академика НАН РА и чл.-кор. РАН В. В. Фанарджяна. Ереван. Изд. «Гитутюн». НАН РА. 2009. С. 175-178.
8. *Матинян Л. А., Бабаханян М. А., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С., Марченко З. И.* - Вестник МАНЭБ. 2006. Т. 11. № 8. С. 221-223.
9. *Мнджоян О. Л., Топузян В. О.* - Успехи химии. Т. 50. N162 .1981. С. 2198-2211.
10. *Zollinger M., Sayer C., Dannecker R., Schuler W., Sedrani R.* - Drug. Metab. Dispos. 2008. V. 8. № 36. P. 1457 – 1460.