



нормой и клинически явной формой первичного ГПТ, характеризующееся нормальным уровнем в сыворотке свободного Т4 и повышенным уровнем ТТГ. СГПТ придают очень большое значение, так как мозг чрезвычайно чувствителен даже к ничтожному дефициту ТГ в организме. В представленной работе, исходя из литературных данных о том, что при ГПТ весьма велика роль эфиров и амидов холина, заслуживающих существенного внимания с точки зрения их синтеза и биологической активности [7], осуществлён синтез двух производных холина: холинового эфира N-(4-изобутоксibenзоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ИДА) и холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (ХЭД), относящихся к холиновым эфирам N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот (ХЭА) и исследовано действие их сверхмалых доз (СМД)  $10^{-13}$  –  $10^{-17}$  М на изменение концентрации ТТГ и ТГ в сыворотке крови у трёхмесячных крыс при патологии ЩЖ типа СГПТ.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 200 трёхмесячных крысах-самцах (линии Вистар). СГПТ вызывался путём проведения тиреоидэктомии (ТЭК). ТЭК 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 около 1 – 1.5 см. Затем обнажали ЩЖ, производили отпрепаровку 2/3 её части с сохранением паращитовидных желёз и с помощью острых ножниц отсекали доли, после чего под каждую из них подводились лигатуры. Раны послойно зашивались. Животные хорошо переносят операцию и спустя 0.5 – 1 ч после операции подходили к корму и воде. ТЭК была проведена у 170 крыс. Животные были разделены на 3 подопытные группы: 1) интактные животные – 30 экземпляров; 2) контрольные животные с СГПТ, не получавшие каждодневных изолированных внутримышечных инъекций ИДА и ХЭД – 70 экземпляров; 3) животные, получавшие ИДА в СМД  $10^{-13}$  –  $10^{-14}$  М в течение 14 послеоперационных дней – 50 экземпляров (по 10 – на каждую дозу); 4) животные, получавшие ХЭД в СМД  $10^{-13}$  –  $10^{-14}$  М в течение 14 послеоперационных дней – 50 экземпляров (по 10 – на каждую дозу). После ТЭК и окончания дачи ХДТ у всех 100 крыс были проведены декапитация и сбор крови. В сыворотке с помощью иммуноферментного метода анализа (ИФА) определялась концентрация ТТГ, общего Т3 и Т4. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Как показали результаты проведенных исследований, ТЭК у крыс 2-й подопытной группы приводила к возникновению у них характерных сдвигов в содержании ТТГ и ТГ в крови, которые отражали возникновение у них состояния СГПТ. В табл. 1 представлены обобщённые данные динамики изменения показателей ТТГ и ТГ в сыворотке крови у трёхмесячных крыс в норме, при СГПТ и при СГПТ после воздействия СМД ИДА. В табл. 2 представлены обобщённые данные динамики изменения показателей ТТГ и ТГ в сыворотке крови у трёхмесячных крыс в норме, при СГПТ и при СГПТ после воздействия СМД ХЭД.

**Таблица 1**

**Динамика изменения показателей тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у трёхмесячных крыс в норме, при субклиническом гипотиреозе и при субклиническом гипотиреозе после воздействия сверхмалых доз холинового эфира N-(4-изобутоксibenzoил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина**

СМД, М	ТТГ (норма), мМЕ/мл	Т3 (норма), нг/мл	Т4 (норма), мкг/мл	ТТГ (СГПТ), мМЕ/мл	Т3 (СГПТ), нг/мл	Т4 (СГПТ), мкг/мл	ТТГ (СГПТ + ИДА), мМЕ/мл	Т3 (СГПТ + ИДА), нг/мл	Т4 (СГПТ + ИДА), мкг/мл
$10^{-13}$	1.0	2.5	4.7	4.8	2.6	4.3	1.7	2.5	4.4
$10^{-14}$	1.2	2.7	4.4	4.6	2.3	4.1	1.9	2.2	4.3
$10^{-15}$	1.0	2.4	4.3	4.7	2.6	4.0	1.5	2.5	4.1
$10^{-16}$	1.1	2.5	4.5	4.6	2.5	4.3	1.6	2.3	4.5
$10^{-17}$	1.0	2.5	4.6	4.7	2.7	4.1	1.0	2.4	4.4

**Таблица 2**

**Динамика изменения показателей тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у трёхмесячных крыс в норме, при субклиническом гипотиреозе и при субклиническом гипотиреозе после воздействия сверхмалых доз холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина**

СМД, М	ТТГ (норма), мМЕ/мл	Т3 (норма), нг/мл	Т4 (норма), мкг/мл	ТТГ (СГПТ), мМЕ/мл	Т3 (СГПТ), нг/мл	Т4 (СГПТ), мкг/мл	ТТГ (СГПТ + ИДА), мМЕ/мл	Т3 (СГПТ + ИДА), нг/мл	Т4 (СГПТ + ИДА), мкг/мл
$10^{-13}$	1.0	2.6	4.8	4.9	2.7	4.1	1.9	2.7	4.1
$10^{-14}$	1.1	2.5	4.6	4.3	2.2	4.4	1.8	2.6	4.6
$10^{-15}$	1.1	2.7	4.4	4.8	2.7	4.2	1.7	2.1	4.4
$10^{-16}$	1.0	2.5	4.7	4.6	2.3	4.1	1.8	2.2	4.3
$10^{-17}$	1.0	2.5	4.7	4.7	2.8	4.2	1.1	2.6	4.6

Анализируя данные табл. 1, можно сделать вывод о том, что ТЭЖ у крыс с СГПТ приводила к значительному повышению содержания ТТГ (на 411.6%) в сыворотке крови у крыс данной подопытной группы; содержание общего Т3 снижалось на 41.2% по сравнению с интактными животными; содержание же общего Т4 снижалось на 42.9%, соответственно. После введения ИДА в СМД  $10^{-13}$  –  $10^{-17}$  М в течение 14 послеоперационных дней и расчёта среднего процентного отношения у крыс 3-й подопытной группы были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ в крови составило 90.2% по сравнению с нормой, принятой за 100%; содержание общего Т3 составило 97.1%; содержание общего Т4 составило 89.2%. Анализируя данные табл. 2, можно сделать вывод о том, что ТЭЖ у крыс с СГПТ приводила к значительному повышению содержания ТТГ (на 407.5%) в сыворотке крови у крыс данной подопытной

группы; содержание общего Т3 понижалось на 55.6% по сравнению с интактными животными; содержание же общего Т4 понижалось на 49.4%, соответственно. После введения ХЭД в СМД  $10^{-13}$  –  $10^{-17}$  М в течение 14 послеоперационных дней и расчёта среднего процентного отношения у крыс 3-й подопытной группы были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ в крови составило 92.3% по сравнению с нормой, принятой за 100%; содержание общего Т3 составило 98.9%; содержание общего Т4 составило 86.5%.

Анализируя данные, представленные в табл. 1, 2, можно сделать вывод о том, что изолированное применение СМД ХЭА – ИДА и ХЭД способствует нормализации практически до нормы вышеуказанных показателей ТТГ и ТГ в сыворотке крови у трёхмесячных гипотиреоидных крыс. В целом имеется положительный эффект от применения при патологии ЩЖ типа СГПТ СМД ХЭА. Общие закономерности влияния СМД препаратов наиболее ярко проявляются при изучении дозовых зависимостей. В некоторых случаях эта зависимость бимодальная: эффект возрастает при СМД препаратов, затем при увеличении дозы уменьшается, сменяется «мёртвой зоной» и вновь усиливается. Иногда в дозовой зависимости обнаруживается стадия «перемены знака» эффекта. Например, если в области СМД отмечалась ингибирующая активность, то по мере роста концентрации она сменялась на стимулирующую, а затем проявлялся ингибирующий эффект [8]. Итак, результаты ранее проведенных исследований по изучению действия холиновых производных [9, 10], а также результаты данной серии исследований показали эффективность действия СМД  $10^{-13}$  –  $10^{-17}$  М ИДА и ХЭД при СГПТ.

Институт прикладных проблем физики НАН РА  
e-mail: [pharmatica@mail.ru](mailto:pharmatica@mail.ru)

**Т. С. Хачатрян**

### **Воздействие сверхмалых доз холиновых эфиров N-замещённых- $\alpha$ , $\beta$ -дегидроаминокислот на субклинический гипотиреоз у крыс**

Исследованы особенности концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у крыс с субклиническим гипотиреозом до и после изолированного воздействия сверхмалых доз холинового эфира N-(4-изобутоксibenзоил) -O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина и холинового эфира N-(2-метоксibenзоил)-O-изопропил- $\alpha$ , $\beta$ -дегидротирозина. Выявлено, что у трёхмесячных крыс при субклиническом гипотиреозе резко повышается уровень тиреотропного гормона гипофиза и резко понижается уровень тиреоидных гормонов в крови. При изолированном воздействии сверхмалых доз холинового эфира N-(4-изобутоксibenзоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина и холинового эфира N-(2-метоксibenзоил)-O-изопропил- $\alpha$ , $\beta$ -дегидротирозина в крови у крыс происходят понижение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и повышение уровня тиреоидных гормонов, достигая их значений у интактных животных.

S. U. Խաչատրյան

**N-տեղակալված- $\alpha$ ,  $\beta$ -դեհիդրոամինաթթուների քոլինի էսթրների գերցածր չափաբաժինների ազդեցությունը առնետների վրա ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում**

Հետազոտված են հիպոֆիզի թիրոիդ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության աստիճանը երեք ամսական առնետների արյան մեջ, ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում, քոլինի էսթեր N-(4-իզոբուտոքսիբենզոյլ)-O-իզոպրոպիլ- $\alpha$ , $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի և քոլինի էսթեր N-(2-մեթոքսիբենզոյլ)-O-իզոպրոպիլ- $\alpha$ , $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի գերցածր չափաբաժինների մեկուսացված ազդեցությամբ: Հայտնաբերված է, որ երեք ամսական առնետների մոտ ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում կենդանիների արյան մեջ տեղի էր ունենում հիպոֆիզի թիրոիդ հորմոնի բաղադրության կտրուկ աճ և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ նվազում: Քոլինի էսթեր N-(4-իզոբուտոքսիբենզոյլ)-O-իզոպրոպիլ- $\alpha$ , $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի և քոլինի էսթեր N-(2-մեթոքսիբենզոյլ)-O-իզոպրոպիլ- $\alpha$ , $\beta$ -դեհիդրոթիրոզինի գերցածր չափաբաժինների մեկուսացված ազդեցության ժամանակ առնետների արյան մեջ տեղի են ունենում հիպոֆիզի թիրոիդ հորմոնի բաղադրության կտրուկ նվազում և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ աճ՝ հասնելով նորմալ կենդանիներին:

T. S. Khachatryan

**Influence of Ultra-Low Doses of Choline Ester of N-Substituted- $\alpha$ ,  $\beta$ -Dehydroaminoacids on Subclinical Hypothyroidism in Rats**

The features of thyroid stimulating hormone concentrations and thyroid hormones in the blood of rats with experimental hypothyroidism before and after isolated injection of ultra-low doses of choline ester of N-(4-isobutoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyroazine and choline ester of N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyroazine were investigated. It is shown that there is a sharp increase of thyroid stimulating hormone level and a sharp drop in the level of thyroid hormones in the blood of three-month rats with subclinical hypothyroidism. Decrease of the concentration of thyroid stimulating hormone and increase of the level of thyroid hormones in the blood serum of rats take place and reached their values in intact animals at the action of isolated influence of ultra-low doses of choline ester of N-(4-isobutoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyroazine and choline ester of N-(2-methoxybenzoyl)-O-isopropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrothyroazine.

**Литература**

1. Klein I. J. – Clin Endocrinol Metab. 2013. № 98. V. 2. P. 508 – 510.
2. Киприян Т. К., Матинян Л. А., Хачатрян Т. С., Чавушян В. А. – Вопросы теоретической и клинической медицины. 1999. № 2. (7). С. 50 – 54.
3. Матинян Л. А., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С. – Вестник МАНЭБ. 2006. Т. 11. № 6. С. 176 – 177.

4. *Матинян Л. А., Нагапетян Х. О., Андреасян А. С., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С.* – Вестник МАНЭБ. 2007. Т.12. № 4. Вып. 2. С. 157 – 159.
5. *Хачатрян Т. С., Киприян Т. К.* – Информационные технологии и управление. 2006. № 4-3. С. 46 – 51.
6. *Эскин И. А.* Основы физиологии эндокринных желёз. 2-е изд., доп. М. Высшая школа. 1975. 304 с.
7. *Мнджоян О. Л., Топузьян В. О.* – Успехи химии. 1981. Т. 12. С. 2198 – 2211,
8. *Бурлакова Е. Б.* – Российский химический журнал, 1999.Т. 50. № 5. С. 3 – 11.
9. *Топузьян В. О.* – Химический журнал Армении. 2007. Т. 60. № 4. С. 731 – 748.
10. *Хачатрян Т. С.* – Биолог. ж. Армении. 2013. Т. 65. № 1. С. 89 – 92.