

гическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА под руководством проф. В. О. Топузьяна, и протеолитического фермента химотрипсина на изменение РДК свободных ТГ у крыс в условиях наличия тиреоидной патологии типа СНТ.

Материал и методы. В настоящем исследовании осуществлён синтез 6-ти ХЭД. (Подробнее с методом синтеза ХЭД можно ознакомиться в [12]). Были получены следующие химические соединения:

1. холиновый эфир N-бензоил-O-метил- α , β -дегидротирозина (ХЭД1);
2. холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-O-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭД2);
3. холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-O-метил- α , β -дегидротирозина (ХЭД3);
4. холиновый эфир N-(4-изобутоксibenзоил)-O-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭД4);
5. холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-O-метил- α , β -дегидротирозина (ХЭД5);
6. холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭД6).

Биохимические исследования проведены на 170 двенадцатимесячных крысах-самцах (линии Вистар, массой 180 – 190 г). СНТ вызывали путём каждодневных внутримышечных инъекций подопытным крысам в течение 7 дней СМД 10^{-3} М препарата «Пропилтиоурацил». СМД биологически активных веществ (БАВ) ХЭД и химотрипсина 10^{-17} М и 10^{-25} М, а также препарата «Пропилтиоурацил» 10^{-3} М были получены многостаканным методом С. Ганемана по методике, подробно описанной в работе [6]. Животные были разделены на подопытные группы: 1) интактные животные – 10 шт.; 2) животные с СНТ, не получавшие каждодневные изолированные внутримышечные инъекции БАВ – 20 шт.; 3) животные с СНТ, получавшие изолированные внутримышечные инъекции ХЭД1 – ХЭД6 в СМД 10^{-17} М в течение 14 дней – 60 шт. (по 10 шт. на каждый эфир); 4) животные с СНТ, получавшие изолированные внутримышечные инъекции ХЭД1 – ХЭД6 в СМД 10^{-25} М в течение 14 дней – 60 шт. (по 10 шт. на каждый эфир); 5) животные с СНТ, получавшие изолированные внутримышечные инъекции химотрипсина (производство фирмы ИМТ, США) в СМД 10^{-17} М в течение 14 дней – 10 шт.; 6) животные с СНТ, получавшие изолированные внутримышечные инъекции химотрипсина в СМД 10^{-25} М в течение 14 дней – 10 шт. У всех 170 крыс были проведены декапитация и сбор крови. В сыворотке с помощью иммуноферментного метода анализа (ИФА) определялись РДК свободных Т3 и Т4 по алгоритму, подробно описанному в наших предыдущих статьях [7, 8]. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Исследование тиреоидной функции в течение первой недели с момента модельных инъекций препарата «Пропилтиоурацил» в СМД 10^{-3} М выявило изменение уровней Т4 и Т3, что укладывается в картину СНТ [9]. При этом не только значительно снижалась концентрация Т3, но и уменьшалась конверсия Т4 в Т3. Эти нарушения наблюдались уже через 48 ч после травмы. Как видно из данных, пред-

ставленных в табл. 1, 2, изолированное применение в течение 2 послеоперационных недель СМД 10^{-17} , 10^{-25} М ХЭД и химотрипсина способствует восстановлению практически до нормы показателей РДК свободных ТГ в сыворотке крови крыс в условиях СНТ.

Референсные диапазоны концентрации свободных трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови крыс в норме (столбцы 1, 2) и при синдроме низкого трийодтиронина до (столбцы 3, 4) и после (столбцы 6, 7) воздействия сверхмалой дозы 10^{-17} М эфиров холина и химотрипсина

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	БАВ	свТ3 (СНТ+ БАВ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ БАВ) мкг/мл
2.5	4.7	0.9	1.4	ХЭД1	2.3	4.0
				ХЭД2	2.4	4.1
				ХЭД3	2.3	4.2
				ХЭД4	2.0	4.4
				ХЭД5	2.4	4.5
				ХЭД6	2.3	4.6
				Химотрипсин	2.4	4.6

Примечания. свТ3 – свободный трийодтиронин, свТ4 – свободный тироксин, ХЭД – холиновые эфиры дегидротирозина, инт. – интактные животные, СНТ – синдром низкого трийодтиронина.

Таблица 2

Референсные диапазоны концентрации свободных трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови крыс в норме (столбцы 1, 2) и при синдроме низкого трийодтиронина до (столбцы 3, 4) и после (столбцы 6, 7) воздействия сверхмалой дозы 10^{-25} М эфиров холина и химотрипсина

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	БАВ	свТ3 (СНТ+ БАВ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ БАВ) мкг/мл
2.5	4.7	0.9	1, 4	ХЭД1	2.2	4.3
				ХЭД2	2.2	4.4
				ХЭД3	2.4	4.0
				ХЭД4	2.2	4.1
				ХЭД5	2.1	4.1
				ХЭД6	2.5	4.6
				Химотрипсин	2.5	4.7

Примечания. Обозначения те же, что и в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, в целом ярко выраженный положительный эффект от изолированного воздействия СМД 10^{-17} М ХЭД отмечен при воздействии ХЭД6 и химотрипсина. Наблюдается ярко выраженная нормализация РДК свободных ТГ в условиях тиреоидной патологии типа СНТ у крыс после воздействия вышеотмеченных химических соединений.

В табл. 2 приведены результаты экспериментов, иллюстрирующие корректирующие особенности изолированного воздействия СМД 10^{-25} М ХЭД и химотрипсина в условиях СНТ. Согласно представленным данным в указанной группе БАВ наибольшей восстановительной активностью в отношении РДК свободных ТГ в сыворотке крови крыс в условиях СНТ обладают СМД 10^{-25} М ХЭД6 и химотрипсина, как и в предыдущем случае.

В последнее время в клинической практике хорошо известно об изменении тиреоидного гомеостаза с нарушением тиреоидной функции, характеризующемся снижением уровня ТГ в крови. При среднетяжёлом течении болезни, как правило, отмечается уменьшение сывороточного уровня общего и свободного Т3. При более тяжёлом течении болезни, например, у пациентов, находящихся в реанимационном отделении, снижается и уровень общего и свободного Т4 в сыворотке крови [11]. Для обозначения данного состояния было предложено много терминов – синдром нетиреоидных заболеваний (nonthyroidal illness syndrome), эутиреоидный патологический синдром, синдром низкого Т3, синдром эутиреоидной слабости (euthyroid sick syndrome), синдром псевдодисфункции щитовидной железы. Наиболее предпочтительным мы считаем обозначение данного состояния как СНТ [13].

СНТ характеризуется снижением уровня ТГ в крови, развивающимся при соматических заболеваниях в отсутствие патологии самой щитовидной железы [16]. В последнее время в литературе стали всё чаще появляться упоминания о синдроме эутиреоидной слабости. Первоначально это состояние обнаружили у больных ожирением и стали именовать Т3-Low-syndrome, вкладывая в это понятие изменение уровня ТГ в крови у лиц без патологии ЩЖ. По уровню ТГ в сыворотке крови выделяют несколько вариантов этого синдрома: низкий уровень Т3, низкий уровень Т3 и Т4, высокий уровень Т4. Позднее низкий уровень Т3 стали выявлять у лиц старческого возраста, затем у больных с сердечной недостаточностью. Теперь появляются данные о том, что у 70% госпитализованных тяжёлых больных с нетиреоидными заболеваниями происходит снижение концентрации Т3 в сыворотке крови. Вопрос о клинической значимости этого состояния по сей день остаётся дискуссионным и несмотря на обилие сообщений на эту тему пока не находит однозначной трактовки [10, 14].

Таким образом, наиболее ярко выраженный эффект нормализации РДК свободных ТГ в сыворотке крови крыс в условиях СНТ до и после изолированного воздействия СМД 10^{-17} и 10^{-25} М БАВ – ХЭД и химотрипсина наблюдается при их двухнедельном применении.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА

Т. С. Хачатрян, член-корреспондент НАН РА В. О. Топузьян

Сравнительный анализ воздействия сверхмалых доз биологически активных веществ в условиях синдрома низкого трийодтиронина у крыс

Рассматривается изолированное применение сверхмалых доз холиновых эфиров дегидротирозина и ферментного препарата химотрипсина в опытах с крысами в условиях синдрома низкого трийодтиронина. Выявлен протекторный эффект сверхмалых доз данных химических соединений в процессах изменения концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс при наличии синдрома низкого трийодтиронина.

Տ. Ս. Խաչատրյան, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Վ. Օ. Թոփուզյան

Կենսաբանական ակտիվ նյութերի գերցածր չափաբաժինների ազդեցության համեմատական վերլուծությունը առնետների մոտ ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի պայմաններում

Քննարկվել է դեհիդրոթիրոզինի խոլինի էթերի և ֆերմենտային պրեպարատ քիմոթրիպսինի գերցածր չափաբաժինների ազդեցությունը առնետների մոտ ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի պայմաններում: Ստացված արդյունքները վկայում են տվյալ քիմիական միացությունների պաշտպանիչ էֆեկտի մասին ազատ թիրեոիդ հորմոնների բաղադրության վրա առնետների արյան շիճուկում ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի առկայության դեպքում:

T. S. Khachatryan, corresponding member of NAS RA V. O. Topuzyan

The Comparative Analysis of the Action of Ultra-Low Doses of Biologically Active Substances in the Conditions of a Low Triiodothyronine Syndrome in Rats

The question of the isolated application of ultra-low doses of dehydrothyrosine choline ethers and enzyme preparation chymotrypsin at rats in the conditions of a low triiodothyronine syndrome is discussed. Protector effect of ultra-low doses of the yielded chemical substances is revealed in the processes of change of a concentration of free thyroid hormones in rats' blood serum in the presence of a low triiodothyronine syndrome.

Литература

1. *Авакян А. Э., Топузьян В. О., Хачатрян Т. С.* – Исследования в области естественных наук. 2014. № 5 [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2014/05/6772>.
2. *Андреасян А. С., Киприян Т. К., Матинян Л. А., Нагапетян Х. О.* В кн.: Научные труды I съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс. 19 – 23 сент. 2005. Т. 2. С. 161.

3. *Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* – Вестник МАНЭБ. 2003. Т. 8. № 7. С. 206 – 210.
4. *Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* – Вестник МАНЭБ. 2007. Т. 12. № 4. С. 207 – 209.
5. *Мнджоян О. Л., Топузян В. О.* – Успехи химии. 1981. Т. 10. № 12. С. 2198 – 2211.
6. *Никитин С. А.* Аналитическая гомеопатия. Курс лекций по теории и практике применения гомеопатических средств. М. Высшая школа. 72 с.
7. *Хачатрян Т. С.* – Биолог. ж. Арм. 2015. Т. 67. № 3. С. 21 – 26.
8. *Хачатрян Т. С., Топузян В. О.* – ДНАН РА. 2013. Т. 113. № 3. С. 290 – 294.
9. *Широкова В. И., Голоденко В. И., Демин В. Ф.* – Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005. № 6. С. 68 – 72.
10. *de Vries E. M., Fliers E., Boelen A.* – Endocrinol. 2015. V. 225, № 3. P. 67-81.
11. *DeGroot L. J. The Non-Thyroidal Illness Syndrome. In: De Groot L. J., Beck-Peccoz P., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J. M., Koch C., McLachlan R., New M., Rebar R., Singer F., Vinik A., Weickert M. O., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Feb 1.*
12. *Grigoryan H. A., Hambarzumyan A. A., Mkrtchyan M. V., Topuzyan V. O., Halebyan G. P., Asatryan R. S.* – Chem. Biol. Interact. 2008. 171(1). P. 108 – 116.
13. *Jankauskienė E., Orda P., Rumbinaitė E., Žaliaduonytė-Pekšienė D., Steponavičiūtė R., Krasauskienė A., Vaškelytė J. J., Bunevičius R.* – Medicina (Kaunas). 2015. V. 51. № 4. P. 209 – 216.
14. *Silva M. H., Araujo M. C., Diniz E. M., Ceccon M. E., Carvalho W. B.* – Arch. Endocrinol. Metab. 2015. V. 59. № 6. P. 528 – 534.
15. *Wémeau J. L., Lefebvre J., Linquette M.* – Nouv. Presse Med. 1979. V. 8. № 6. P. 415 – 419.
16. *Zygner W., Gójska-Zygner O., Bąska P., Długosz E.* – Vet. Parasitol. 2015. V. 211. № 1 – 2. P. 23 – 27.