



Биолог. журн. Армении, 4 (66), 2014

## ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛИНА ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И ТИРОКСИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС

<sup>1</sup>Т.С. ХАЧАТРЯН, <sup>2</sup>В.О. ТОПУЗЯН, <sup>3</sup>Г.А. ГЕВОРКЯН, <sup>4</sup>А.Э. АВАКЯН

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

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

<sup>3</sup>Институт биохимии им. Г. Х. Буниаत्याна НАН РА<sup>4</sup>ООО “ТИАР”

pharmatica@mail.ru

Обсуждается вопрос применения некоторых производных холина у крыс при субклиническом гипотиреозе. Полученные результаты свидетельствуют о стойком протекторном эффекте данных соединений на изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и свободного тироксина в сыворотке крови у гипотиреоидных крыс.

*Субклинический гипотиреоз – тироксин – тиреотропный гормон гипофиза – холин – эфиры – нейромедиаторы*

Զննարկվել է ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի ժամանակ որոշակի խոլինի ածանցյալների օգտագործման հարցը: Ստացված արդյունքները վկայում են տվյալ միցոլոյունների հիպոթիրեոզի առևտեսների արյան շիճուկում հիպոֆիզի թիրեոտրոպ և ազատ թիրոքսինի կոնցենտրացիայի փոփոխության ստույգ բարելավման էֆեկտի մասին:

*Ենթակլինիկական հիպոթիրեոզ – թիրոքսին – հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոն – խոլին – էթերներ  
սեյրոհաղորդիչներ*

The issue of application of some choline derivates on rats under subclinical hypothyroidism is discussed. The obtained results show the proof, protector effect of the yielded substances on concentration of change of thyroid-stimulating hormone and free thyroxin of hypothyroid rats' blood serum.

*Subclinical hypothyroidism – thyroxin – thyroid-stimulating hormone – choline – ethers – neurotransmitters*

Субклинический гипотиреоз (СГПТ) является одной из наиболее распространённых патологий щитовидной железы (ЩЖ) у млекопитающих. СГПТ обозначается как лёгкая недостаточность ЩЖ, при которой определяется изолированное повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) при нормальном уровне свободного тироксина (Т4) в крови [9]. Тиреоидные гормоны (ТГ) трийодтиронин (Т3) и Т4 играют важную роль в деятельности жизненно важных функций организма, в частности, в регуляции обмена веществ путём стабилизации внутренней среды организма. Многие явления, возникающие как следствие недостатка гормо-

нов ЦЖ, могут быть устранены введением йодидов и ТГ [2]. Из системы нейроэндокринной регуляции клетки известно, что данную систему, помимо ТГ и стероидных гормонов, составляют также нейромедиаторы (НМ), одним из которых является ацетилхолин (АХ), являющийся одним из эфиров холина (ХЛ) [13]. Согласно результатам исследований [4, 10, 14], эфирами и амидами ХЛ осуществляется ряд важнейших функций в организме млекопитающих. Исходя из работ [1, 3], несомненный научный интерес представляет изучение воздействия сверхмалых доз (СМД) эфиров ХЛ при СГПТ в исследовании особенностей изменения концентрации ТТГ и Т4 в сыворотке крови у крыс. В представленной работе исследовано действие СМД  $10^{-17}$  М некоторых эфиров ХЛ, относящихся к холиновым эфирам N-замещённых- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаминокислот (ХЭА), на изменение концентрации ТТГ и свободного Т4 в сыворотке крови у гипотиреоидных крыс методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Материал и методика.** В научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА под руководством д.б.н. профессора Топузяна В.О. азлактонным методом осуществлён синтез ХЭА. Были получены следующие эфиры ХЛ: 1) холиновый эфир N-бензоил-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (Х1); холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (Х2); 3) холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-О-метил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (Х3); 4) холиновый эфир N-(4-изобутоксibenзоил)-О-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина (Х4). Исследования проведены на 180 двухмесячных крысах-самцах линии Вистар. СГПТ вызывался путём проведения тиреоидэктомии (ТЭК), подробно описанной в наших предыдущих статьях [1, 3, 5-7]. Животные были разделены на 6 подопытных групп: 1) интактные животные – 30 экз.; 2) животные с СГПТ, не получавшие СМД ХЭА – 30 экз.; 3) животные с СГПТ, получавшие Х1 в СМД  $10^{-17}$  М в течение 14 послеоперационных дней – 30 экз.; 4) животные с СГПТ, получавшие Х2 в СМД  $10^{-17}$  М в течение 14 послеоперационных дней – 30 экз.; 5) животные с СГПТ, получавшие Х3 в СМД  $10^{-17}$  М в течение 14 послеоперационных дней – 30 экз.; 6) животные с СГПТ, получавшие Х4 в СМД  $10^{-17}$  М в течение 14 послеоперационных дней – 30 экз.. После ТЭК и окончания внутримышечного введения СМД  $10^{-17}$  М ХЭА у крыс всех подопытных групп была проведена декапитация и сбор крови. В сыворотке с помощью метода ИФА определялась концентрация ТТГ и свободного Т4 посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в относительных единицах (%). Значения группы контроля приняты за 100 %.

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенных серий исследований показали, что в условиях СГПТ у крыс происходит резкое повышение уровня ТТГ и снижение уровня свободного Т4 в сыворотке крови. У крыс 2 группы были зарегистрированы следующие показатели: концентрация ТТГ составила 614,7 % по сравнению с нормой, принятой за 100 % (1 группа), и отмечалось снижение на 25, 3 % свободного Т4 по сравнению с нормой, принятой за 100 %. У крыс 3 группы до воздействия СМД Х1 отмечалось повышение уровня ТТГ на 556, 3 % и снижение уровня свободного Т4 на 26,0 %. После воздействия Х1 в СМД  $10^{-17}$  М у крыс данной подопытной группы отмечались следующие показатели: концентрация ТТГ составила 98,5 %; свободного Т4 – 92,2 %. У крыс 4 группы до воздействия СМД Х2 отмечалось повышение уровня ТТГ на 506,5 % и снижение уровня свободного Т4 на 32,9 %. После воздействия Х2 в СМД  $10^{-17}$  М у крыс данной подопытной группы отмечались следующие показатели: концентрация ТТГ составила 91,2 %; свободного Т4 – 94,8 %. У крыс 5 группы до воздействия СМД Х3 отмечалось повышение уровня ТТГ на 611,3 % и снижение уровня свободного Т4 на 34,5 %. После воздействия Х3 в СМД  $10^{-17}$  М показатели следующие: концентрация ТТГ составила 97,7 %; свободного Т4 – 92, 4 %. У крыс 6 группы до воздействия СМД Х4 отмечалось по-

повышение уровня ТТГ на 603,6 % и снижение уровня свободного Т4 на 41,2 %. После воздействия Х4 в СМД  $10^{-17}$  М отмечались следующие показатели: концентрация ТТГ составила 94,9 %; свободного Т4 – 90,7 %.

Анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что все исследуемые эфиры ХЛ в СМД  $10^{-17}$  М проявляют протекторное действие при СГПТ, вследствие, вероятно, их химической структуры и сродства к НМ АХ, что также подтверждается нашими предыдущими работами [5-7] по исследованию роли синтетических производных ХЛ при различных патологиях организма млекопитающих. Известно, что клиническая картина СГПТ значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита ТГ, а также от скорости развития СГПТ [8, 11, 12].

Результаты этих серий исследований свидетельствуют о положительном воздействии СМД  $10^{-17}$  М ХЭА при СГПТ, которое, вероятно, обусловлено влиянием данных химических соединений на процессы гидратации повреждённых клеток ЩЖ и ролью воды как универсального посредника во внутриклеточных процессах, что представляется исследованиями ряда авторов [15].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Киприян Т.К., Топузьян В.О., Карапетян И.Р., Арутюнян Э.Ю., Хачатрян Т.С. Влияние йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира-N-(п-метоксибензоил)-D, L-фенилаланина на фоновую и вызванную активность одиночных пирамидных нейронов IV слоя коры больших полушарий головного мозга крыс при латеральной гемисекции спинного мозга. Мед. наука Армении, *XLIX*, 2, с. 31-34, 2009.
2. Матинян Л.А., Бабаханян М.А., Киприян Т.К., Хачатрян Т.С., Марченко З.И. Сравнительное изучение частоты сердечного ритма у гипотиреоидных крыс в норме и при действии йодированного мёда и тироксина. Вестник МАНЭБ, *11*, 8, с. 221-223, 2006.
3. Матинян Л.А., Нагапетян Х.О., Хачатрян Т.С. Протекция сочетанным комплексом тироксина и йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира-N-(п-метоксибензоил)-D, L-фенилаланина вызванной активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе. В сб. Международная научная конференция „Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы“, посвящ. 80-летию со дня рождения академика НАН РА и чл.-корр. РАН В. В. Фанарджяна, Ереван, Изд. „Гитутюн“ НАН РА, с. 175-178, 2009.
4. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. М., Изд. МГУ, с. 9-33, 1983.
5. Хачатрян Т.С. Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесячных крыс при гипотиреозе. Биолог. журн. Армении, *65*, 1, с. 89-92, 2013.
6. Хачатрян Т.С., Авакян А.Э., Топузьян В.О. Особенности действия сверхмалых доз некоторых эфиров и амидов холина на внеклеточную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях экспериментального гипертиреоза. Современные научные исследования и инновации. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/08/16439>, 2012.
7. Хачатрян Т.С., Топузьян В.О. Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови двухмесячных крыс при гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина. ДАН РА, *113*, 3, с. 290-294, 2013.
8. Хачатрян Т.С., Топузьян В.О. Роль холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил- $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидротирозина в изменении концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови двенадцатимесячных крыс при экспериментальном гипотиреозе. ДАН РА, *113*, 1, с. 69-73, 2013.
9. Aksoy D. Y., Cinar N., Harmanci A., Karakaya J., Yildiz B. O., Usman A., Bayraktar M. Serum resectin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy. J. Med. Sci. Monit., *19*, 22, pp. 210-215, 2013.

10. *Andra S.S., Markis K.C.* Thyroid disrupting chemicals in plastic additives and thyroid health. *J. Environ. Sci. Health*, 2, 30, pp. 107-151, 2012.
11. *Bashir H., Bhat M. H., Farooq R., Majid S., Shoib S., Hamid R., Mattoo A. A., Rashid T., Bhat A. A., Wani H. A., Masood A.* Comparison of hematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. *Med J. Islam Repub. Iran*, 4, 26, pp. 172-178, 2012.
12. *Benvenga S., Ordookhani A., Pearce E. N., Tonacchera M., Azizi F., Braverman L.E.* Detection of circulating autoantibodies against thyroid hormones in an infant with permanent congenital hypothyroidism and her twin with transient congenital hypothyroidism: possible contribution of thyroid hormone autoantibodies to neonatal and infant hypothyroidism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 10, 21, pp. 1011-1020, 2008.
13. *Brown M., Davies I.M., Moffat C.F., Redshaw J., Craft J.A.* Characterisation of choline esterases and their tissue and subcellular distribution in mussel (*Mytilus edulis*). *J. Mar. Environ. Res.*, 3, 57, pp. 155-169, 2004.
14. *Charushin V.N., Krasnov V.P., Levit G.L., Korolyova M.A., Kodess M.I., Chupakhin O.N., Kim M.H., Lee H.S., Park Y.J., Kim K.-Ch.* Kinetic resolution of ( $\pm$ )-2, 3dihydro-3-methyl-4H-1,4-benzoxazines with (S)-naproxen. *J. Tetrahedron Asymmetry*, 10, 14, pp. 2691-2702, 1999.
15. *Wiig H., Lund T.* Relationship between interstitial fluid volume and pressure (compliance) in hypothyroid rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 3, 281, pp. 1085-1092, 2001.

Поступила 29.04.2014