

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.441-008.64:577.121.7:577.171.5-02:612.821.3

Глинник Станислава Владимировна

**КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСОВ
ГИПОТИРЕОИДНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ СТРЕССОВОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 03.00.04 – биохимия

Минск, 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск.

Научный руководитель: **Ринейская Ольга Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биорганической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Лелевич Владимир Валерьянович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Грицук Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования»

Защита состоится 16 января 2009 года в 13.00. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83 (тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.18.02
к.м.н., доцент

Герасимович А.И.

ВВЕДЕНИЕ

Щитовидная железа является важнейшим эндокринным органом, который обеспечивает баланс йода в организме человека, а также участвует в процессах регулирования обмена кальция. В последнее время все острее встает проблема гормональной недостаточности щитовидной железы, которая может быть вызвана как функциональными, так и органическими нарушениями. Особое место данный вопрос занимает в Республике Беларусь, что связано с аварией на Чернобыльской атомной электростанции. По данным Министерства Здравоохранения Беларуси отмечается значительный рост больных с патологией щитовидной железы. При этом произошло резкое увеличение больных со злокачественным поражением органа (у взрослых в 7 раз, а у детей в 34 раза по сравнению с доаварийным периодом). Ранняя диагностика и своевременное оперативное лечение позволяют спасти жизнь многим из этих пациентов, однако в послеоперационном периоде все они вынуждены получать гормонозаместительную терапию (М.И. Балаболкин, 2002, И.И. Дедов, 2000, В.В. Фадеев, 2002).

Коррекция первичного гипотиреоза в настоящее время в большинстве случаев сводится к приему синтетических тиреоидных гормонов (монопрепараты тироксина, его комбинация с трийодтиронином), основным из которых является левотироксин. При кажущейся простоте гормональной заместительной терапии существует ряд ее недостатков. Постоянный прием тироксина может привести к развитию у больных гипертиреоза, существует проблема остеопороза как осложнения приема препарата (А.А. Королева, 2004, В.В. Фадеев, 2004, S.L. Greenspan, 1999). Чтобы избежать этого требуется постоянный мониторинг уровней гормонов щитовидной железы, уровня кальция крови. Кроме того, остается группа пациентов, которые невосприимчивы к экзогенно вводимому левотироксину. При этом доза препарата у них может превышать 250 мкг без сколь либо значительного эффекта (В.В. Фадеев, 2002, В.Я. Хрыщанович, 2004). Поэтому, поиск новых путей коррекции гипотиреодного состояния остается актуальным по сегодняшний день. Одним из решений этой проблемы явилась разработка метода пересадки культуры тироцитов, которая однако из-за сложности получения культуры клеток пока не получила широкого распространения, при очень выраженном эффекте от трансплантаций (В.Я. Хрыщанович, 2005). Еще одной немаловажной проблемой современной эндокринологии остается вопрос изменения тиреоидного статуса при стрессовых воздействиях на организм. Ежедневно человек подвергается воздействию множества факторов, значительная часть из которых вызывает стрессовые реакции. Доказано, что любой стресс приводит к значительным изменениям во всех тканях и органах, а

наличие эндокринной патологии усугубляет стрессовую реакцию организма. С учетом распространенности гипотиреоза важен вопрос о состоянии гормонопродуцирующей функции щитовидной железы, механизмах ее адаптации к стрессовому воздействию, возможности коррекции уровней йодсодержащих гормонов в условиях стресса.

Таким образом, изучение влияния стрессового воздействия на организм в условиях дефицита тиреоидных гормонов и разработка новых способов коррекции гипотиреоза являются актуальными проблемами современного здравоохранения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы кафедры биоорганической химии Белорусского государственного медицинского университета по теме «Экспериментальное исследование гормонального, нейромедиаторного и антиоксидантного статуса в организме животных с гипо- и гипертиреозом и разработка подходов к их фармакологической коррекции», № государственной регистрации 2005423, сроки выполнения: 2005 – 2010гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования

Выявить особенности изменений гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статусов организма крыс с экспериментальным гипотиреозом в условиях стресса различного генеза и обосновать возможность их коррекции левотироксином и комплексом аминокислот.

Задачи исследования

1. Установить характер изменений поведенческих реакций, прооксидантно-антиоксидантного состояния, уровней кортизола, инсулина, тироксина, трийодтиронина в крови у экспериментальных животных в условиях гипокинетического, теплового и холодного стрессов.
2. Выяснить особенности изменений уровней кортизола, инсулина, тироксина, трийодтиронина и состояния прооксидантно-антиоксидантных систем печени, мозга, крови крыс с экспериментальным гипотиреозом при различных видах стресса (гипокинетический, тепловой, холодной).
3. Исследовать влияние введения левотироксина и комплекса аминокислот на гормональный и прооксидантно-антиоксидантный статус гипотиреоидных животных в условиях действия стрессового фактора.

4. Оценить возможность снижения дозы левотироксина при одновременном использовании комплекса аминокислот для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс.

Объектом настоящего исследования являлись кровь, печень, мозг, щитовидная железа, надпочечники экспериментальных животных (крыс) с эутиреозом и экспериментальным гипотиреозом при действии стрессовых факторов различного генеза (гипокинезия, тепловой стресс, холодовой стресс) и на фоне введения левотироксина с комплексом аминокислот.

Предметом исследования были поведенческие реакции, гормональный и прооксидантно-антиоксидантный статус организма в условиях эутиреоза и экспериментального гипотиреоза при действии различных стрессовых факторов и на фоне введения левотироксина с комплексом аминокислот.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Реакция организма экспериментальных животных на стрессовое воздействие, оцениваемая по поведенческим реакциям, изменению весового коэффициента надпочечников, ректальной температуры, уровней кортизола, инсулина, трийодтиронина и тироксина, прооксидантно-антиоксидантного состояния организма после стрессового воздействия неоднотипна и зависит от вида стрессового фактора.

2. Снижение уровней тироксина и трийодтиронина у крыс с экспериментальным гипотиреозом модифицирует реакцию организма на стресс, что особенно выражено при холодовом и тепловом стрессовых воздействиях. Изменения со стороны прооксидантно-антиоксидантного статуса гипотиреоидных крыс при стрессе различного генеза характеризуются активацией процессов перекисного окисления липидов (по уровню диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов).

3. Использование для коррекции экспериментального гипотиреоза наряду с левотироксином комплекса аминокислот (селеноцистеин, метионин, серин) позволяет снизить дозу левотироксина, необходимую для нормализации гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статусов.

4. Реакция организма экспериментальных животных на холодовое воздействие при коррекции гипотиреоза левотироксином характеризуется отсутствием достоверных изменений показателей выраженности стрессовой реакции. При введении левотироксина и комплекса аминокислот гипотиреоидным крысам показатели выраженности холодового стресса у последних соответствуют таковым у эутиреоидных животных.

Личный вклад соискателя

Диссертационная работа выполнена соискателем самостоятельно на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусского государственного медицинского университета и кафедры биоорганической

химии БГМУ. Экспериментальные исследования проводились автором в экспериментальной клинике и лаборатории фармакологии, токсикологии и экспериментальных методов исследования Центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусского государственного медицинского университета при участии заведующей экспериментальной клиникой ЦНИЛ БГМУ к.б.н. Л.В. Будько, заведующей лабораторией экспериментальной медицины, фармакологии токсикологии ЦНИЛ БГМУ А.С. Урбан, старшего научного сотрудника лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ к.м.н. В.Н. Чумакова, старшего научного сотрудника лаборатории фармакологии, токсикологии и экспериментальных методов исследования ЦНИЛ БГМУ к.б.н. Т.П. Красенковой. Биохимические и радиоиммунологические методы исследования проводились на базе биохимической лаборатории кафедры биоорганической химии БГМУ при участии ведущего лаборанта Г.В. Барановской, лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ при участии заведующего лабораторией биохимических методов исследования к.м.н. В.А. Горанова, научного сотрудника Л.В. Картун, младшего научного сотрудника Е.В. Ходосовской, лаборанта И.И. Поповой.

Постановка целей и задач исследования, экспериментов, анализ полученных результатов, подготовка печатных работ к публикации проводилась при участии заведующего кафедрой биоорганической химии к.м.н. О.Н. Ринейской и профессора кафедры биоорганической химии к.м.н. И.В. Романовского.

Апробация результатов диссертации

Включенные в диссертацию результаты исследований были представлены на:

1. Международной научной конференции студентов и молодых ученых посвященной 85-летию БГМУ (г. Минск, 2006 г.)
2. Научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск, 2006, 2007 гг.)
3. Республиканской конференции «Актуальные вопросы молекулярной эволюции и биохимии», посвященной 75-летию со дня основания кафедры общей химии БГМУ (г. Минск, 2006 г.)
4. Международном медицинском конгрессе студентов и молодых докторов «Medaspera 2006» (г. Кишинев, Республика Молдова, 2006)
5. Международной научно-практической конференции «Научная индустрия Европейского континента – 2006» (г. Днепропетровск, Украина, 2006 г.)
6. Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины 2007» (г. Минск, 2007 г.)

7. Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2008 года: экологические проблемы XXI века» (г. Минск, 2008 г.).

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 14 работ: 11 статей (6 – в рецензируемых журналах, 5 – в рецензируемых сборниках, материалах конференций и конгрессов), 3 тезисов в материалах конференций и конгрессов (из них 2 – в зарубежных). Общий объем опубликованных материалов 3,1 – авторских листов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 295 источников отечественной и зарубежной литературы. Диссертация содержит 18 таблиц и иллюстрирована 24 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были выполнены на 216 белых нелинейных крысах-самцах массой 180-250 г, содержащихся в условиях стандартного светового и пищевого режима вивария БГМУ. Отбор животных для эксперимента проводился при помощи теста «Открытое поле» [Я. Буреш, 1991]. В исследовании использовались животные со средними показателями двигательной, ориентировочно-исследовательской и эмоциональной активности: горизонтальная подвижность за три минуты теста составляла $40,5 \pm 1,59$; количество стоек за три минуты – $6 \pm 0,98$; латентность – не более 30 секунд; количество актов мочеиспускания и дефекации за 3 минуты – $0,25 \pm 0,16$ и $2,57 \pm 0,3$ соответственно. Было проведено 6 серий экспериментов. В первых трех сериях исследовалось влияние стрессового фактора (гипокинетический, тепловой и холодовой) на гормональный и прооксидантно-антиоксидантный статус животных с экспериментальным гипотиреозом (ЭГ). Выраженность стресс-реакции оценивали по изменению индивидуального поведения животных в тесте «Открытое поле», ректальной температуры после стрессового воздействия, уровня кортизола в сыворотке крови крыс, степени увеличения весового коэффициента надпочечников. В каждой серии животные были разделены на четыре группы (по восемь особей в каждой): 1 группа (контроль) – интактные крысы, получавшие на протяжении эксперимента (14 суток) обычную воду; 2 группа (стресс) – крысы, получавшие на протяжении 2 недель обычную воду и на 14-е сутки подвергнутые стрессу; 3 группа (гипотиреоз) –

крысы с ЭГ; 4 группа (гипотиреоз + стресс) – крысы с ЭГ, подвергнутые на 14-е сутки стрессу. Для создания ЭГ использовался 0,02%-ый водный раствор пропилтиоурацила (ПТУ; Fluka, Швейцария), которым заполнялись поилки для крыс (S. Li, 2003, A. Taurog, 1989). На протяжении всего срока эксперимента (14 суток) животные имели свободный и постоянный доступ к поилкам. Замена раствора ПТУ производилась ежедневно. Согласно расчетным данным, каждое животное получало около 0,78 мг ПТУ на 100 г массы тела в сутки. Развитие гипотиреоза к 14-м суткам приема 0,02%-ного р-ра ПТУ подтверждалось достоверным повышением уровня тиреотропина в сыворотке крови экспериментальных животных на 61%, снижением уровня тироксина (T_4) на 79%, уровня трийодтиронина (T_3) – на 54% и увеличением весового коэффициента щитовидной железы у крыс в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой эутиреоидных крыс. Гипокинетический стресс (ГС) создавался путем помещения экспериментальных животных на три часа в индивидуальные клетки-пеналы длиной 15 см и шириной 6 см при комнатной температуре (18-20°C). На протяжении всего срока стрессового воздействия пеналы находились в условиях свето- и звукоизоляции. Тепловой стресс (ТС) создавался путем помещения крыс в суховоздушный термостат на два часа при t 40-42°C. Вентиляция воздуха осуществлялась через зазор в двери размером 1,0 см и паз для термометра. Холодовой стресс (ХС) создавался путем помещения крыс в воду с температурой 10°C на 10 минут. Условия проведения опыта исключали плавание животных. Ректальную температуру до и после стрессового воздействия измеряли при помощи электротермометра (Microlife Corporation, Швейцария). В следующих трех сериях опытов осуществлялась коррекция ЭГ. Каждая серия опытов длилась 14 суток и была поставлена на сорока животных, разделенных на группы (по восемь крыс в каждой группе). Были использованы следующие препараты: левотироксин натрия (L-тироксин), в составе фармакологического препарата «Эутирокс» (Euthyrox: Nycomed, Германия) в таблетках по 25 мкг; селенометионин, в составе селеносодержащего органического препарата (Alltech, Ирландия; 1 г препарата содержал 1 мг Se-аминокислот: 50% – Se-метионина и 25% – Se-цистеина); аминокислоты метионин и серин (Sigma, Германия). L-тироксин, селенометионин, метионин и серин, а также воду контрольной группе крыс, вводили ежедневно, эндогастрально, утром, в виде водных растворов необходимых концентраций:

1 серия: 1 группа (ЭГ + T_4 1,5 мкг/кг) – крысы с ЭГ, которые ежедневно получали левотироксин в дозе 1,5 мкг/кг; 2 группа (ЭГ + T_4 1,5 мкг/кг + ХС) – крысы с ЭГ, получавшие ежедневно левотироксин в дозе 1,5 мкг/кг и подвергнутые на 14-е сутки холодовому стрессу; 3 группа (контроль введения препарата) – эутиреоидные крысы, получавшие на протяжении эксперимента адекватную водную нагрузку; 4 группа (гипотиреоз) – крысы с ЭГ; 5 группа

(ХС) – крысы, получавшие на протяжении 2-х недель эндогастрально обычную воду и на 14-е сутки подвергнутые холодовому стрессу.

2 серия: 1 группа (ЭГ + Т₄ 1,5 мкг/кг + АМК) – крысы с ЭГ, которые ежедневно получали левотироксин в дозе 1,5 мкг/кг и одновременно комплекс аминокислот (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг); 2 группа (ЭГ + Т₄ 1,5 мкг/кг + АМК + ХС) – крысы с ЭГ, ежедневно получавшие левотироксин в дозе 1,5 мкг/кг с комплексом аминокислот такого же состава, подвергнутые на 14-е сутки холодовому стрессу; 3 группа (контроль введения препарата) – эутиреоидные крысы, получавшие на протяжении эксперимента адекватную водную нагрузку; 4 группа (гипотиреоз) – крысы с ЭГ; 5 группа (ХС) – крысы, получавшие на протяжении 2-х недель ежедневно эндогастрально обычную воду и на 14-е сутки подвергнутые холодовому стрессу.

3 серия: 1 группа (ЭГ + Т₄ 1,0 мкг/кг + АМК) – крысы ЭГ, которые ежедневно получали левотироксин в дозе 1,0 мкг/кг и одновременно комплекс аминокислот (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг); 2 группа (ЭГ + Т₄ 1,0 мкг/кг + АМК + ХС) – крысы с ЭГ, ежедневно получавшие левотироксин в дозе 1,0 мкг/кг с комплексом аминокислот такого же состава, подвергнутые на 14-е сутки холодовому стрессу; 3 группа (контроль введения препарата) – эутиреоидные крысы, получавшие на протяжении эксперимента адекватную водную нагрузку; 4 группа (гипотиреоз) – крысы с ЭГ; 5 группа (ХС) – крысы, получавшие на протяжении 2-х недель эндогастрально обычную воду и на 14-е сутки подвергнутые холодовому стрессу. Животных умерщвляли под тиопенталовым наркозом (60-80 мг/кг) с помощью забора крови из сонной артерии. Кровь от каждой крысы забиралась в две пробирки: с 500 МЕ гепарина для получения плазмы и без антикоагулянта для получения сыворотки. Гепаринизированная кровь использовалась для приготовления водных гемолизатов: 1:30 – для определения активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и содержания ТБК-активных продуктов; 1:5 – для определения активности глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР). Пробирки с оставшейся гепаринизированной кровью центрифугировались при температуре 0 + 4°С 10 минут при 1500 об/мин для получения плазмы крови, в которой определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК). Кровь в пробирках без гепарина для получения сыворотки помещалась в термостат для свертывания на 2 часа (37°С), затем центрифугировалась в течение 10 минут при 1500 об/мин. Полученную сыворотку помещали в пластмассовые пробирки, замораживали при температуре -18°С и использовали для изучения гормонального профиля крови. После забора крови извлекали щитовидную железу, печень, надпочечники, головной мозг. Массу щитовидной железы и надпочечников измеряли взвешиванием на электронных весах

(Госметр, Россия), и вычисляли весовой коэффициент органа (масса органа, г/масса животного, кг). Водные гомогенаты (1:10) печени и мозга готовились при помощи стеклянного гомогенизатора с тефлоновым пестиком при 800 об/мин на протяжении тридцати секунд, затем центрифугировались при 3000 об/мин в течение 10 минут и полученные супернатанты отбирались для исследования. Для определения уровня ДК и малонового диальдегида (МДА) в печени и мозге использовались нецентрифугированные гомогенаты. Все этапы гомогенизации и центрифугирования проводились при температуре 0°C. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени, мозге и крови оценивали по уровню ДК и ТБК-активных продуктов (по наработке МДА). Уровень ДК в плазме крови (ΔD_{233} на 1 мл плазмы) определяли по методу В.Б. Гаврилова (В.Б. Гаврилов, 1983), в печени (мМоль/г ткани) и мозге (мМоль/г ткани) – по методу В.А. Костюка и соавторов (В.А. Костюк, 1984). Для определения содержания МДА в гомогенатах тканей (печень, мозг) (мкМоль/г ткани) и гемолизатах крови (мкМоль/мг Hb) использовался метод Т. Asakawa (Т. Asakawa, 1980). Активность ГР (КФ 1.6.4.2.) в исследуемых тканях и крови определяли по методу P.Z. Wendell (P.Z. Wendell, 1968), модифицированным применительно к серийным исследованиям. Активность фермента выражали в мкМоль НАДФН·Н⁺/мг белка·ч и в мкМоль НАДФН·Н⁺/г Hb·ч. Активность СОД (КФ 1.15.1.1.) исследовали по методу M.N. Nishikimi (M.N. Nishikimi, 1972), модифицированным В.Н. Чумаковым (В.Н. Чумаков, 1977) и выражали в ед./мг белка и в ед./мг Hb. Активность КАТ (КФ 1.11.1.6.) определяли по методу М.А. Королюка и соавторов (М.А. Королюк, 1988) и выражали в мкМоль H₂O₂/мг белка·мин и в мкМоль H₂O₂/мг Hb·мин. Активность ГП в тканях и крови (КФ 1.11.1.9.) исследовалась по методу В.М. Моина (В.М. Моин, 1986). Активность фермента выражали мМоль восст. Г-SH/мг белка·мин; мкМоль восст. Г-SH/г Hb·мин. Определение концентрации белка в тканях проводилось по методу О.Н. Lowry (О.Н. Lowry, 1951). Концентрация белка рассчитывалась по калибровочной кривой, построенной с известными концентрациями сывороточного альбумина (Reanal, Венгрия) и выражалась в мг белка на 1 мл гомогената. Концентрацию гемоглобина (Hb) в гемолизатах крови определяли унифицированным гемиглобинцианидным методом (В.В. Меньшиков, 1987) и выражали в г/л. Содержание в сыворотке крови Т₄ (нмоль/л), Т₃ (нмоль/л), кортизола (нмоль/л) и инсулина (пмоль/л) определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных наборов производства ИБОХ НАН Беларуси. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакетов программ «Microsoft Excel 2000» и «Statistica 6.0». Для каждого измерения была рассчитана погрешность с надежностью 95% с учетом систематической и случайной погрешности. Для

оценки достоверности различий между группами использовали тест Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Все данные представлены как медиана и 50% интерквартильный размах (медиана: 25%-й процентиль – 75%-й процентиль), а также в виде относительных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Стресс сопровождает человека на протяжении всей его жизни и является неспецифической ответной реакцией, направленной на реализацию адаптационных механизмов, приспособляющих организм к меняющимся условиям существования. Согласно последним данным литературы эмоционально-психологический стресс является компонентом любых видов стресса, различающихся своей спецификой. Так, если, при тепловом и холодном стрессе на первый план выходит напряжение механизмов терморегуляции, то гипокинетический стресс, ставший на данный момент весьма распространенным явлением, пожалуй, в наибольшей степени является для животных эмоциональным стрессом, из всех использованных нами моделей стрессового воздействия. При изучении влияния 3-х часового гипокинетического стресса на поведение экспериментальных животных в «открытом поле» нами было отмечено снижение показателей ориентировочно-исследовательской активности на 11,6%, эмоциональности – на 46% ($p < 0,05$) по сравнению с группой «контроль». Также ГС сопровождался увеличением содержания сыворотке крови эутиреоидных крыс уровня кортизола на 61,5%, инсулина – на 49%, T_3 – на 21% ($p < 0,05$), отсутствием достоверных изменений весового коэффициента надпочечников и ректальной температуры по сравнению с контрольной группой животных. Тепловое воздействие, в отличие от гипокинетического, вызывало значительное снижение выраженности поведенческих реакций крыс в тесте «открытое поле»: двигательная активность снижалась на 59,5%, ориентировочно-исследовательская активность – на 41%, эмоциональность – в 3,7 раза по сравнению с группой «контроль». О выраженности стресс-реакции организма экспериментальных животных на тепловое воздействие свидетельствовало также достоверное увеличение ректальной температуры крыс с 36,6 до 39,6°C, весового коэффициента надпочечников на 10% и уровня кортизола в сыворотке крови на 24% по сравнению с контрольной группой крыс. Уровень инсулина, T_3 и T_4 при тепловом стрессе снижался на 20,3%, 11,1% ($p < 0,05$) и 8,7% соответственно. При холодном стрессе ректальная температура эутиреоидных крыс снижалась с 36,7°C до 34,0°C, отмечалось 6-ти кратное возрастание эмоциональности и значительное снижение показателей двигательной (на 22%) и ориентировочно-

исследовательской (на 63,3%) активности ($p < 0,05$). Также ХС у экспериментальных животных характеризовался наиболее выраженным увеличением весового коэффициента надпочечников (на 18%) и 2-кратным возрастанием уровня кортизола в сыворотке крови ($p < 0,05$). Концентрация инсулина при ХС снижалась на 49%, тироксина – на 26%, трийодтиронина возрастала – на 35% относительно группы контрольных животных ($p < 0,05$). Все стрессовые воздействия сопровождались активацией ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Наиболее выраженные изменения интенсивности процессов ПОЛ отмечались в печени крыс при тепловом и холодном стрессовых воздействиях. Так, при ТС наблюдалось двукратное возрастание уровня МДА в печени крыс при снижении активности СОД на 40% и ГП – на 68% ($p < 0,05$) относительно группы «контроль». При ХС уровень МДА в печени увеличился на 46% на фоне снижения активности СОД, ГП и ГР на 40%, 76,5% и 20% ($p < 0,05$) соответственно. Также все виды стрессовых воздействий сопровождались стабильным увеличением активности каталазы во всех исследованных тканях (печень, мозг, кровь). Таким образом, наиболее выраженную стрессовую реакцию у экспериментальных животных вызывали тепловое и холодное стрессовые воздействия, которые характеризовались значительным снижением показателей двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в «открытом поле» и достоверным увеличением весового коэффициента надпочечников. Тепловое и холодное стрессовые воздействия приводили к увеличению соотношения гормонов катаболического (T_3 , T_4 , кортизол) и анаболического (инсулин) характера в сыворотке крови крыс и сопровождались наиболее выраженными изменениями со стороны прооксидантно-антиоксидантного состояния исследованных тканей.

Экспериментальный гипотиреоз у крыс сопровождался снижением интенсивности процессов перекисного окисления липидов (по уровню ДК и МДА) и активности ферментов АОЗ в исследованных тканях. Стрессовая реакция гипотиреоидных животных характеризовалась отсутствием достоверных изменений весового коэффициента надпочечников при всех использованных видах стрессовых воздействий, уровня кортизола при гипокинетическом и тепловом стрессах, уменьшением соотношения кортизол/инсулин при холодном и тепловом стрессах и менее выраженными изменениями поведенческих реакций в «открытом поле» по сравнению с эутиреоидными крысами, что может свидетельствовать о снижении компенсаторных возможностей организма при ЭГ. Также при стрессовых воздействиях на гипотиреоидных животных наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ в исследованных тканях, несмотря на активацию исследованных ферментов АОЗ. Наиболее выражены эти изменения были в печени животных с ЭГ, подвергнутых холодному воздействию, где уровень

ДК возрастал на 23%, МДА – на 114% ($p < 0,05$), несмотря на повышение активности СОД на 54%, КАТ – на 58% и ГР – на 60% ($p < 0,05$). Кроме того, обнаруженное двукратное увеличение концентрации T_3 ($p < 0,05$) при тепловом воздействии на крыс с ЭГ также может свидетельствовать о нарушении формирования адекватной ответной реакции на стресс в условиях дефицита гормонов щитовидной железы, учитывая участие тиреоидных гормонов в термогенезе. Таким образом, гипотиреоидное состояние модифицирует реакцию организма крыс на стрессовое воздействие, что отражают поведенческие реакции теста «открытое поле», изменения уровней исследованных гормонов и прооксидантно-антиоксидантного состояния исследованных тканей. Далее в нашем исследовании мы решили проверить гипотезу, заключающуюся в том, что введение в организм животных с ЭГ наряду с левотироксином комплекса аминокислот (селенометионин, метионин, серин) позволит более полно устранить дисбаланс гормонов щитовидной железы, и будет способствовать повышению резерва антиоксидантных систем организма. Данная гипотеза сформировалась на полученных в последние годы данных о роли селена в функционировании дейодиназ и участии в окислительно-восстановительных процессах (И.В. Гмошинский, 2000). Серин и метионин были внесены в этот комплекс как аминокислоты, способствующие включению селена в состав селеноспецифических протеинов, к которым относятся дейодиназы и глутатионпероксидазы. Применение для коррекции гипотиреоза у крыс левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг не приводило к нормализации гормонального статуса (таблица 1).

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. ЭГ + T_4 1,5 мкг/кг n = 8	1,14: 1,13–1,15 * **	27,75: 27,25–28,50 * **	30,25: 30,0–30,75 * **	63,50: 53,00–70,50 **
2. ЭГ + T_4 1,5 мкг/кг + АМК n = 8	1,63: 1,60–1,71 * **	25,75: 23,75–27,50 * **	10,25: 10,00–10,75 **	79,50: 74,50–83,00 **
3. ЭГ + T_4 1,0 мкг/кг + АМК n = 8	1,74: 1,63–1,91 * **	36,50: 35,00–40,00 **	17,00: 13,50–19,00 **	74,50: 44,75–96,00 **
4. гипотиреоз n = 8	0,60: 0,57–0,65 *	5,21: 4,10–5,32 *	24,00: 19,40–27,00	27,00: 26,10–29,00 *
5. контроль n=8	1,29: 1,17–1,45	32,00: 29,00–37,10	17,00: 10,00–21,00	61,50: 54,00–90,00

Примечание – Данные представлены как медиана и 50% интерквартильный размах — между 25-й и 75-й процентилями; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль»; ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «гипотиреоз»; ЭГ – экспериментальный гипотиреоз; АМК – комплекс аминокислот.

Уровни T_3 и T_4 возрастали (на 90% и в 5,3 раза соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с группой «гипотиреоз», однако их содержание оставалось достоверно ниже уровней этих гормонов в группе контрольных животных. В то же время, уровни гормонов щитовидной железы достигали значений у контрольных животных при использовании комплекса аминокислот и левотироксина 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). Также применение для коррекции гипотиреоза указанных выше комплексов препаратов у экспериментальных животных сопровождалось нормализацией активности ферментов АОЗ в мозге и печени.

Для оценки влияния введения левотироксина и комплекса аминокислот на выраженность стрессовой реакции у крыс с ЭГ нами было использовано холодное воздействие, так как данный чрезвычайный раздражитель вызывал наиболее выраженную ответную реакцию организма, как у эу-, так и у гипотиреоидных животных. Как было показано ранее, холодовой стресс у эутиреоидных животных характеризовался двукратным возрастанием уровня кортизола в сыворотке крови и увеличением весового коэффициента надпочечников на 18% относительно контрольной группы крыс. При введении крысам с ЭГ левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг мы отмечали отсутствие достоверных изменений концентрации кортизола (рисунок 1) и весового коэффициента надпочечников при холодовом воздействии (рисунок 2).

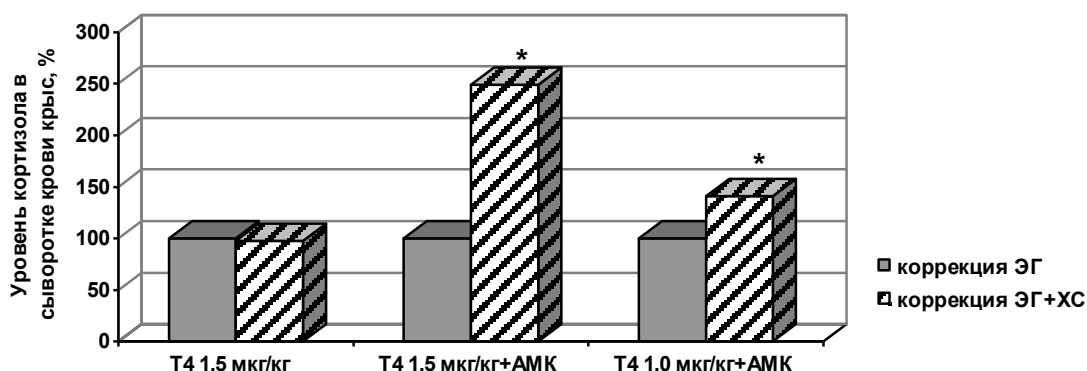


Рисунок 1 – Изменение уровня кортизола в сыворотке крови крыс с экспериментальным гипотиреозом при холодовом стрессе в зависимости от схемы коррекции

Примечание – Данные об изменении уровня кортизола в сыворотке крови экспериментальных животных представлены в процентах относительно этого показателя в группе крыс с коррекцией экспериментального гипотиреоза, принятых за 100%; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «коррекция ЭГ»; $n=8$ в каждой группе животных; ЭГ – экспериментальный гипотиреоз; АМК – комплекс аминокислот; ХС – холодовой стресс.

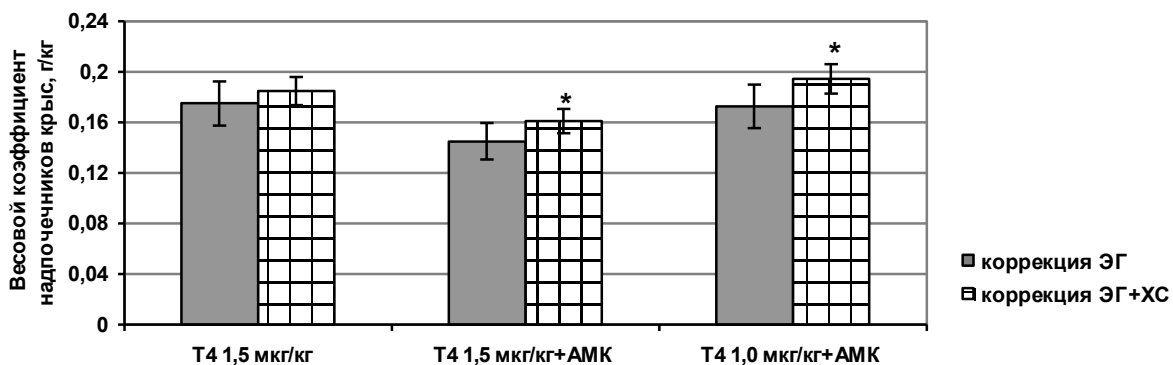


Рисунок 2 – Изменение весового коэффициента надпочечников крыс с экспериментальным гипотиреозом при холодовой стрессе в зависимости от схемы коррекции

Примечание – Данные об изменении весового коэффициента надпочечников экспериментальных животных представлены как медиана и 50% интерквартильный размах — между 25-й и 75-й перцентилями; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «коррекция ЭГ»; $n=8$ в каждой группе животных; ЭГ – экспериментальный гипотиреоз; АМК – комплекс аминокислот; ХС – холодовой стресс.

При использовании для коррекции экспериментального гипотиреоза комплекса аминокислот и левотироксина как в дозе 1,5 мкг/кг, так и 1,0 мкг/кг наблюдалось достоверное увеличение уровня кортизола (рисунок 1) и весового коэффициента надпочечников (рисунок 2).

Как было показано ранее, холодовой воздействие вызывало повышение интенсивности процессов ПОЛ в печени гипотиреоидных крыс. У животных с экспериментальным гипотиреозом, получавших левотироксин в дозе 1,5 мкг/кг, холодовой стресс также сопровождался интенсификацией процессов ПОЛ в печени – уровень ДК составлял 120% ($p < 0,05$) от уровня данного показателя в группе крыс «ЭГ+Т₄ 1,5 мкг/кг», при этом активность исследованных антиоксидантных ферментов имела тенденцию к снижению. Использование левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг с комплексом аминокислот не предотвращало накопление МДА в клетках печени при ХС (группа «ЭГ+Т₄ 1,5 мкг/кг+АМК+ХС»), несмотря на повышение активности СОД на 25%, КАТ – на 72%, ГП – на 36% и ГР – на 51% относительно группы «ЭГ+Т₄ 1,5 мкг/кг+АМК». Однако, при двухнедельном введении левотироксина в дозе 1,0

мкг/кг и комплекса аминокислот в печени гипотиреоидных животных отмечалось снижение интенсивности процессов ПОЛ в ответ на холодовое воздействие: уровень ДК снижался на 9% по сравнению с группой «ЭГ+Т₄ 1,0 мкг/кг+АМК» ($p<0,05$) при достоверном повышении активности КАТ на 31%, ГР – на 16% и ГП – на 71%. Холодовой стресс у крыс, коррекцию экспериментального гипотиреоза которым проводили с использованием левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг и комплекса аминокислот (группа «ЭГ+Т₄ 1,5 мкг/кг+АМК+ХС»), характеризовался повышением уровня ДК в головном мозге на 27,6% ($p<0,05$) по сравнению с группой «ЭГ+Т₄ 1,5 мкг/кг+АМК». При этом отмечалось понижение активности СОД в мозге на 10% и повышение активности ГР на 24% ($p<0,05$). При использовании левотироксина в дозе 1,0 мкг/кг и комплекса аминокислот (группа «ЭГ+Т₄ 1,0 мкг/кг+АМК+ХС») в мозге экспериментальных животных отмечалось достоверное увеличение активности СОД, КАТ и ГР по сравнению с группой «ЭГ+Т₄ 1,0 мкг/кг+АМК» (на 10,7%, 38% и 8% соответственно) в ответ на холодовое воздействие, что, вероятно, и обусловило уменьшение накопления ДК в клетках мозга (уровень ДК снижался на 18% ($p<0,05$) относительно группы «ЭГ+Т₄ 1,0 мкг/кг+АМК» в этой группе крыс при холодовом стрессе. Таким образом, холодовой стресс у животных, коррекцию экспериментального гипотиреоза которым проводили с использованием левотироксина и комплекса аминокислот (селенометионин, метионин, серин), характеризовался повышением весового коэффициента надпочечников, уровней кортизола, Т₃ и Т₄ в сыворотке крови крыс, снижением интенсивности процессов ПОЛ в печени и мозге экспериментальных животных на фоне повышения активности КАТ, ГР и ГП в исследованных тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертационной работы

1. Тепловой и холодовой стрессы у эутиреоидных животных характеризуются значительными изменениями со стороны поведенческих реакций в тесте «открытое поле»: снижением двигательной и ориентировочно-исследовательской активности. Тепловое и холодовое стрессовые воздействия сопровождаются увеличением весового коэффициента надпочечников и приводят к увеличению соотношения гормонов катаболического (кортизол, тироксин, трийодтиронин) и анаболического (инсулин) характера в сыворотке крови крыс. При гипокинетическом стрессе указанное соотношение уменьшается. Наиболее значимыми изменениями со стороны прооксидантно-антиоксидантного состояния организма крыс в ответ на тепловой и холодовой стресс являются изменения активности глутатионпероксидазы и

супероксиддисмутазы в печени и каталазы во всех исследованных тканях [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14].

2. Экспериментальный гипотиреоз у крыс сопровождается снижением интенсивности процессов перекисного окисления липидов (по уровню диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов) и активности ферментов антиоксидантной защиты в печени, мозге и крови крыс. Гипотиреоидное состояние модифицирует ответную реакцию организма крыс при гипокинетическом, тепловом и холодовом стрессах, что отражают поведенческие реакции теста «открытое поле» и изменения уровней исследованных гормонов. Гипокинетический и тепловой стрессы не сопровождаются повышением концентрации кортизола в сыворотке крови крыс с экспериментальным гипотиреозом, что характерно для холодового стресса. Уровень трийодтиронина в сыворотке крови гипотиреоидных крыс увеличивается при тепловом и холодовом стрессах, по сравнению с аналогичным показателем в группе крыс с экспериментальным гипотиреозом, в то время как при гипокинезии его концентрация снижается [1, 2, 4, 5, 7, 9, 12].

3. Гипокинетический, тепловой и холодовой стрессы на фоне гипотиреоза у экспериментальных животных вызывают интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (по уровню диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов) в исследованных тканях по сравнению с уровнем аналогичных показателей в группе гипотиреоидных крыс, не подвергавшихся стрессу, несмотря на повышение активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14].

4. Применение для коррекции гипотиреоза у крыс левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг не приводит к нормализации уровней тироксина и трийодтиронина. При совместном 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 уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови соответствуют значениям у контрольных животных. Использование указанных выше комплексов препаратов у экспериментальных животных сопровождается нормализацией активности ферментов антиоксидантной защиты мозга и печени.

Реакция организма крыс на холодовое воздействие при коррекции гипотиреоза левотироксином характеризуется отсутствием достоверных изменений показателей выраженности стресса по сравнению с реакцией эутиреоидных животных, подвергавшихся аналогичному воздействию. При использовании для коррекции гипотиреоидного состояния левотироксина как в дозе 1,5 мкг/кг, так и в дозе 1,0 мкг/кг в комплексе с аминокислотами (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг) показатели выраженности холодового стресса соответствуют таковым у

эутиреоидных животных. Применение для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс левотироксина в комплексе с аминокислотами (селенометионин, метионин, серин) в указанных дозах позволяет снизить дозу левотироксина необходимую для нормализации гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статуса на 33,3% [3, 13].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Результаты исследования дают информацию о возможности снижения дозы левотироксина, применяемой для нормализации гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статуса при совместном использовании комплекса аминокислот (селенометионин, метионин, серин) и левотироксина для заместительной гормонотерапии при экспериментальном первичном гипотиреозе. Так, применение для коррекции гипотиреоза у крыс левотироксина в дозе 1,5 мкг/кг не приводит к нормализации уровней йодосодержащих тиреоидных гормонов. А при введении гипотиреоидным крысам 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 уровни гормонов щитовидной железы соответствуют значениям у контрольных животных. Кроме того, введение указанных выше препаратов гипотиреоидным животным сопровождается нормализацией активности ферментов антиоксидантной защиты мозга и печени. Гипотиреоидное состояние видоизменяет ответную реакцию организма крыс на стрессовые воздействия. Однако, при введении животным с экспериментальным гипотиреозом левотироксина как в дозе 1,5 мкг/кг, так и в дозе 1,0 мкг/кг в комплексе с аминокислотами (селенометионин – 30 мкг/кг, метионин – 25 мкг/кг, серин – 16 мкг/кг) показатели выраженности холодового стресса у крыс соответствуют таковым у эутиреоидных животных. Таким образом, было показано, что применение для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс левотироксина в комплексе с аминокислотами (селенометионин, метионин, серин) позволяет снизить дозу левотироксина необходимую для нормализации гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статуса на 33,3%, что подтверждает важное значение селеносодержащих аминокислот не только для устранения дисбаланса тиреоидных гормонов, но и для повышения резерва антиоксидантных систем организма при действии неблагоприятных климатических и антропогенных факторов окружающей среды.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что работа позволяет не только расширить представления об особенностях реакции эу- и гипотиреоидного организма на гипокинетическое, тепловое и холодовое стрессовые воздействия, но и открывает перспективу для дальнейшего совершенствования подходов к разработке методов адекватной заместительной

гормональной терапии первичного гипотиреоза, что, несомненно, имеет большое значение в практической врачебной деятельности.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Глинник, С.В. Гормональный статус и содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс с экспериментальным гипотиреозом при тепловом воздействии / Глинник С.В., Ринейская О.Н., Романовский И.В., Красненкова Т.П. // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т 6, № 2. – С. 13–18.

2. Глинник, С.В. Гормональный статус и состояние системы перекисного окисления липидов в ткани мозга крыс при холодовом стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / С.В. Глинник, И.В. Романовский, О.Н. Ринейская, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2007. – № 2. – С. 55–59.

3. Глинник, С.В. Коррекция экспериментального гипотиреоза при помощи левотироксина и комплекса аминокислот / С.В. Глинник, И.В. Романовский, О.Н. Ринейская // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 93–96.

4. Глинник, С.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты печени и мозга крыс при холодовом стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / С.В. Глинник, О.Н. Ринейская, И.В. Романовский // Медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 49–51.

5. Глинник, С.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты тканей при гипокинетическом стрессе у крыс с экспериментальным гипотиреозом / С.В. Глинник // Медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 40–41.

6. Романовский, И.В. Перекисное окисление липидов, содержание свободных аминокислот в мозге крыс при гипокинетическом стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / И.В. Романовский, О.Н. Ринейская, С.В. Глинник, Т.П. Красненкова // Медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 82–84.

Статьи в сборниках научных трудов

7. Глинник, С.В. Влияние гипокинетического стресса на гормональный статус и активность процессов перекисного окисления липидов печени при экспериментальном гипотиреозе у крыс / С.В. Глинник, И.В. Романовский, О.Н. Ринейская // Актуальные вопросы молекулярной эволюции и биохимии: материалы Республ. конф., посвящ. 75-летию со дня основания кафедры общей химии БГМУ, Минск, 26 мая 2006 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. Е.В. Барковского. – Минск, 2006. – С. 59–62.

8. Глинник, С.В. Влияние холодого стресса на активность процессов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты печени крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Глинник // Труды молодых ученых: сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т; сост. и науч. ред. С.Л. Кабак. – Минск, 2007. – С. 27–29.

9. Коротыш А.Н. Гормональный статус и активность процессов перекисного окисления липидов в мозге крыс с экспериментальным гипотиреозом при тепловом стрессе / А.Н. Коротыш, С.В. Глинник // Актуальные проблемы современной медицины 2007: материалы междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 18–20 апреля 2007 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2007. – Ч. 1. – С. 261–263.

10. Коротыш, А.Н. Состояние процессов перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты печени экспериментальных животных при воздействии гипокинетического стресса / А.Н. Коротыш, С.В. Глинник // Актуальные вопросы современной медицины 2006: материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию БГМУ, Минск, 1 ноября 2006 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. С.Л. Кабака, А.С. Леонтьюка. – Минск, 2006. – Ч. 1. – С. 234–236.

11. Романовский, И.В. Влияние гипокинетического стресса на активность процессов перекисного окисления липидов, содержание свободных аминокислот в мозге при экспериментальном гипотиреозе у крыс / И.В. Романовский, О.Н. Ринейская, С.В. Глинник, Т.П. Красненкова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. Вып. 8 / ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»; редкол.: С.М Соколов [и др.]. – Минск: Друк-С, 2006. – С. 659–664.

Тезисы докладов

12. Глинник, С.В. Влияние теплового стресса на гормональный статус и активность процессов перекисного окисления липидов мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Глинник, И.В. Романовский, О.Н. Ринейская // Научная индустрия Европейского континента – 2006: материалы I

Международ. науч.-практич. конф., Днепропетровск, 1–15 дек. 2006 г. / редкол.: С.В. Екимов [и др.]. – Днепропетровск (Украина): Наука и образование, 2006. – Т.4. – С. 73–75.

13. Глинник, С.В. Применение L-тироксина и комплекса аминокислот для коррекции гипотиреоидного состояния у экспериментальных животных / С.В. Глинник, О.Н. Ринейская // Сахаровские чтения 2008 года: экологические проблемы XXI века: материалы 8-й междунар. науч. конф., Минск, 22–23 мая 2008 г. / МГЭУ им. А.Д. Сахарова; под ред. С.П. Кундаса. – Минск, 2008. – С. 125.

14. Hlinnik, S. Lipid Peroxidation Activity, Free Amino Acids Concentrations of Brain in Rats with Experimental Hypothyroidism at Hypokinetic Stress / S. Hlinnik // Medaspera 2006: материалы I медицинского конгресса студентов и молодых докторов, Кишинев, 18–20 мая 2006 г. / Гос. ун-т медицины и фармации; редкол.: К. Андриута [и др.]. – Кишинев (Молдова), 2006. – С. 43.

РЭЗІЮМЭ
Гліннік Станіслава Ўладзіміраўна
Карэкцыя супрацьаксідантнага і гарманальнага статутаў гіпатыроідных
жывёлін ва ўмовах стрэсавага ўздзеяння

Ключавыя словы: эксперыментальны гіпатэрыёз, стрэс, гарманальны статут, прааксідантна-супрацьаксідантны статут, леватыраксін, комплекс амінакіслот.

Аб'ект даследавання: нелінейныя белыя пацукі-самцы з эўтырэозам і эксперыментальным гіпатырыёзам пры дзеянні стрэсавых фактараў рознага генезу (гіпакінезія, цеплавы стрэс, халадовы стрэс) і на фоне ўводзін леватыраксіну з комплексам амінакіслот).

Мэта даследавання: выявіць асаблівасці змен гарманальнага і прааксідантна-супрацьаксідантнага статуту арганізма пацукоў з эксперыментальным гіпатырыёзам ва ўмовах стрэсу рознага генезу і магчымасць іх карэкцыі леватыраксінам і комплексам амінакіслот.

Метады даследавання: эксперыментальны, біяхімічны, спектрафотаметрычны, радыеімуны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Атрыманы новыя дадзеныя, якія сведчаць аб неадэкватнай рэакцыі жывёлін з эксперыментальным гіпатырыёзам на цеплавае і халадовае стрэсавыя ўздзеянні, якія выяўляецца ў памяншэнні суадносін гармонаў катабалічнага (тыраксін, трыэдтыранін, картызол) і анабалічнага (інсулін) дзеянні. Высветленыя асаблівасці змен супрацьаксідантнага статуту гіпатыроідных пацукоў ва ўмовах гіпакінезіі, цеплавога і халадовага стрэсаў. Пры ўсіх выгляджах стрэсавых уздзеянняў у пацукоў з эксперыментальным гіпатырыёзам выяўлена павышэнне актыўнасці супераксідысмутазы і каталазы ў печані і мозгу. Распрацаваны новы спосаб карэкцыі эксперыментальнага гіпатырыёзу з выкарыстаннем леватыраксіну і комплексу амінакіслот (селенметыанін, метыанін, серын).

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Праца адкрывае перспектыву для ўдасканалення падыходаў да распрацоўкі метадаў адэкватнай замяшчальнай гарманальнай тэрапіі першаснага гіпатэрыёзу, бо ўжыванне для карэкцыі эксперыментальнага гіпатэрыёзу ў пацукоў леватыраксіну ў комплексе з амінакіслотамі (селенметыанін, метыанін, серын) дазваляе знізіць дозу

левотыраксіну необхідною для нормалізації гарманальнага і прааксідантна-супрацьаксідантны статусу на 34%.

Вобласць ужывання: біяхімія, эндакрыналогія, гігіена харчавання.

РЕЗЮМЕ

Глинник Станіслава Владимировна

Коррекция антиоксидантного и гормонального статусов гипотиреоидных животных в условиях стрессового воздействия

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, стресс, гормональный статус, прооксидантно-антиоксидантный статус, левотироксин, комплекс аминокислот.

Объект исследования: нелинейные белые крысы-самцы с эутиреозом и экспериментальным гипотиреозом при действии стрессовых факторов различного генеза (гипокинезия, тепловой стресс, холодовой стресс) и на фоне введения левотироксина с комплексом аминокислот.

Цель исследования: выявить особенности изменений гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статуса организма крыс с экспериментальным гипотиреозом в условиях стресса различного генеза и возможность их коррекции левотироксином и комплексом аминокислот.

Методы исследования: экспериментальный, биохимический, спектрофотометрический, радиоиммунный, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Получены новые данные, свидетельствующие о неадекватной реакции животных с экспериментальным гипотиреозом на тепловое и холодовое стрессовые воздействия, которая выражается в уменьшении соотношения гормонов катаболического (тироксин, трийодтиронин, кортизол) и анаболического (инсулин) действия. Выявлены особенности изменений антиоксидантного статуса гипотиреоидных крыс в условиях гипокинезии, теплового и холодового стрессов. При всех видах стрессовых воздействий у крыс с экспериментальным гипотиреозом обнаружено повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы в печени и мозге. Разработан новый способ коррекции экспериментального гипотиреоза с использованием левотироксина и комплекса аминокислот (селенометионин, метионин, серин).

Рекомендации по использованию. Работа открывает перспективу для совершенствования подходов к разработке методов адекватной заместительной гормональной терапии первичного гипотиреоза, так как применение для коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс левотироксина в комплексе

с аминокислотами (селенометионин, метионин, серин) позволяет снизить дозу левотироксина необходимую для нормализации гормонального и прооксидантно-антиоксидантного статуса на 34%.

Область применения: биохимия, эндокринология, гигиена питания.

SUMMARY

Hlinnik Stanislava Vladimirovna

Correction of antioxidant and hormonal status of animals with hypothyroidism under stress influence conditions

Keywords: experimental hypothyroidism, stress, hormonal status, oxidant-antioxidant status, L-thyroxine, a complex of amino acids.

Object of research: nonlinear white rats-males with euthyrosys and experimental hypothyroidism at action of various stress factors (hypokinetic, thermal stress, cold stress) and at introduction L-thyroxine with a complex of amino acids.

The purpose of work: to reveal features of hormonal status changes and oxidant-antioxidant status of rat organisms with experimental hypothyroidism under conditions of various stress factors and possibility of their correction with L-thyroxine and an amino acid complex.

Research methods: experimental, biochemical, spectrophotometric, radioimmunoassay, statistical.

The received results and their novelty. The new data are obtained to testify to inadequate reaction of animals with experimental hypothyroidism on thermal and cold stress influences. This is expressed with decrease of a ratio of catabolic action (thyroxin, triiodthyronine, cortisol) and anabolic action (insulin) hormones. Features of antioxidant status changes of rats with hypothyroidism under hypokinetic's, thermal and cold stress conditions are found out. Superoxide dismutase and catalase activity in a liver and a brain is revealed increase at all kinds of stress influences of rats with experimental hypothyroidism. The new way of experimental hypothyroidism correction with L-thyroxine and an amino acids complex use (selenomethionine, methionine, serine) is developed.

Recommendations on use. Work opens perspective for perfection of approaches to work out of adequate replaceable hormonal therapy of primary hypothyroidism methods, because L-thyroxine with an amino acid complex (selenomethionine, methionine, serine) application for the experimental hypothyroidism correction at rats allows to decrease a L-thyroxine dose necessary for normalisation of hormonal and prooxidant-antioxidant status on 34%.

Scope: biochemistry, endocrinology, nutrition hygiene.

