

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА И ГИПОТИРЕОЗА НА ЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Мирошников С. В.^{1,3}, Нотова С. В.², Тимашева А. Б.^{2,3}, Кван О. В.²

¹ГОУ ВПО Оренбургская медицинская академия, Оренбург, Россия (460000, ул. Советская, 5)

²ГОУ ВПО Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия (460018, пр. Победы, 13)

³ГАУЗ Оренбургская областная клиническая больница № 2, Оренбург, Россия (460025, ул. Невельская, 24)

В работе представлены результаты исследования элементного статуса лабораторных крыс в условиях экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза. Выявлено, что состояние тиреоидного статуса влияет на минеральный обмен, при этом наибольшие изменения в содержании химических элементов зафиксированы в теле крыс с экспериментальным тиреотоксикозом. В обеих опытных группах обнаружено достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание В, Со, V и Al. Кроме этого у животных с экспериментальным тиреотоксикозом, по сравнению с контрольной группой, выявлены достоверно более высокие значения Cr, Cu, Fe, As, Mn, Ni, Zn и Cd. При сравнении опытных групп выявлено, что в теле животных с гипотиреозом обнаружено достоверно более низкое содержание Mg, P, Cr, Fe, I, Mn, Se, Si, Zn и более высокое – Sr. Из токсичных элементов в теле крыс с экспериментальным гипотиреозом обнаружено достоверно более высокое содержание Al и Sr.

Ключевые слова: лабораторные животные, химические элементы, экспериментальный тиреотоксикоз, экспериментальный гипотиреоз.

EFFECT OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM ON ELEMENTAL STATUS OF LABORATORY ANIMALS

Miroshnikov S. V.^{1,3}, Notova S. V.², Timasheva A. B.^{2,3}, Kvan O. V.²

¹ Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia (460000, Sovetskaya str. 5)

² Orenburg State University, Orenburg, Russia (460018, etc. Victory 13)

³ Orenburg regional clinical hospital № 2, Orenburg, Russia (460025, Nevelskaya str. 24)

The paper presents the results of a study of the element status of laboratory rats with experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. It was revealed that the state of the thyroid status affects mineral metabolism, with the greatest changes in the content of chemical elements are fixed in the body of rats with experimental hyperthyroidism. In both test groups revealed a significant ($p < 0.05$) higher amounts, Co, V and Al. In this experimental animals with hyperthyroidism, compared with the control group revealed significantly higher values Cr, Cu, Fe, As, Mn, Ni, Zn and Cd. When comparing the experimental groups revealed that the body of animals found with hypothyroidism significantly lower content of Mg, P, Cr, Fe, I, Mn, Se, Si, Zn and higher - Sr. From the toxic elements in the body of rats with experimental hypothyroidism found significantly higher content of Al and Sr.

Key words: lab animals, the chemical elements, experimental hyperthyroidism, experimental hypothyroidism.

Введение

Тиреотоксикоз и гипотиреоз – клинические синдромы, характеризующиеся соответственно стойким избытком и дефицитом тиреоидных гормонов в организме.

Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов достаточно четко верифицированы и обусловлены не только их прямым влиянием на экспрессию генов, контролирующих синтез структурных и функциональных белков в клетках различных систем организма, но и опосредованным механизмом – через взаимодействие с катехоламинами [18,20]. Основные проявления тиреоидных гормонов включают: 1) обеспечение нормальных процессов роста, развития и дифференцировки тканей и органов; 2) повышение эффективности митохондрий и сократимости миокарда; 3) активацию

симпатических эффектов; 4) повышение возбудимости центральной нервной системы и активацию психических процессов; 5) увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза; 6) участие в повышении теплообразования и температуры тела; 7) поддержание нормальной половой и репродуктивной функции [18]. Несомненно, изменение тиреоидного статуса оказывает непосредственное влияние на функционирование практически всех систем организма, а, следовательно, могут быть задействованы механизмы неспецифической адаптации. В исследованиях ряда авторов и ранее проведенных нами исследований выявлено, что разнонормальный уровень тиреотропного гормона влияет на адаптационные возможности организма и его элементный статус [2,3,4,5], а экспериментальные тиреотоксикоз и гипотиреоз приводят к развитию стресса в организме лабораторных животных [8,9,10,11,12,13].

Особенности элементного статуса организма и его влияние на тиреоидный статус изучались с середины прошлого века. Показано влияние Cu, Fe, Mg, Mn, P, Zn, Cd, Co, Mo и их корреляционных связей на функцию щитовидной железы (ЩЖ) [17]. Значительно меньше данных по выявлению обратной зависимости влияния тиреоидного статуса на минеральный обмен. Поэтому целью нашего исследования было изучение особенностей элементного статуса лабораторных крыс в условиях экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Материал и методы

Объектом исследования были лабораторные крысы – самцы линии «Вистар» (n=45), с массой тела от 100 до 250 грамм. Все животные содержались в стандартных условиях вивария Института Биоэлементологии ОГУ, на полноценном сбалансированном комбинированном рационе в соответствии с рекомендациями Института питания РАМН, в помещении с температурой + 20 + 24° С.

Лабораторные животные были ранжированы на три группы в зависимости от функции щитовидной железы. У животных I опытной группы (n=15) моделировалось состояние экспериментального тиреотоксикоза путем внутрибрюшинного введения L-тироксина из расчета 200 мкг на килограмм массы тела ежедневно на протяжении 10–35 дней [19]. У животных II опытной группы (n=15) моделировалось состояние экспериментального гипотиреоза путем внутрибрюшинного введения мерказолила из расчета 1 мг на 100 г массы тела, ежедневно в течение 15 дней [6]. Третья группа (n=15) являлась контрольной и не подвергалась воздействиям.

Манифестный тиреотоксикоз и гипотиреоз подтверждались путем 3-х кратного исследования уровней ТТГ, свободного Т₄ сыворотки крови с использованием коммерческих наборов фирмы «Амеркарт» (Великобритания), методом усиленной люминесцентной системы

«AMERLITE». Для проведения общего анализа крови использовался анализатор гематологический MEDONIC CA-620 А/О Юнимед Москва 2002 г. MEDONIC CA-620.

Для изучения элементного статуса организма в качестве биосубстратов использовали образцы тела лабораторных крыс. Определение элементного состава биосубстратов проводилось методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-МС и ИСП-АЭС) на приборах Optima 200DV и ELAN 9000 (Perkin Elmer, США) в Центре Биотической Медицины (г. Москва) по методике, утвержденной МЗ РФ [7].

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик при помощи приложения «Excel» из программного пакета «Office XP» и «Statistica 6.0», включая определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней (m), оценку достоверности различий по Манну – Уитни.

Результаты и обсуждение

При изучении уровня функционирования ЩЖ было выявлено, что в I опытной группе на всем протяжении эксперимента сохранялся стабильный уровень тиреотропного гормона – 0,09 мкМЕ/л, что свидетельствовало о манифестном тиреотоксикозе. Уровень свободного T₄ находился в пределах от 33,5 до 38,9 пмоль/л. Помимо этого критериями развития состояния повышенного тиреоидного статуса служили изменения массы тела и ректальной температуры. К окончанию эксперимента ректальная температура животных I опытной группы составила в среднем $40,0 \pm 0,04^\circ\text{C}$, превысив аналогичный показатель контрольной группы на $1,6 \pm 0,05^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$); масса тела уменьшилась на $21,2 \pm 2,06$ гр., что составило 9 % от исходной средней массы тела опытных крыс ($p < 0,05$). Наряду с отмеченным, у животных I опытной группы наблюдалась повышенная возбудимость, взъерошенность шерсти, гипотрофия мышц тазового пояса и выраженный экзофтальм.

Вторая опытная группа отличалась наличием характерных симптомов гипотиреоза – малая подвижность, сонливость, отсутствие аппетита, выпадение шерсти с боковых поверхностей туловища. На фоне введения мерказолила через 14 дней у крыс при стандартном рационе отмечалось увеличение общей массы тела на 12 % ($p < 0,05$); у интактных крыс контрольной группы за этот же срок прибавка веса составила 5 % ($p < 0,05$). Уровень тиреотропного гормона в этой группе имел наибольшие значения (0,14 мкМЕ/л), а свободного T₄ – наименьшие (4,9 пмоль/л). В контрольной группе уровень гормонов соответствовал физиологической норме (ТТГ = 0,12 мкМЕ/л; T₄ = 11,2 пмоль/л).

На рисунке 1 представлены относительные значения содержания макроэлементов в теле лабораторных крыс.

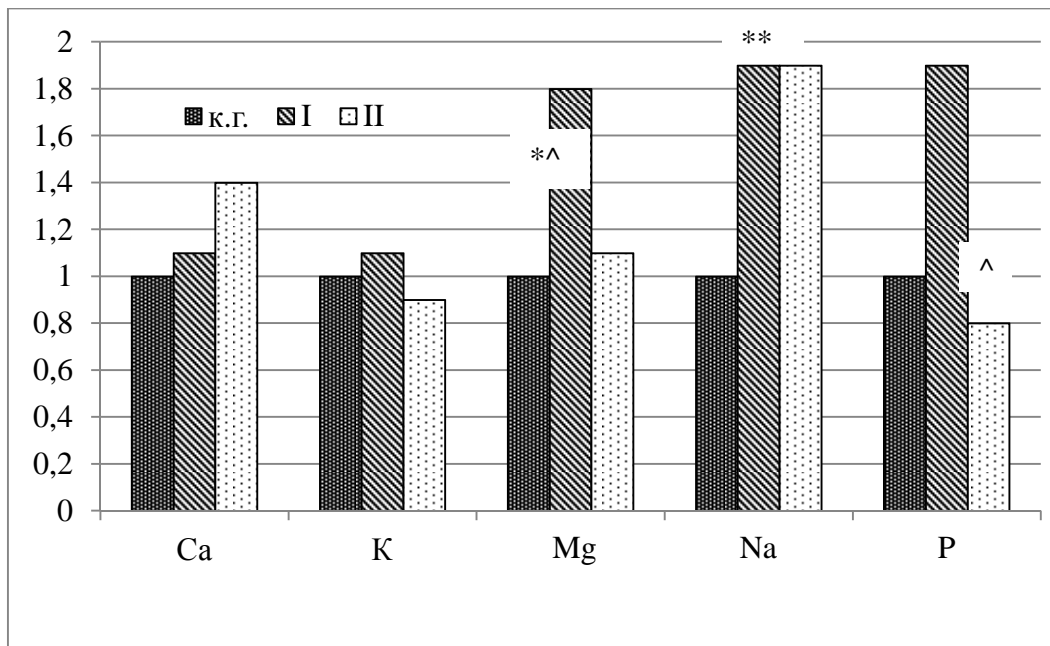


Рисунок 1. Относительные значения содержания макроэлементов в теле лабораторных крыс

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой;

^ – достоверные различия ($p < 0,05$) между опытными группами.

При сравнении содержания макроэлементов в теле лабораторных животных выявлено, что наибольшее влияние изменение тиреоидного статуса оказало на содержание Na, уровень которого был выше практически в 2 раза как при тиреотоксикозе ($p < 0,05$), так и при гипотиреозе. В опытных группах наблюдалось также некоторое увеличение содержания в теле Mg, но достоверная разница как с контрольной, так и со II группами получена только в группе с экспериментальным тиреотоксикозом. Динамика содержания P оказалась диаметрально противоположной: в I группе в 1,9 раза больше, а во II группе в 1,3 раза меньше, по сравнению с контрольной группой.

При сравнении накопления эссенциальных элементов в теле экспериментальных животных выявлено, что различный тиреоидный статус влияет на пул эссенциальных микроэлементов (рис. 2).

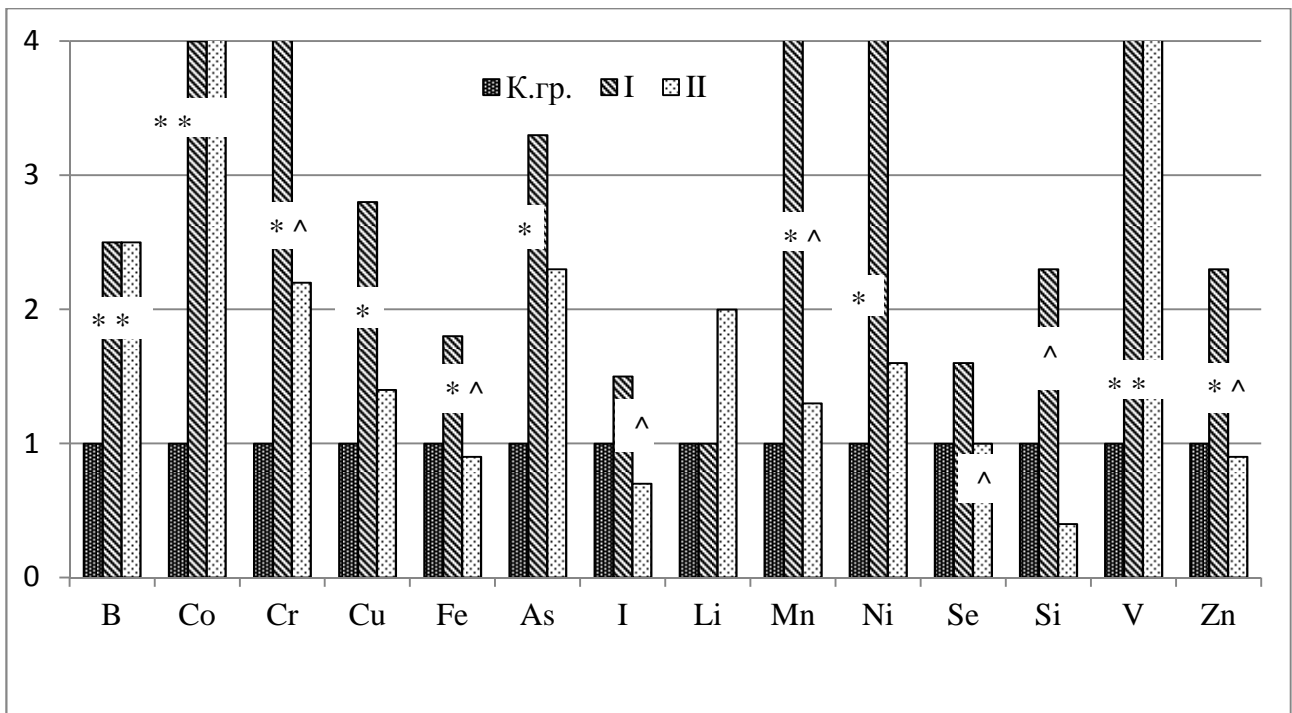


Рисунок 2. Относительные значения содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов в теле лабораторных крыс

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой;

^ – достоверные различия ($p < 0,05$) между опытными группами.

В опытных группах наблюдалось увеличение содержания Co, Cr, Cu, Fe, As, Mn, Ni, Zn, Li, B и V по сравнению с контрольной группой. Состояние тиреотоксикоза сопровождалось достоверным увеличением содержания B (в 2,5 раза), Co (в 4 раза), Cr (в 4 раза), Cu (в 2,8 раза), Fe (в 2 раза), As (в 3,3 раза), V (в 20 раз), Zn (в 2,3 раза), Mn (в 5,7 раза), Ni (в 7,6 раза) и тенденцией к увеличению содержания I, Se и Si.

Гипотиреоз приводил к достоверному увеличению содержания B (в 2,5 раза), Co (в 9 раз) и V (в 10 раз); тенденции к увеличению содержания Cr, Cu, As, Li, Mn и Ni и снижению содержания Fe, I, Si и Zn по сравнению с контрольной группой. Сравнение опытных групп выявило, что при тиреотоксикозе достоверно выше содержание Cr, Fe, I, Mn, Se, Si, и Zn.

У крыс обеих опытных групп обнаружен более высокий уровень содержания Al ($p < 0,05$) и Pb (рис. 3).

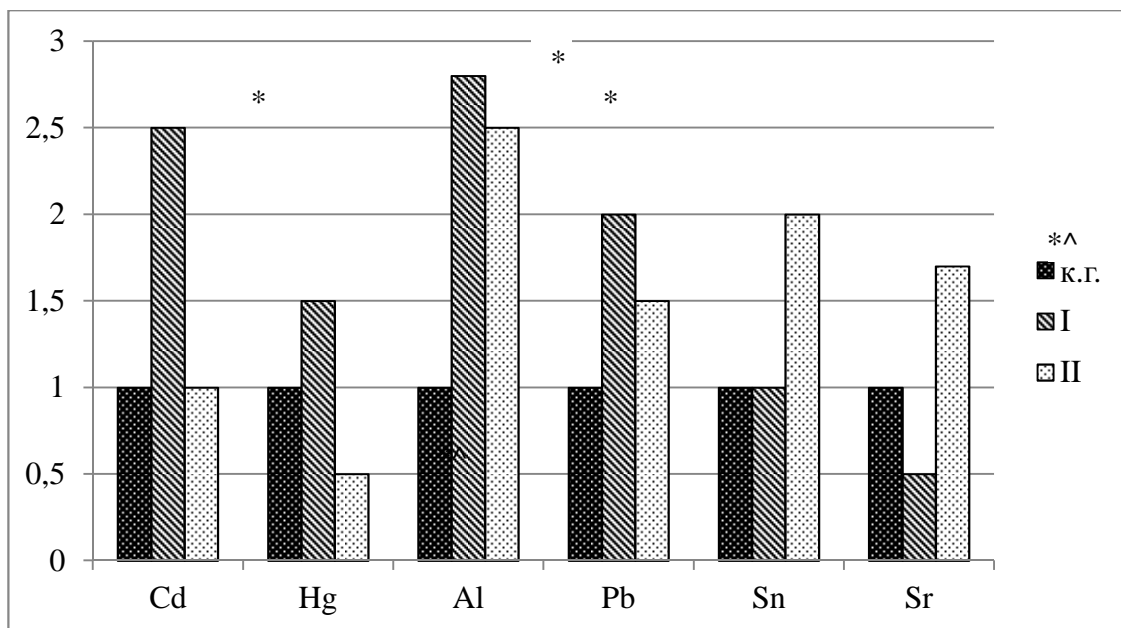


Рисунок 3. Относительные значения содержания токсичных элементов в теле лабораторных крыс

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой;

^ – достоверные различия ($p < 0,05$) между опытными группами.

При тиреотоксикозе наблюдалось достоверно более высокое содержание Cd по сравнению с контрольной группой. Гипотиреоз сопровождался достоверным повышением уровня Sr, снижением Hg и тенденцией к повышенному содержанию Sn в теле лабораторных животных. Между опытными группами достоверная разница наблюдалась только по накоплению Hg и Sr.

Полученные данные показывают зависимость пула большинства эссенциальных микроэлементов от функции ЩЖ. Таким образом, существует не только зависимость функции ЩЖ от дефицита или избытка I, Se, Zn, Cu, Fe, Co, Cr, но и сама ЩЖ влияет на пул этих элементов. Кроме этого выявлено, что функция ЩЖ влияет на уровень условно эссенциальных элементов: B, As, Ni и Si. Данные о возможной роли V достаточно скудны, однако, отмечено, что при дефиците V в рационе у крыс наблюдалось уменьшение размеров ЩЖ [26]. Данных о взаимосвязи B и ЩЖ в литературе нет, однако известно, что B участвует в регуляции действия паратгормона и таким образом косвенно влияет на метаболизм Ca, Mg и кальцитриола [23]. Данных о влиянии Si и As на функцию ЩЖ в доступной нам литературе не обнаружено. В то же время известно о некоторых антагонистических отношениях As и Se в организме [27]. Физиологическая роль Ni до сих пор не вполне ясна, однако, выявлено накопление Ni в тканях и сыворотке крови при онкологических заболеваниях [24].

Таким образом, экспериментальное изменение тиреоидного статуса (тиреотоксикоз и гипотиреоз) привело к изменению элементного состава тела лабораторных животных.

Состояние экспериментального тиреотоксикоза сопровождалось увеличением накопления практически всех изученных химических элементов. Наибольшие достоверные изменения касались содержания Co, Cr, Cu, V, B, Fe, As, Mn, Ni, V, Zn, Mg, Na, Cd и Al. В то же время экспериментальный тиреотоксикоз практически не повлиял на содержание в теле животных Ca и K. Моделирование экспериментального гипотиреоза в меньшей степени повлияло на элементный статус, для животных этой группы было характерно достоверно более высокое содержание B, Co, V, Al и Sr по сравнению с контролем.

Интересен факт практически стабильного, с небольшой тенденцией к увеличению при гипертиреозе и снижению при гипотиреозе содержания в теле лабораторных животных I и Se, элементов непосредственно связанных с функционированием ЩЖ. Возможно, изменения содержания этих элементов все-таки наблюдались, но на уровне перераспределения в организме, что невозможно оценить при исследовании средней пробы по телу. Синхронность динамики содержания этих элементов подчеркивает их плотную метаболическую взаимосвязь [14,15,16,21,22,25]. Аналогичная динамика (увеличение при гипертиреозе и снижение при гипотиреозе) была характерна и для других элементов – P, Fe, Zn. Вероятно, это объясняется взаимосвязью этих элементов с тиреоидным статусом, так как цинк является компонентом ядерного рецептора трийодтиронина T3, а железо участвует в преобразовании L-фенилаланина в L-тирозин [22,28].

Уровень Sr увеличился в обеих опытных группах, однако, степень изменения содержания этого элемента была достоверно больше при гипертиреозе, что подтверждает данные о связи между активностью ЩЖ и содержанием Sr в отдельных биосубстратах [25]. Содержание Cu в теле опытных групп также было выше в опытных группах, но достоверная разница с контролем выявлена только при гипертиреозе. Рядом авторов отмечено повышение концентрации этого микроэлемента в крови при гипертиреозе и ее снижение при гипофункции ЩЖ [1].

Полученные данные наглядно демонстрируют влияние тиреоидного статуса на минеральный обмен с преобладающим действием экспериментального тиреотоксикоза на содержание эссенциальных и условно эссенциальных микроэлементов в организме лабораторных животных. При этом наряду с «ожидаемыми» изменениями выявлен целый ряд элементов, уровень которых не ассоциировался ранее с тиреоидным статусом.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (согл. № 14.1337.21.0122 от 23.07.2012).

Список литературы

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Агаджанян Н. А., Марачев А. Г., Бобков Г. А. Экологическая физиология человека. – М.: Крук, 1998. – С.416.
3. Агаджанян Н. А., Быков А. Т., Коновалова Г. М. Адаптация, экология и восстановление здоровья. – М.; Краснодар, 2003. – 260 с.
4. Агаджанян Н. А., Смирнов В. М. Нормальная физиология. – М.: МИА, 2009. – С.484-490.
5. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: ИМЕДИС, 1998. – С. 17-63.
6. Джазаэри М. С., Давыдов В. В. Возрастные особенности изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови при интенсивной физической нагрузке у крыс с экспериментальным гипотиреозом // Харьковская медицинская академия последипломного образования. Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины. – 2006.
7. Иванов С. И. Определение химических элементов в биологических средах препаратами методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией / С. И. Иванов, Л. Г. Подунова, В. Б. Скачков и др. // Методические указания (МУК 4.1.11482-03, МУК 4.1.1483-03). – М.: ФЦГСЭН МЗ РФ, 2003. – С. 56.
8. Мирошников С. В. Показатели неспецифической реакции адаптации лабораторных животных с различным уровнем функции щитовидной железы / С. В. Лебедев, А. А. Барабаш, А. Б. Тимашева // Вестник ОГУ. – 2011. – №1 (120). – С.141-143.
9. Мирошников С. В. Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко-и низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу / С. В. Нотова, О. В. Кван // Вестник ОГУ. – 2011. – № 12. – С. 293-297.
10. Мирошников С. В. Объем операции и элементный статус как возможные причины рецидива узлового коллоидного эутиреоидного зоба / Н. И. Слепых, В. И. Мирошников, И. Р. Кузнецов // Материалы XI Съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С.232-233.
11. Мирошников С. В. Особенности элементного состава щитовидной железы при узловом (многоузловым) коллоидном эутиреоидном зобе // Технологии живых систем. – 2012. – №7. – С.14-18.
12. Мирошников С. В. Показатели адаптивности лабораторных животных в условиях экспериментального изменения тиреоидного статуса / С. В. Нотова, А. Б. Тимашева, Л. Е. Маньшина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10, Ч. 1. – С.73-77.

13. Нотова С. В. Влияние микроэлементов на морфофункциональные показатели щитовидной железы / Е. С. Барышева, С. В. Лебедев, В. С. Полякова, Н. В. Малышева // Вестник ОГУ. – 2006. – № 2 (Биоэлементология). – С. 64-67.
14. Рустембекова С. А., Щербакова Э. Г., Растунова Г. А. и др. Коррекция нарушений минерального обмена и микробиоценоза кишечника при аутоиммунном тиреоидите // Тезисы докладов Международной конференции «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние проблемы и перспективы». – М., 2004. – С. 75–76.
15. Рустембекова С. А., Барабошкина Т. А. Микроэлементный баланс и дисфункция щитовидной железы // Материалы Всеросс. научной конференции «Актуальные проблемы экологии и природопользования». – Вып. 3. – М., 2004. – С. 15–17.
16. Савчик С. А., Жукова Г. Ф., Хотимченко С. А. Йоддефицитные заболевания и их распространенность // Микроэлементы в медицине. – 2004. – №2. – С. 1–9.
17. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика, лечение). – М.: Изд. КМК, 1999. – 96 с.
18. Ткаченко Б. И. Нормальная физиология человека. – М.: Медицина, 2005. – С. 879-886.
19. Труш В. В., Соболев В. И. Изменение силовых характеристик скелетной мышцы белой крысы в процессе углубления экспериментального гипертиреоза // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т.21, № 4. – С.144-149.
20. Фролов Б. А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции. – М.: Медицина, 2006. – С.86-177.
21. Chanoine J. P., Neve J., Wu S., Vanderpas J., Bourdoux P. Selenium decreases thyroglobulin concentrations but does not affect the increased thyroxine-to triiodothyronine ratio in children with congenital hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – №3. – P. 1160–1163.
22. Duntas L. H., Mantzou E., Koutras D. A. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 148. – № 4. – P. 389–393.
23. Nielsen, F. H. 1986. Other elements: Boron (B). In: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 5th Ed., ed. Walter Mertz, Vol. 2, pp. 420-427, New York: Academic Press.
24. Nielsen, F.H. 1988. Possible future implications of ultratrace elements in human health and disease. In: Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease ed. A.S. Prasad, pp. 277-292, New York: Alan R. Liss, Inc.
25. Schumm–Draeger P. M. Jod und thyreoidale Autoimmunitat // Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich. – 2004. – Vol. 98. – №5. – P. 73–76.

26. Shils M. E., Olson J. A., Shike M. Modern Nutrition in Health and Disease 1994. – V 1. P. 112-286).
27. Underwood, E. J. 1977. Arsenic. In: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 4th Ed., pp. 424-429. New York: Academic Press.
28. WHO. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. – Geneva, 2001.

Рецензенты:

Мирошников Сергей Александрович, доктор биологических наук, профессор, исполнительный директор института биоэлементологии ГОУ ВПО ОГУ, г. Оренбург.

Дерябин Дмитрий Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ГОУ ВПО ОГУ, г. Оренбург.