

УДК 591.111.1.05

DOI: 10.21779/2542-0321-2023-38-4-111–118

Р.Г. Шейхова¹, М.Б. Саидов¹, В.П. Ямскова², А.В. Лысенко³

Исследование влияния адгезивного биорегулятора «Витирилин» на показатели уровня железа в крови при гипотиреозе крыс

¹ Дагестанский государственный университет; Россия, 367001, Махачкала, ул. М. Гаджиева, 43а; sharg2006@mail.ru; smagras@mail.ru;

² Институт проблем биорегуляции; Россия, 119334, Москва, Ленинский просп., 45, yamskova-vp@yandex.ru;

³ Академия физической культуры и спорта, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону; 344000, Россия, ул. Большая Садовая, 105. alysenko@sfnu.ru

Аннотация. Исследование было направлено на оценку влияния адгезивного фактора «Витирилин» на уровень железа у крыс с моделированным гипотиреозом. Гипотиреоз, вызванный мерказолилом, снижал уровень железа и вызывал изменения в биохимических показателях крови. Применение «Витирилина» после гипотиреоза оказывало влияние на обмен железа, восстанавливая уровни трансферрина, ферритина и сывороточного железа. Однако уровни ферритина и сывороточного железа оставались ниже контрольных значений. Сравнение групп с различной продолжительностью гипотиреоза указывало на более благоприятные условия восстановления уровней трансферрина при использовании «Витирилина». Исследование также выявило воздействие гипотиреоза на окислительные процессы в крови.

В целом, результаты подчеркивают значимость «Витирилина» в восстановлении уровней железа после гипотиреоза и его потенциальное влияние на обмен железа в этом контексте.

Ключевые слова: гипотиреоз, «Витирилин», обмен железа, эритроцит, гемоглобин, мерказолил, адгезивный фактор.

Введение

Исследования в области пептидных биорегуляторов и соединений, содержащих их, являются важным направлением современной биологии [1].

С 1940-х годов изучаются мембранотропные гомеостатические тканеспецифические биорегуляторы (МГТБ), которые в малых дозах воздействуют на ключевые биологические процессы, такие, как адгезия, миграция и дифференцировка клеток. Восстанавливая межклеточные контакты, они стабилизируют ткани, обеспечивая нормальную прочность клеточных мембран и регулируя гомеостаз организма [2].

Многие из этих соединений широко исследованы, и на их основе разрабатываются новые лекарственные препараты, действующие ткане- и органоспецифично [3].

В связи с широким распространением гипотиреоза в нашем регионе и в других странах мы выбрали его в качестве экспериментальной модели на крысах для изучения пептидных биорегуляторов, выделенных из щитовидной железы бычков, в частности, препарата «Витирилин» [4; 5].

Анализ частоты заболеваний щитовидной железы в Республике Дагестан показывает его высокую распространенность. Гипотиреоз вызывает дисфункцию щитовид-

ной железы и сопровождается снижением биологического действия ее гормонов на тканевом уровне [6; 7].

Выраженный дефицит гормонов щитовидной железы снижает энергетический обмен и активность обменных процессов, в которых участвует кислород, поставляемый эритроцитами. Снижение образования эритропоэтина, контролирующего эритропоэз, является характерным признаком гипотиреоза и приводит к изменениям в этом важном компоненте системы крови [8].

В литературе существует ограниченное количество информации о влиянии гормонов щитовидной железы на систему кроветворения.

Таким образом, актуальны исследования, направленные на оценку воздействия пептидных биорегуляторов на показатели крови у крыс с экспериментальным гипотиреозом.

Материал и методы

Для оценки влияния специфичного адгезивного фактора «Витирилин» на уровень железа в крови мы провели исследование на крысах, используя модель мерказолилового гипотиреоза.

Гипотиреоз был индуцирован в течение 22 дней у 30 самцов крыс массой 200–250 грамм.

Все животные были разделены на 5 групп, каждая получала определенные препараты в соответствии с экспериментальным планом. Гипотиреоз характеризуется снижением уровня тиреоидных гормонов, контролирующих физиологические функции и метаболические процессы в организме [9].

Также отмечено, что при гипотиреозе наблюдается снижение активности ферментативных систем, основного метаболизма с его окислительными процессами и газообмена в тканях [10].

Мы создали экспериментальный гипотиреоз у крыс, спаивая их раствором мерказолила в 1 % растворе крахмала в течение 22 дней. На этом фоне мы изучали показатели обмена железа и проводили общий клинический анализ крови крыс. Мы изучали уровень сывороточного железа, ферритина, а также показатели гемоглобина в общем анализе крови как часть обмена железа в организме крыс.

Результаты и их обсуждение

В ходе экспериментального гипотиреоза наблюдались дефициты железа на различных стадиях и изменения в некоторых биохимических показателях, отражающих активность процессов катаболизма.

Таблица 1 содержит результаты исследования обмена железа в крови крыс. У контрольной группы животных, не подвергавшихся воздействию, содержание трансферрина составило 78,7 мкМ/л, уровень ферритина – 29,2 нг/мл, а содержание сывороточного железа было 36 мкМ/л.

Таблица 1. Показатели обмена железа в крови крыс при экспериментальном гипотиреозе на фоне применения адгезионного фактора «Витирилин» ($M \pm m$; $n = 6$)

№	Референтные значения Группа	Трансферрин (мкМ/л)	Ферритин (нг/мл)	Сывороточное железо (мкМ/л)
1	Контроль (интактные крысы)	78,7±3,4	29,2±1,2	36,0±2,2
2	Гипотиреоз (контроль)	89,4±1,7 $P_{1-2} < 0,01$	17,6±2,2 $P_{1-2} < 0,001$	25,3±1,2 $P_{1-2} < 0,001$
3	Гипотиреоз, без терапии 30 дней	90,0±3,9 $P_{1-3} < 0,02$	23,9±1,8 $P_{1,2-3} < 0,05$	24,1±1,3 $P_{1-3} < 0,001$
4	Гипотиреоз пролонгированный + «Витирилин»	85,0±3,6	23,0±1,6 $P_{1-4} < 0,005$	29,1±0,6 $P_{1,2-4} < 0,02$ $P_{3-4} < 0,005$
5	Гипотиреоз + «Витирилин»	80,4±3,5 $P_{2-5} < 0,05$	24,6±1,7 $P_{1,2-5} < 0,05$	30,5±0,9 $P_{1-5} < 0,02$ $P_{2-5} < 0,005$ $P_{3-5} < 0,002$

Примечание: P – достоверность

Результаты обмена железа у крыс из первой контрольной группы не отличались от референтных значений.

Однако у крыс во второй группе, которые в течение 22 дней получали мерказоллил в дозе 2,5 мг на 100 г живой массы, отмечалось заметное увеличение уровня трансферрина на 14 % ($P < 0,01$), а уровни ферритина и сывороточного железа снизились почти на 40 и 30 % соответственно ($P < 0,001$).

Согласно научным данным, такие изменения могут свидетельствовать о недостаточности функции щитовидной железы, поскольку это может привести к снижению усвоения железа и истощению его запасов в организме [11].

Увеличение уровня трансферрина в крови при гипотиреозе может быть обусловлено функциональными изменениями щитовидной железы, которая играет ключевую роль в регуляции метаболизма и усвоения железа в организме. Гипотиреоз, характеризующийся снижением уровня тиреоидных гормонов, может влиять на обмен железа, приводя к увеличению уровня трансферрина. Этот эффект может быть результатом компенсаторных механизмов организма в ответ на ухудшение усвоения железа, вызванное изменениями в гормональном фоне, и направлен на обеспечение тканей необходимым количеством железа за счет увеличения транспортного белка.

Ферритин выполняет функцию запаса железа в крови, поэтому естественно наблюдать одновременное снижение уровня ферритина и содержания сывороточного железа.

Ферритин отражает запасы железа в организме, и его уменьшение приводит к повышению концентрации трансферрина. Это, в свою очередь, способствует увеличению свободного трансферрина и уровня латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС), косвенно отражающих количество доступного трансферрина.

Во время эксперимента мы также контролировали поведение и физиологические параметры животных. Во второй опытной группе мы наблюдали пассивное поведение животных, изменение состояния шерсти (поредение и потерю блеска) и развитие воспаления, отёчности и язвенных изменений в области щитовидной железы.

В 23-й день эксперимента у животных третьей группы уже с развитым гипотиреозом был отменен мерказолил, и они были переведены на обычный рацион питания. Этот подход позволяет выявить изменения биохимических показателей в крови крыс в период после гипотиреоза.

Из доступных литературных источников становится ясно, что у крыс в постгипотиреозном периоде, который продолжается в течение 15–20 дней после выраженных структурных изменений, наблюдается процесс восстановления гистоструктуры щитовидной железы, сопровождающийся восстановлением ее функциональной активности [12].

Согласно результатам наших исследований, после 30 дней постгипотиреозного периода у крыс третьей группы концентрация трансферрина оставалась высокой по сравнению с контрольной группой 1, аналогично группе 2. Что касается ферритина, его уровень повышался почти на 22 % ($P < 0,05$) по сравнению с группой 2, но оставался на 18 % ниже контрольных значений ($P < 0,05$).

Уровень сывороточного железа в третьей группе животных оставался на низком уровне, аналогичном уровню во второй группе, и все еще значительно отличался от контрольных значений на 33 % ($P < 0,001$).

В четвертой группе крыс, у которых развился гипотиреоз, на 23-м дне проведения исследования начали применять тканеспецифический адгезивный фактор «Витирилин» в сочетании с поддерживающей дозой синтетического тиреостатика мерказолила. Продление гипотиреоза стало необходимым для установления сравнений с биохимическими показателями в группах крыс без продления, с самовосстановлением и при использовании препарата «Витирилин».

Следовательно, в четвертой группе крыс, по всей видимости, уровень трансферрина стремится к восстановлению до нормы. Его концентрация становится промежуточной и не имеет статистически значимых различий ни с контрольными, ни со второй или третьей группами крыс. Однако уровень ферритина при продленном гипотиреозе, несмотря на лечение адгезионным фактором, не достигает нормы. Наблюдается тенденция к повышению, но он все еще значительно ниже контрольных значений у здоровых животных на 21,5 % ($P < 0,005$).

Уровень сывороточного железа у животных находится на 19,2 % ниже контрольных значений и также не восстанавливается до нормы. Он остается на промежуточном уровне между первой и третьей группами крыс ($P < 0,02$).

В пятой группе животных на 23-й день отменили мерказолил и начали использовать тканеспецифический адгезивный фактор «Витирилин» в виде водного раствора в течение месяца.

Анализ результатов исследования, представленных в таблице 1, показывает, что уровень трансферрина уже колеблется в пределах нормы, в то время как уровень ферритина остается значительно ниже контрольных значений на 16 % ($P < 0,05$), занимая промежуточное положение между первой и второй группами животных ($P < 0,05$). Количество сывороточного железа в пятой группе также снижено на 15 % по сравнению с контрольными значениями и находится в промежуточном положении между первой контрольной и третьей группами крыс ($P < 0,02$).

Однако он занимает промежуточное положение между первой и второй группами. Количество сывороточного железа в пятой группе также уменьшено на 15 % по сравнению с контрольными значениями и находится в промежуточном положении между первой контрольной и третьей группами крыс ($P < 0,02$).

Анализ различных вариантов гипотиреоза у крыс, представленных в таблице 1, показывает, что все показатели обмена железа претерпевают в организме значительные изменения.

Независимо от формы гипотиреоза, будь то пролонгированный или при использовании препарата «Витирилин», отмечается статистически значимое снижение уровней ферритина и сывороточного железа по сравнению с показателями интактных (контрольных) животных.

Среди всех изученных вариантов в пятой группе наблюдаются наиболее благоприятные условия для восстановления обмена железа у животных. В то же время 30-дневный период на стандартном рационе не привел к восстановлению показателей обмена железа у животных в третьей группе.

Для оценки влияния «Витирилина» на обмен железа у гипотиреозных крыс при пролонгированном и без пролонгации состоянии проводилось сравнение четвертой и пятой групп.

Анализ показал, что статистически значимых различий в уровнях трансферрина, ферритина и сывороточного железа.

Только в пятой группе среди крыс с гипотиреозом отмечалось восстановление уровня трансферрина относительно второй группы. Что касается уровней ферритина и сывороточного железа, наблюдалась тенденция к приближению к нормальным значениям.

При нарушении окислительных процессов в условиях гипотиреоза возникают различные патологии, связанные с гипоксией и нарушением клеточного метаболизма. Эти изменения отражаются на функциональных и структурных свойствах кровяных клеток, особенно эритроцитов [13].

Для оценки состояния периферического звена эритрона у гипотиреозных крыс использовали концентрацию гемоглобина. Исходное содержание гемоглобина в крови здоровых крыс в первой контрольной группе составляло $118,2 \pm 4,6$ г/л. После экспериментального гипотиреоза, вызванного мерказолилом, уровень гемоглобина в крови крыс во второй опытной группе уменьшился на 13,6 % через 22 дня от начала эксперимента, что подтверждается результатами предыдущих исследований с высокой достоверностью.

Таблица 2. Содержание гемоглобина в крови крыс при экспериментальном гипотиреозе с различными вариантами исследования

($M \pm m$; $n = 6$)

Показатели	Группы животных				
	№ 1 Контроль	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
HGB Содержание гемоглобина (117–140 г/л)	$118,2 \pm 4,6$	$102,1 \pm 2,4$ $P_{1-2} < 0,05$	$117,1 \pm 4,8$	$109,1 \pm 3,3$	$113,8 \pm 2,6$

P – достоверность

В третьей группе крыс с гипотиреозом после прекращения терапии в течение месяца уровень гемоглобина восстановился до значений, сравнимых с контрольной группой здоровых крыс. В четвертой и пятой группах гипотиреозных крыс уровень гемоглобина также находился в пределах нормы.

При анализе результатов четвертой группы с продленным гипотиреозом отмечалась тенденция к снижению уровня гемоглобина по сравнению с первой контрольной группой и третьей группой крыс, где терапия была прекращена на 30 дней.

При сравнительном анализе уровня гемоглобина видно, что самый низкий его уровень наблюдался во второй группе и составлял $102,1 \text{ г/л}$.

Помимо изучения уровней железа и результатов клинического анализа крови, мы проводили анализ изменений массы тела и ректальной температуры. В первой контрольной группе животных среднее значение ректальной температуры составило $37,0 \pm 0,02 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Во второй, третьей и четвертой группах у животных регистрировалась тенденция к снижению ректальной температуры. В пятой группе животных ректальная температура соответствовала значениям первой контрольной группы.

Во всех группах крыс после 22 дней эксперимента отмечалось увеличение массы тела.

В первой контрольной группе интактных крыс за этот период было зафиксировано увеличение веса на 6 % ($p < 0,05$).

У крыс во второй, третьей и четвертой группах, получавших мерказолил на стандартном рационе питания в течение 22 дней, отмечалось увеличение общей массы тела на 13 % ($p < 0,05$).

В пятой группе животных за тот же период наблюдалось увеличение веса на 8 %, находящееся между значениями первой контрольной группы и других сравниваемых групп крыс.

У животных во второй опытной группе были отмечены характерные симптомы гипотиреоза, такие, как сонливость, уменьшение активности, снижение аппетита и увеличенное выпадение шерсти.

Выводы

1. Гипотиреоз значительно снижает уровень ферритина до $17,6 \pm 2,2 \text{ нг/мл}$ ($P < 0,001$) и сывороточного железа до $25,3 \pm 1,2 \text{ мкМ/л}$ ($P < 0,001$), а также повышает уровень трансферрина на 14 % ($P < 0,01$) в крови по сравнению с контрольной группой.

2. Уровень сывороточного железа в 4-й и 5-й группах после применения «Витирилина» ($29,1 \pm 0,6 \text{ мкМ/л}$ и $30,5 \pm 0,9 \text{ мкМ/л}$ соответственно) показывает статистически значимое приближение к уровням контроля ($36,0 \pm 2,2 \text{ мкМ/л}$) ($P < 0,02$, $P < 0,02$).

3. В постгипотиреозном периоде через 30 дней после прекращения терапии уровень трансферрина остается выше нормы ($90,0 \pm 3,9 \text{ мкМ/л}$, $P < 0,02$), но ферритин ($23,9 \pm 1,8 \text{ нг/мл}$, $P < 0,05$) и сывороточное железо ($24,1 \pm 1,3 \text{ мкМ/л}$, $P < 0,001$) все еще ниже, чем у контрольной группы.

4. Гипотиреоз приводит к достоверному снижению на 13,11 % уровня гемоглобина по сравнению с первой контрольной группой ($p < 0,05$).

5. У крыс во второй, третьей и четвертой группах, которым вводили мерказолил на стандартном рационе в течение 22 дней, отмечено увеличение общей массы тела на 13 % ($p < 0,05$).

Литература

1. Ямсков И.А., Благодатских И.В., Краснов М.С., Борисенко А.В., Маргасюк Д.В., Вечеркин В.В., Скрипникова В.С., Назарова П.А., Битко С.А., Березин Б.Б., Яминский И.В., Мешков Г.Б., Грачев С.А., Серебрякова М.В., Рыбакова Е.Ю., Ямско-

ва В.П. Физико-химические свойства биологически активных в микродозах регуляторных белков, выделенных из различных тканей млекопитающих // Известия Рос. акад. наук. Серия химическая. 2009. № 3. – С. 623–628.

2. Ямсков И.А., Ямскова В.П., Даниленко А.Н., Клеменкова З.С. Экспериментальные доказательства роли физико-химических факторов в механизме биологического действия сверхмалых доз // Рос. хим. журн. 1999. Т. 43, № 5. – С. 34–39.

3. Ямскова О.В., Ямсков И.А. Биологически активные вещества в сверхмалых дозах // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 3. – С. 251–258.

4. Лысенко И.М. Заболевания щитовидной железы: Гипотиреоз УО / Витебский государственный ордена Дружбы народов мед. университет. – М., 2014. – 117 с.

5. Томкевич М.С. Российские исследования биологической активности малых доз // Традиционная медицина. 2018. Вып. 1 (52). – С. 13–18.

6. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. – М.: Медицина, 2020. – 417 с.

7. Абусуев С.А., Хачиров Д.Г., Асельдерова З.М., Ханзаева Р.М., Камалов К.Г. Распространенность эндемического зоба в Дагестане // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции. – Махачкала, 2018. – С. 5.

8. Бондарь Т.П., Эльмесова Л.А. Влияние тиреоидных гормонов на периферическое звено эритрона // Вестник Ставроп. гос. университета. 2012. Т. 78, № 1. – С. 210–214.

9. Лысенко Д.С., Шейхова Р.Г. Определение токсичности ксенобиотиков и безопасности новых лекарственных препаратов // Труды Ростовского государственного университета путей сообщения. 2021. № 1 (54). – С. 41–45.

10. Рослый И.М., Водолажская М.Г. Правила чтения биохимического анализа // Руководство для врача. – 3-е изд., испр. и доп. – М., 2020. – С. 112.

11. Саидов М.Б., Шейхова Р.Г. Популяционный состав эритроцитов крыс при мерказолиловом гипотиреозе и введении адгезивного фактора matrix thyroidea // Вестник Дагестанского государственного университета. Сер. 1: Естественные науки. 2019. Т. 34, вып. 4. – С. 138.

12. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. – М.: Медицина, 2020. – 417 с.

13. Петрова Н.Б., Турубанова В.С. Влияние экспериментального гипотиреоза на функциональные свойства эритроцитов и ретикулоциты крыс // Вестник Сыктывкарского университета. Сер. 2: Биология. Экология. Экология. Химия. 2013. № 2. – С. 14–18.

Поступила в редакцию 23 ноября 2023 г.

Принята 6 декабря 2023 г.

UDC 591.111.1.05

DOI: 10.21779/2542-0321-2023-38-4-111-118

The Study of the Impact of the Adhesive Bioregulator 'Vitirilin' on Iron Level Indicators in Rat Blood During Hypothyroidism

R.G. Sheikova¹, M.B. Saidov¹, V.P. Yamskova², A.V. Lysenko³

¹ Dagestan State University; Russia, 367001, Makhachkala, M. Gadzhiev st., 43a; sharg2006@mail.ru; smagras@mail.ru;

² Institute of Bioregulation Problems, Russia, 119334, Moscow, Leninsky ave., 45, yamskova-vp@yandex.ru;

³ Academy of Physical Culture and Sports, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, 344000, Bolshaya Sadovaya st., 105. alysenko@srfedu.ru

Abstract. The study is aimed at assessing the effect of the adhesive factor "Vitirilin" on iron levels in rats with simulated hypothyroidism. Hypothyroidism induced by methimazole reduced iron levels and led to changes in blood biochemical markers. Post-hypothyroidism application of Vitirilin influenced iron metabolism, restoring levels of transferrin, ferritin, and serum iron. However, ferritin and serum iron levels remained below control values. The comparison between groups with varying durations of hypothyroidism indicated more favorable conditions for transferrin level recovery when using Vitirilin. The study also revealed the effect of hypothyroidism on oxidative processes in the blood. Overall, the findings emphasize the significance of Vitirilin in restoring iron levels post-hypothyroidism and its potential impact on iron metabolism in this context.

Keywords: hypothyroidism, vitirilin, iron metabolism, erythron, hemoglobin, methimazole, adhesive factor.

Received 23 November, 2023

Accepted 6 December, 2023