

Камилов Ф.Х.¹, Мамцев А.Н.², Абдуллина Г.М.¹, Лобырева О.В.²

¹ Башкирский государственный медицинский университет

² Филиал Московского государственного университета технологий и управления, г. Мелеуз
E-mail: bioritom@mail.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЙОДПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА В КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

В статье представлены результаты исследования активности ферментов энергетического обмена печени крыс с мерказолиловым гипотиреозом и при его коррекции полисахаридным комплексом «йод-пектин». Установлено, что экспериментальный гипотиреоз, сопровождался снижением активности митохондриальных ферментов – малат- и глутаматдегидрогеназ с одновременным повышением активности сукцинатдегидрогеназы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о тиреотропной активности органоминерального комплекса «йод-пектин».

Ключевые слова: ферменты, полисахаридный комплекс, окислительный метаболизм

Широчайшая распространенность йододефицитной патологии определяет поиск эффективных и безопасных средств для устранения йодного дефицита как одну из актуальных проблем современной медицины. В этой связи особый интерес вызывают средства на основе органически связанных форм этого микроэлемента. Препараты, где йод связан с какой-либо органической матрицей, могут обеспечивать более адекватное его усвоение, что снижает риск развития гиперйодизации с формированием таких осложнений, как узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, йодиндуцированный тиреотоксикоз, наблюдаемых в некоторых случаях при терапии минеральными соединениями йода [1-3]. В качестве органического носителя наиболее предпочтительными можно считать полисахариды растительного генеза. Выбор в их пользу основывается на низкой сенсibiliзирующей активности биополимеров, возможности пролонгированного тиреоидного эффекта, а также наличии у них дополнительных положительных свойств, таких, например, как энтеросорбционная активность.

С целью исследования тиреотропной активности препарата «йод-пектин» (патент РФ № 2265376 от 10.12.2005) нами было исследовано влияние введения этого йодполисахаридного комплекса на активность некоторых окислительных ферментов энергетического обмена в ткани печени крыс с мерказолиловым гипотиреозом.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на крысах-самцах массой 180-220 г. Экспериментальные жи-

вотные были разделены на четыре группы: первая – контрольная, у животных 2-й, 3-й и 4-й групп вызывался гипотиреоз ежедневным внутрижелудочным введением мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3-х недель. После воспроизведения модели гипотиреоза, начиная с 22-го дня эксперимента, животные 3-й группы в течение месяца получали йодобогатенный рацион - в пищу добавлялся анализируемый препарат в дозе, обеспечивающей среднесуточную потребность крыс в йоде (от 2 до 3 мкг на 100 г массы тела). Животные 4-й группы в течение месяца находились на стандартной диете вивария. Затравку животных начинали с таким расчетом, чтобы воспроизведение модели гипотиреоза во 2-й группе совпадало с окончанием эксперимента в 3-й и 4-й группах. Забой осуществляли декапитацией под эфирным наркозом. Гомогенат печени готовили на 0,25 М растворе сахарозы, содержащем 1 мМ ЭДТА, 0,01 М трис-НСl (рН 7,4), с помощью механического гомогенизатора Поттера (тефлон-стекло). Митохондриальную фракцию гомогената печени получали методом дифференциального центрифугирования по Джонсону и Ларди [4]. Все процедуры по приготовлению гомогената и выделению субклеточных фракций проводили при температуре от 0 до +4°С. В митохондриальной фракции определяли активность сукцинат-, малат- и глутаматдегидрогеназ. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ, КФ 1.3.99.1.) определялась по регистрации восстановления феррицианида калия [4], малатдегидрогеназы (МДГ, КФ 1.1.37) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ, КФ 1.4.1.3) – кинетическим методом по скорости восстановления

НАД⁺ при длине волны 340 нм [5,6]. Белок в субклеточных фракциях определяли по Лоури. Статистическую обработку результатов производили, рассчитывая среднее арифметическое значение, стандартные отклонения и ошибки средних по группам животных. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Ферменты энергетического обмена являются звеном метаболизма, наиболее чувствительным к изменениям тиреоидного статуса организма. В литературе имеется немало свидетельств о снижении активности окислительных ферментов энергообразования при самых различных моделях гипотиреоза – от гипофиз- и тиреоидэктомии до введения тиреостатиков [7-11]. В то же время, эксперименты с введением тиреоидных гормонов как эу-, так и гипотиреоидным животным, как правило, сопровождаются активацией окислительных ферментов – дегидрогеназ, флавопротеидов и дыхательных структур [11-14]. Наиболее ярко эти изменения прослеживаются в ткани печени – одной из главных мишеней тиреоидных гормонов.

С учетом всего вышесказанного неудивительно было обнаружить и в использованной нами модели мерказолилового гипотиреоза значительное снижение активности митохондриальных ферментов печени – малат- и глутаматдегидрогеназы (таблица 1). Как видно из таблицы, активность малатдегидрогеназы – одного из регуляторных ферментов основного энергопоставляющего процесса клетки – цикла Кребса – в печени гипотиреоидных животных составляла лишь 68,4 % от уровня активности контрольных животных ($p \leq 0,05$), активность глутаматдегидрогеназы, «подключающей» к окислению углеродные скелеты аминокислот, снижалась еще более выражено и составляла лишь 38,8 % от уровня контроля ($p \leq 0,05$). Однако, одновременно с выраженным снижением активности пиридиновок дегидрогеназ обнаружена значительная активация флавинового фермента – сукцинатдегидрогеназы. Активность ее у животных, получавших мерказолил, составила 169,3 % от контроля ($p \leq 0,05$). Учитывая особую роль сукцинатного пути в адаптации митохондрий к гипоэргозу [15-16], полу-

ченные данные позволяют сделать вывод, что использованная модель гипотиреоза (мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3-х недель) не сопровождается срывом универсальной компенсаторной реакции митохондрий с переключением на более мощный сукцинатный путь окисления. Как указывалось выше, классические методы моделирования гипотиреоза – тиреоидэктомия, большие дозы тиреостатиков, как правило, сопровождаются снижением активности окислительных ферментов энергетического обмена. Так, например, сообщается о снижении активности ферментов цикла трикарбоновых кислот – изоцитрат-, малат- и сукцинатдегидрогеназ после введения мерказолила в дозе 20 мг/100 г массы тела в течение 18 дней [9]. В этой связи хочется отметить, что эксперименты с использованием малых «щадящих» доз тиреостатиков могут представлять особый интерес, особенно, принимая во внимание большую распространенность частично компенсированных, субклинических, форм гипотиреоза по сравнению с тотальным снижением функции щитовидной железы, наблюдаемым при манифестном гипотиреозе.

Результаты исследования активности митохондриальных ферментов энергетического обмена у животных, которые после воспроизведения модели гипотиреоза получали йодобогатенный рацион (препарат «Йод-пектин») также представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, введение анализируемого йодосодержащего органоминерального соединения приводило к активации всех трех исследованных дегидрогеназ энергетического обмена. Активность их у животных, получавших препарат «Йод-пектин», превосходила показатели контроля: активность глутамат- и малатдегидрогеназы соответственно на – 16,2 % и 33,3 %, сукцинатдегидрогеназы – более чем в 2 раза (все различия с контролем статистически достоверны). Эти сдвиги были однонаправлены изменениям активности ферментов, наблюдавшимся в печени крыс животных, которые после моделирования гипотиреоза находились на стандартной диете, но более выраженными. Наблюдаемая активация исследованных ферментов является свидетельством интенсификации как основного – НАД-зависимого, так и альтернативного сукцинатного пути окисления. Это позволяет предположить более быструю ликвидацию выз-

Таблица 1. Результаты исследования активности митохондриальных ферментов энергетического обмена печени крыс с экспериментальным гипотиреозом и после его коррекции препаратом «йод-пектин» ($M \pm m$, $n = 12$)

Активность Ферментов (нмоль/г с)	Группа животных			
	1-я – контроль	2-я – экспериментальный гипотиреоз	3-я – экспериментальный гипотиреоз + препарат «йод-пектин»	4-я – экспериментальный гипотиреоз + стандартная диета
Сукцинат-дегидрогеназа; в % к контролю	10,1 ± 0,36	17,1 ± 0,86* 169,3	28,9 ± 0,71* ** 285,5 (110,5)''	26,2 ± 0,98* 258,4
Малат-дегидрогеназа; в % к контролю	2412,6±60,9	1649 ± 71,47* 68,4	3214,0±41,54* ** 133,2 (148,1)''	2169,8 ± 145,52 89,9
Глутамат-дегидрогеназа; в % к контролю	107,3 ± 4,66	41,6 ± 1,15* 38,8	124,7 ± 6,01* 116,2 (104,1)''	119,9 ± 2,91* 111,7

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо ($p \leq 0,05$);
 ** – различие с группой 4 статистически значимо ($p \leq 0,05$);
 “ – в % от активности в группе 4

ванного гипотиреозом дефицита макроэргических соединений и восстановление функций гепатоцитов, в первую очередь энергозависимых синтетических процессов у животных, получавших препарат «йод-пектин».

При обсуждении механизмов изменений активности ферментов в условиях гипотиреоза и при его коррекции йодосодержащими соединениями на первый план выступает анаболический эффект тиреоидных гормонов - контроль ими белоксинтезирующего аппарата клетки. Необходимо также учесть и аллостерический контроль – влияние на активность дегидрогеназ энергетического обмена соотношений НАД⁺/НАДН, АДФ/АТФ. В связи с этим в пос-

ледующем представляет интерес определение уровня окисленной и восстановленной форм пиридиновых нуклеотидов, а также концентрации адениловых нуклеотидов в условиях мерказолилового гипотиреоза и при его коррекции препаратом «йод-пектин».

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о корригирующем влиянии препарата «йод-пектин» на активность ферментов энергетического обмена – сукцинат-, малат- и глутаматдегидрогеназ печени крыс с мерказолиловым гипотиреозом, что является доказательством тиреотропной активности исследуемого йодосодержащего органоминерального комплекса.

Список использованной литературы:

1. Терпугова О.В. Эндокринологические аспекты проблемы пищевых дисэлементозов и других пищевых дисбалансов: Учебное пособие / О.В. Терпугова. – Ярославль: Александр Рутман, 2001. – С.37-38.
2. Halberg E. From an autopsy or biopsy to the physiologist's chronopsy (from the 3rd Italian postgraduate chronobiology course) // E. Halberg, F. Halberg, F. Caradente // – Chronobiologia.- 1981. – Vol.8, №1., - P. 145-164.
3. Йоддефицитные заболевания в России / Г.А. Герасимов, В.В. Фадеев, Н.Ю. Свириденко и др. - М.: Адамант, 2002. – С. 53-61.
4. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред М.И. Прохоровой - Л: ЛГУ, 1982. – С. 29-36, 210-212.
5. Ochoa S. In: Methods in enzymology / S. Ochoa – 1955. - Vol.1. – P. 739.
6. Клюева Н.Н. Влияние стероидных гормонов на активность глутаматдегидрогеназы печени крыс / Н.Н. Клюева // Вопросы медицинской химии. - 1978. – №1 – С. 49-50.
7. Туракулов Я.Х. Обмен йода и тиреоидные гормоны в норме и патологии / Я.Х. Туракулов // Проблемы эндокринологии. – 1986. - №12 – С. 81.
8. Верещагина Г.В. Взаимодействие трийодтиронина с ядерно-рецепторным комплексом клетки – ключевое звено физиологического контроля жизнедеятельности организма / Г.В. Верещагина, А.А. Трапкова, А.П. Кашулина // Успехи современной биологии – 1991. - Т.111, Вып.1. – С. 64.
9. Глушакова Н.Е. Активность дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот и содержание адениловых нуклеотидов в головном мозге и печени при экспериментальном гипотиреозе / Н.Е. Глушакова, Е.М. Мисюк, Г.Л. Таранович // Проблемы эндокринологии.- 1976.- Т.22, № 1. – С. 50-53.
10. Нарушение окислительного метаболизма при экспериментальном гипотиреозе у кроликов / Н.А. Ангелава, Т.В. Саникидзе и др. // Медицинские новости Грузии. - 2001.- № 4 – С. 7-9.
11. Soboll S., Mitochondrial metabolism in different thyroid status / S. Soboll, C. Horst, H. Hummerich // Biochem. J. - 1992. – Vol. 281, №1. – P. 33-34.

12. Новикова Н.М. Влияние тироксина совместного введения его с ингибиторами белкового синтеза на активность СДГ в печени крыс разного возраста / Н.М.Новикова, В.А. Филатова // Актуальные проблемы возрастной физиологии, биохимии и биофизики: Сб. науч. Трудов – Киев, 1979. – С. 108-112.
13. Kasutoshi H. Role of amino acid catabolising enzymes in urea synthesis of rats treated with the thyroid hormones / H. Kasutoshi, Y. Akira // Biosci., Biotechnol. and Biochem. – 1993. – Vol.57, №10. – P. 1722-1725.
14. Верещагина Г.В. Некоторые механизмы действия тиреоидных гормонов / Г.В. Верещагина, А.А. Трапкова // Успехи современной биологии. -1984. – Вып.3. – С. 468-478.
15. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л.Д. Лукьянова, А.М. Дудченко, Т.А. Цыбина и др. // Вестник Российской АМН. -2007. - №2. – С. 3-10.
16. Кондрашова М.Н. Реципрокная регуляция дыхания и структурного состояния митохондрий гормонально-субстратной системой / М.Н. Кондрашова // Митохондрии, клетки и активные формы кислорода. - Пуццино, 2000. - С. 71-74.

Kamilov F.H. , Mamcev A.N., Abdullina G.M., Lobyreva O.V.

ESTIMATION OF EFFICIENCY IODINEPOLYSACCHARIDE COMPLEX IN CORRECTION OF OXIDIZING METABOLISM AT EXPERIMENTAL THYROPRIVIA

In the article the results of research of activity of enzymes of power exchange of liver of rats are presented with a merkasolilovym thyroprivia and at his correction a iodinepolysaccharide complex «iodine-pectin». It is set that experimental thyroprivia, accompanied by the decline of activity of mitokhondrialnykh enzymes - malat- and glutamatdegidrogenas with the simultaneous increase of activity of suksinatdegidrogenases. The results of the conducted research testify to tireotropny activity of organomineral complex «iodine-pectin».

Keywords: enzymes, polysaccharide complex, oxidizing metabolism

Сведения об авторах.

Камилов Феликс Хусаинович, зав. кафедрой «Биологической и биоорганической химии» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», доктор медицинских наук, профессор.
450077, РБ, г. Уфа, ул. Ленина 3, тел.: (347) 2736171. E-mail: bro-raops@yandex.ru

Мамцев Александр Николаевич, директор филиала Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет технологий и управления» в г. Мелеузе, доктор биологических наук, профессор.
453850 РБ, г. Мелеуз, ул. Смоленская, д. 34, тел.: (34764) 31752, 30089. E-mail: melip@narod.ru

Абдуллина Гузель Маратовна, старший преподаватель кафедры «Биологической и биоорганической химии» осударственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», кандидат медицинских наук.
450077, РБ, г. Уфа, ул. Ленина 3, тел.: (347) 2736171. E-mail: bro-raops@yandex.ru

Лобырева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» филиала Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет технологий и управления» в г. Мелеузе.
453850 РБ, г. Мелеуз, ул. Смоленская, д. 34, тел.: (34764) 31752, 30089. E-mail: bioritom@mail.ru