

У самцов, подвергнутых воздействию фракционированного рентгеновского излучения в исследуемых дозах, были зафиксированы различия в показателях, оцениваемых в тесте «ПКЛ»: так, наблюдались достоверные различия между показателями «Время нахождения в закрытом рукаве лабиринта», значение которого при дозе облучения в 30 сГр/сутки было в 1,76 раза выше, чем при дозе облучения 15 сГр/сутки, а значение показателя «Время нахождения в центре» было в 1,16 раз ниже соответственно (Табл. 1). Также у самцов этой группы повышалось количество реакций груминга по сравнению с значением в группе «Иммобилизация» ($p < 0,05$), и отмечалась тенденция к увеличению количества актов дефекации (болюсы), что отражало более высокий уровень их психоэмоционального напряжения при нахождении в «ПКЛ» по сравнению с животными других групп (данные не представлены в таблицах). Следовательно, у самцов мышей линии C57Bl/6 фракционированное облучение в дозе 30 сГр/сутки (5 дней) вызывает развитие более высокого уровня тревожности и психоэмоциональной напряженности в тесте «ПКЛ» по сравнению с самцами, облученными в дозе 15 сГр/сутки (5 дней).

Известно, что ионизирующее излучение электромагнитной природы вызывает в ЦНС множественные реакции вследствие не только прямого действия радиации, но и косвенного – в результате радиационного поражения других систем организма, а острый и хронический стресс нарушают деятельность систем иммунитета и кроветворения, индуцируют хромосомные aberrации и модифицируют чувствительность генома к мутагенам различной природы, в том числе и к ионизирующему излучению.

Выявляемые изменения в развитии реакции тревожности и эмоциональной реактивности при помещении облученных в исследуемых дозах мышей линии C57Bl/6 в условия теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» могут быть объяснены в том числе изменениями в концентрации моноаминов и их метаболитов в структурах мозга после воздействия рентгеновского облучения, которые имеют половые различия [5].

Таким образом, воздействие фракционированного рентгеновского облучения в дозах 15 и 30 сГр/сутки (5 дней) на фоне стресса, вызванного ограничением подвижности, изменило параметры поведения мышей линии C57Bl/6 в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», при этом выраженность поведенческого ответа зависела от пола экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Measurements of energetic particle radiation in transit to Mars on the Mars science laboratory. / C. Zeitlin [et al.] // Science. – 2013. – V. 340. – P. 1080–1084.
2. Даренская, Н. Г. Радиационная медицина: в 4 т. / Н. Г. Даренская. – М., 2004. – Т. 1 : Радиационные поражения центральной нервной системы. – С. 315–326.
3. Establishment of Restraint Stress-induced Anorexia and Social Isolation-induced Anorexia Mouse Models / I. C. Possa-Paranhos [et al.] // Bio-protocol. – 2023. – Vol. 13. – N 2. – e4597.
4. Ковалев, Г. И. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразного лабиринтов с помощью факторного анализа / Г. И. Ковалев, Е. В. Васильева, Р. М. Салимов // Журн. высш. нервн. деят.-ти. им. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69. – № 1. – С. 123–130.
5. Ранние отсроченные эффекты воздействия ускоренных ионов углерода и протонов на когнитивные функции мышей / С. С. Сорокина [и др.] // Радиация. Биология. Радиоэкология. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 270–278.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА У КРЫС

BIOCHEMICAL STATUS OF THE PANCREAS DURING THE FORMATION OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN RATS

**A. Н. Батян¹, Л. С. Кучкарова², С. В. Петренко¹, Ю. В. Жильцова¹,
М. С. Петренко¹ X. Ю. Каюмов², С. Х. Бердиева²
A. Batyan¹, L. Kuchkarova², S. Petrenko¹, Yu. Zhiltsova¹,
M. Petrenko¹, Ch. Kaumov², S. Berdierova²**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
petrenko51@yahoo.com

²Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, Ташкент, Республика Узбекистан

¹International Sakharov Environmental Institute, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan Republic, Tashkent, Uzbekistan Republic

На экспериментальной модели аутоиммунного тиреоидита (АИТ) на крысах изучены показатели биохимического статуса организма связанные с функциональной активностью поджелудочной железы. Установлено, что в зависимости от степени выраженности АИТ содержание общего белка, альбумина,

мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы и концентрация ионов кальция возрастали. Изменения активности α -амилазы и аспартатаминотрансферазы в зависимости от тяжести аутоиммунного тиреоидита не было выявлено. Активность щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы, а также концентрация ионов калия у крыс с аутоиммунным тиреоидитом, напротив, уменьшались, по мере увеличения титра антител к тиреоидпероксидазе. При этом содержание глюкозы и холестерина у крыс с АИТ различной степени было на уровне контроля. Степень тяжести АИТ положительно коррелировала с активностью аланинаминотрансферазы ($r=0,85$), а отрицательно - с активностью щелочной фосфатазы ($r=-0,66$) и креатинфосфокиназы ($r=-0,59$) сыворотки крови.

In experimental model of autoimmune thyroiditis (AIT) in rats the biochemical indexes connected with pancreas functional activity was studied. It was found that depending on the severity of AIT, the content of total protein, albumin, uric acid, alanine aminotransferase activity and calcium ion concentration increased. In increasing the activity of α -amylase and aspartate aminotransferase, there was no dependence on the severity of autoimmune thyroiditis. The activity of alkaline phosphatase and creatine phosphokinase, as well as the concentration of potassium ions in rats with autoimmune thyroiditis, in contrast, decreased as the titer of antibodies to thyroid peroxidase increased. At the same time, the glucose and cholesterol content in rats with thyroid disease of various degrees was at the level of control. The severity of AIT was positively correlated with alanine aminotransferase activity ($r = 0.85$), and negatively with the activity of alkaline phosphatase ($r = -0.66$) and creatine phosphokinase ($r = -0.59$) of blood serum.

Ключевые слова: экспериментальный АИТ на крысах, биохимические показатели поджелудочной железы при АИТ.

Keywords: experimental AIT in rats, biochemical parameters of pancreas at AIT.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-124-127>

Широко признано, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в энергетическом обмене. Известно также, что тиреоидные гормоны (ТГ) изменяют функционирование и других эндокринных желез; однако их влияние на функцию поджелудочной железы изучено еще недостаточно. Одной из основных функций поджелудочной железы является секреция инсулина, которая изменяется при диабете. Таким образом, диабет может быть связан с дисфункцией щитовидной железы. Более ранние исследования по этому вопросу были сосредоточены на регуляции секреторной функции поджелудочной железы (например, секреции инсулина) или на функции инсулина посредством опосредованного увеличения энергетического метаболизма. Впоследствии эпидемиологические расследования и исследования на животных обнаружили связь между аутоиммунными заболеваниями, дисфункцией щитовидной железы и патологией поджелудочной железы; однако основные механизмы остаются неизвестными. Более того, недавние исследования показали, что ТГ также играют важную роль в развитии поджелудочной железы и патологии островков как при диабете, так и при раке поджелудочной железы. Таким образом, как установлено, существует четкая взаимосвязь между функцией щитовидной железы и ТГ и формированием патологии поджелудочной железы, что требует дальнейшего углубленного изучения взаимосвязи между аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы и аутоиммунными поражениями поджелудочной железы, а также влияние ТГ на развитие поджелудочной железы и патологию поджелудочной железы (диабет и рак поджелудочной железы).

Исследования физиологической роли ТГ в поджелудочной железе начались давно. Houssay [1] впервые обнаружил, что лечение ТГ может оказывать двойное воздействие на собак с удаленной поджелудочной железой в короткие и длительные периоды времени: обратимую гипергликемию (претиреоидный диабет) или диабет (поражение поджелудочной железы и необратимый возбудитель). Таким образом, это исследование продемонстрировало существование связи между ТГ и поджелудочной железой. Другое исследование, проведенное Cortizo et al. [2] обнаружили, что Т4 может превращаться в Т3 в поджелудочной железе, что способствует высвобождению инсулина, когда концентрация глюкозы в крови составляет от 2 до 8 ммоль/л. Однако дальнейшие исследования роли ТГ в поджелудочной железе, проведенные в последующее десятилетие, были сосредоточены на энергетическом метаболизме и влиянии ТГ на пути передачи сигналов инсулина в органах, отличных от поджелудочной железы. Эти исследования связали уровни ТГ и их нижестоящие сигнальные пути с риском развития диабета [3]. Недавно были проведены дополнительные исследования роли ТГ в поджелудочной железе, которые улучшили понимание физиологической функции ТГ в механизмах, регулирующих патологию диабета [4]. К настоящему времени недостаточно раскрыты биологические эффекты аутоиммунных процессов, происходящих в щитовидной железе на заболевания поджелудочной железы, в том числе на аутоиммунные процессы в поджелудочной железе, диабете и раке.

Таким образом, изучение биохимических показателей функции поджелудочной железы при формировании модели аутоиммунного тиреоидита в эксперименте позволит выявить особенности их обмена и контролировать их при его коррекции.

Материалы и методы исследования

Опытная группа включала 42 крысы с сформированным аутоиммунным тиреоидитом и контрольных 12 крыс, весом 400–500 г, содержащихся на стандартном режиме вивария. Проведено формирование модели аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у крыс согласно разработанным ранее методикам [5]. Контроль за формированием АИТ

проводиться по морфологической картине щитовидной железы и уровню антител к тиреоидпероксидазе и тиреотропного гормона в крови. Определение антител к тиреоидпероксидазе проводили иммуноферментным методом наборами “ХЕМА” (Москва, Российская Федерация). По уровню тяжести АИТа (оценивали по уровню антител к тиреоидпероксидазе) животные были распределены на 3 категории (опыт 1–2 и 3). Все биохимические показатели, включая показатели активности ферментов, в крови крыс определяли коммерческими наборами.

Полученные результаты. Для определения функции поджелудочной железы при развитии модели АИТ определяли содержание общего белка, альбумина и мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы и концентрация ионов кальция. В увеличении активности α -амилазы и аспартатаминотрансферазы зависимости от тяжести аутоиммунного тиреоидита не было выявлено.

Таблица 1

Концентрации органических субстратов в сыворотке крови крыс с различной степенью тяжести АИТ ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных			
	Контроль (n=12)	Опыт 1 (n=14)	Опыт 2 (n=14)	Опыт 3 (n=14)
Глюкоза (ммоль/л) P	4,6 $\pm$ 0,2 -	4,7 $\pm$ 0,2 >0,5	4,7 $\pm$ 0,1 >0,5	4,9 $\pm$ 0,2 >0,5
Общий белок (г/л) P	151,3 $\pm$ 2,7 -	168,1 $\pm$ 1,6 <0,001	175,9 $\pm$ 1,8 <0,001	164,1 $\pm$ 2,2 <0,001
Холестерин (mmol/l) P	2,1 $\pm$ 0,3 -	2,0 $\pm$ 0,32 >0,5	2,0 $\pm$ 0,3 >0,5	2,1 $\pm$ 0,3 >0,5
Альбумин (г/л) P	39,9 $\pm$ 0,7 -	49,6 $\pm$ 0,5 <0,001	57,6 $\pm$ 0,6 <0,001	55,1 $\pm$ 0,8 <0,001
Мочевая кислота(мкмоль/л) P	152,0 $\pm$ 32,1 -	415,1 $\pm$ <0,001	577,2 $\pm$ 51,4 <0,001	680,1 $\pm$ 87,5 <0,001

Увеличение содержания общего белка в трех опытных группах крыс по сравнению с контролем было неоднозначным, т.е. не было обнаружено увеличения концентрации общего белка в зависимости от тяжести АИТ. Содержание альбумина в сыворотке крови у крыс со слабо-, средне- и сильновыраженным аутоиммунным тиреоидитом было в 1,2; 1,4 и 1,4 раза ($P < 0,001$) соответственно больше по сравнению с показателями крыс контрольной группы. Содержание мочевой кислоты по сравнению с контролем у крыс со слабовыраженным АИТ было в 2,7 раз, у животных со средневыраженным АИТ – в 3,8 раз, а у крыс с сильновыраженным АИТ – в 4,5 раза выше, чем в контроле ($P < 0,001$). Умеренная положительная корреляционная зависимость наблюдалась между титром анти-ТПО и альбумином ($r=0,65$) в сыворотке крови крыс и сильная положительная связь – между титром анти-ТПО и мочевой кислотой ($r=0,84$).

Активность некоторых ферментов крови у крыс с разной выраженностью АИТ представлена в Таблице 2. Активность α -амилазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови у крыс с АИТ статистически достоверно возрастала ($P < 0,001$) по сравнению со здоровыми крысами. Так, активность α -амилазы у крыс со слабо-, средне- и сильновыраженным АИТ по сравнению с контрольными величинами соответственно увеличивалась в 3,4; 19,9 и 17,1 раз; активность аланинаминотрансферазы – в 3,0; 4,1 и 4,9 раз, а активность аспартатаминотрансферазы – в 1,8; 1,4 и 1,2 раза.

Таблица 2

Изменения активности ферментов в сыворотке крови крыс в зависимости от степени выраженности АИТ ($M \pm m$; Ед/л)

Ферменты	Группы животных			
	Контроль (n=12)	Опыт 1 (n=14)	Опыт 2 (n=14)	Опыт 3 (n=14)
α -Амилаза P	337,9 $\pm$ 23,7 -	1138,2 $\pm$ 10,72 <0,001	6723,3 $\pm$ 241,2 <0,001	5779,4 $\pm$ 322,1 <0,001
ЩФ P	49,5 $\pm$ 3,5 -	36,5 $\pm$ 2,0 <0,001	39,0 $\pm$ 1,0 <0,001	31,0 $\pm$ 1,5 <0,001
АЛТ P	60,1 $\pm$ 5,1 -	180,6 $\pm$ 5,1 <0,001	245,0 $\pm$ 10,5 <0,001	295,0 $\pm$ 25,5 <0,001
АСТ P	57,9 $\pm$ 4,9 -	106,6 $\pm$ 6,7 <0,001	82,9 $\pm$ 4,2 <0,001	71,5 $\pm$ 4,8 <0,001
КФК P	430,3 $\pm$ 68,6 -	73,3 $\pm$ 2,5 <0,001	51,7 $\pm$ 68,6 <0,001	41,4 $\pm$ 2,4 <0,001

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа.

Активность креатинфосфокиназы и активность щелочной фосфатазы крови не увеличивалась, а напротив, уменьшалась. Уменьшение активности креатинфосфокиназы у крыс со слабовыраженным АИТ было в 5,9 раз, у животных со среневыраженным АИТ в 8,3 раза и у крыс с сильновыраженным АИТ в 10,4 раза по сравнению с показателями крыс контрольной группы; активность щелочной фосфатазы уменьшилась в 1,4; 1,3 и 1,6 раз соответственно по сравнению с контролем. В зависимости от степени тяжести АИТ положительная корреляционная зависимость была отмечена для активности аланинаминотрансферазы ($r=0,85$), а отрицательная корреляция для активности щелочной фосфатазы ($r=-0,66$) и креатинфосфокиназы ($r=-0,59$) сыворотки крови.

Выявлено, что в зависимости от степени выраженности АИТ содержание общего белка, альбумина, мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы и концентрация ионов кальция возрастали. В увеличении активности α -амилазы и аспартатаминотрансферазы зависимости от тяжести АИТ не было выявлено. Активность щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы, а также концентрация ионов калия у крыс с АИТ, напротив, уменьшались, по мере увеличения титра антител к тиреодипероксидазе. При этом содержание глюкозы и холестерина у крыс с заболеванием щитовидной железы различной степени было на уровне контроля.

Следовательно, терапия аутоиммунного заболевания щитовидной железы может быть направлена как на восстановление функции самой щитовидной железы, так и на коррекцию метаболических путей, связанных с прогрессирующим увеличением анти-ТПО, что возможно предупредит не только развитие аутоиммунного гипотиреоза, но и предрасположенность к другим сопутствующим нарушениям. Те показатели, которые изменяются в зависимости от АИТ различной тяжести довольно заметно (увеличение активности аланинаминотрансферазы и содержания ионов кальция в сыворотке крови), возможно, могут служить в качестве метаболических маркеров крови о степени тяжести АИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Houssay B. A. The thyroid and diabetes. *Vitamins & Hormones*. 1946;4:187–206. doi: 10.1016/S0083-6729(08)61083-3. [CrossRef] [Google Scholar]
2. Cortizo A. M., Chazenbalk G. D., de Gagliardino E. E., Garcia M. E., Pisarev M. A., Gagliardino J. J. Thyroid hormone binding and deiodination by pancreatic islets: relationship with the in vitro effect upon insulin secretion. *Acta Endocrinologica*. 1987;116(1):66–72. [PubMed] [Google Scholar]
3. Crunkhorn S., Patti M. E. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism and diabetes risk. *Thyroid*. 2008;18(2):227–237. doi: 10.1089/thy.2007.0249. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Wu Q., Rayman M.P., Lu H., Schomburg L. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100. P. 4037–4047.
5. Романенко И.Г., Кекош Е.А. Изменения пародонта при экспериментальном моделировании тиреоидита Хашимото у крыс. *Пародонтология* №2 (79) 2016, 43–47 С].