

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Н.А. Балакирев, академик РАН

А.А. Дельцов, В.И. Максимов, С.А. Козлов, И.Н. Староверова, доктора биологических наук

Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина,
109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д.23.
E-mail: Balakirev@mgavmib.ru

Исследовали поведенческую активность крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции йодсодержащими препаратами. Установлено, что при введении в течение 8 нед тиреостатика мерказолила у белых крыс развивается экспериментальный гипотиреоз, при котором наблюдалось снижение содержания тироксина до $5,25 \text{ нг/мл}$, повышение содержания тиреотропного гормона до $8,75 \text{ нг/мл}$. У животных из контрольной (здоровой) группы эти показатели составляли соответственно $43,70$ и $1,73 \text{ нг/мл}$. Далее больным экспериментальным гипотиреозом животным вводили йодсодержащие препараты (седимин- Fe^+ , седимин- Se^+) в виде инъекций внутримышечно 2 раза с интервалом 10 сут и препарат био-железо с микроэлементами перорально в течение 20 сут. У животных, которым вводили Седимин- Fe^+ и Седимин- Se^+ , содержание тироксина составило соответственно $52,7 \pm 3,48$ и $54,8 \pm 4,17 \text{ нг/мл}$, получавших с кормом препарат Био-железо с микроэлементами – $56,2 \pm 4,13 \text{ нг/мл}$, у больных животных, не получавших препараты – $5,25 \pm 0,55 \text{ нг/мл}$. Содержание тиреотропного гормона составило соответственно $0,37 \pm 0,14$, $0,51 \pm 0,18$, $0,47 \pm 0,15 \text{ нг/мл}$, $8,75 \pm 0,55 \text{ нг/мл}$.

BEHAVIORAL ACTIVITY OF RATS IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM, AND ITS CORRECTION WITH IODINE-CONTAINING PREPARATIONS

Balakirev N.A., Deltsov A.A., Maksimov V.I., Kozlov S.A.,
Staroverova I.N.

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MBA named after K.I. Scriabin
109472, Moskva, akademika Skryabina, 23
E-mail: Balakirev@mgavmib.ru

Investigated the behavioral activity of rats in experimental hypothyroidism and its correction with iodine-containing drugs. It has been established that with the introduction of mercazole thyreostatics for 8 weeks in white rats, experimental hypothyroidism develops. In which there was a decrease in the content of thyroxine (T4) to 5.25 ng / ml , an increase in the content of thyroid stimulating hormone (TSH) to 8.75 ng / ml , while in animals from the control (healthy) group, these indicators were: average T4 content - 43.70 ng / ml ; the average content of TSH is 1.73 ng / ml . Next, animals with iodine-containing preparations (Sedimin- Fe^+ , Sedimin- Se^+) were administered to patients with experimental hypothyroidism as an intramuscular injection, 2 times with an interval of 10 days, and a bio-iron preparation with trace elements orally for 20 days. . So in the experimental groups that were injected drugs Sedimin- Fe^+ and Sedimin- Se^+ T4 value recovered to 52.7 ± 3.48 and $54.8 \pm 4.17 \text{ ng / ml}$, respectively. In the group of the bio-iron with micronutrients receiving the feed, the T4 value reached $56.2 \pm 4.13 \text{ ng / ml}$, while in sick animals this indicator was $5.25 \pm 0.55 \text{ ng / ml}$. The value of TSH, after treatment with iodine-containing preparations, also returned to normal and after application of the drug Sedimin- Fe^+ + 0.37 ± 0.14 , Sedimin- Se^+ + 0.51 ± 0.18 and Bio-iron with trace elements $0.47 \pm 0.15 \text{ ng / ml}$, while in sick animals this indicator was $8.75 \pm 0.55 \text{ ng / ml}$.

Ключевые слова: крысы, экспериментальный гипотиреоз, йодсодержащие препараты

Key words: rats, experimental hypothyroidism, iodine-containing drugs

Жизнедеятельность организма животного связана с осуществлением физиологических процессов и функций в нем. Организм имеет множество связей с окружающей средой и осуществляются они через все его функциональные системы, на которые прямо или косвенно воздействуют факторы окружающей среды, что приводит к изменению в их деятельности. Факторы внешней среды не вызывают в организме животного в целом значительных нарушений в физиологических процессах, обеспечивающих его гомеостаз. Гомеостаз

поддерживается путем изменений вегетативных функций – состава крови, кровообращения, пищеварения, обмена веществ и энергии, выделения, инкреции желез внутренней секреции и др. и путем изменения поведения животного, включая процессы адаптации и координации физиологических процессов, обеспечивающих постоянство организма и в норме, и при изменившихся условиях [1, 2].

Минеральные вещества, поступающие в организм животных с кормом и водой, участвуют в физиологи-

ческих процессах. Важное значение имеют микроэлементы – железо, медь, цинк, йод, марганец, кобальт, молибден, селен, которые являются жизненно необходимыми [3–5].

Известно, что при недостатке, избытке или дисбалансе минеральных веществ в пище или же при нарушении обмена их в организме у животных возникают нарушения и наиболее часто из-за недостатка йода в организме. Дефицит его в воде и кормах является основной причиной заболевания, называемого эндемическим зобом. Появлению зоба способствует поедание животными большого количества кормов, содержащих тиреостатические вещества (гойтрогенные вещества). Йод-депрессивным действием обладают нитраты, парааминосалициловая кислота, соединения тиомочевин, тиосурацил, сульфаниламиды, цианогенные глюкозиды [6–8].

Для коррекции возникающих микроэлементозов у животных используют различные препараты, включающие микроэлементы направленного действия, то есть для коррекции физиологических процессов и функций при недостатке, избытке или дисбалансе определенного микроэлемента. Разработка данных препаратов является одним из приоритетных направлений в ветеринарии и биологии. Препараты вводят животным в корм или применяют в виде инъекции. Поэтому в настоящее время наиболее актуальным является поиск комплексных препаратов микроэлементов для орального применения, которое более физиологично для их усвоения [9, 10].

Цель данного исследования – определение степени влияния препаратов йода Седимин-Se⁺, Седимин-Fe⁺, Био-железо с микроэлементами на поведенческую активность лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе.

Седимин-Fe⁺ лекарственное средство в виде раствора, содержащего в 1 см³: железа (III) – 50,0 мг, йода 5,5–7,5 мг, селена 0,07–0,09 мг (соответствует 0,16–0,20 мг/см³ селенита натрия);

Седимин-Se⁺ аналогичный препарат, но 1 см³ лекарственного средства содержит: железа (III) 18–20 мг, йода 5,5–7,5 мг, селена 0,15 мг (соответствует 0,32–0,40 мг/см³ селенита натрия);

Био-железо с микроэлементами (производство Фирмы «А-БИО», Москва) – железо-гидроксид полимальтозный комплекс в форме раствора для орального применения. В состав 1 см³ раствора входят: 50,0 мг железа (III-валентного) в форме железо-гидроксид полимальтозного комплекса, 4,0 мг меди, 0,25 мг кобальта, 0,25 мг селена, 0,15 мг йода.

Табл. 1. Показатели горизонтальной, исследовательской и вертикальной активности

День	Горизонтальная активность		Исследовательская активность		Вертикальная активность	
	Группы					
	контрольная	опытные	контрольная	опытные	контрольная	опытные
1 – й	37,5 (7÷54)	12 (6÷31)	17 (11÷29)	11 (7÷15)	13 (11÷15)	11 (3÷24)
2 – й	8 (2÷35)	0 (0÷4)	8 (3÷10)	5 (2÷10)	5 (3÷9)	5 (2÷10)
3 – й	11(0÷28)	1 (0÷26)	4 (1÷13)	2 (0÷4)	4 (1÷6)	4 (2÷14)

Табл. 2. Показатели дефекаций, уриаций и груминга

День	Число дефекаций		Число уриаций		Показатели груминга	
	Группы					
	контрольная	опытные	контрольная	опытные	контрольная	опытные
1 – й	0 (0÷2)	4 (2÷6)	0 (0÷0)	1 (0÷2)	2 (1÷3)	4 (1÷5)
2 – й	4(0÷6)	4 (2÷6)	1,5 (1÷2)	1 (0÷2)	3,5 (1÷9)	3 (2÷5)
3 – й	4 (1÷6)	4 (1÷4)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	2 (0÷4)	3 (2÷4)

Табл. 3. Уровень тиреоидных гормонов после лечения экспериментального гипотиреоза

Показатель, нг/мл	Группа				
	I (контрольная)	II	III	IV	V
Тиронин	1,30±0,14	1,10±0,11*	1,30±0,15*	1,20±0,12*	0,95±0,12*
Тироксин	43,70±4,22	52,7±3,48*	54,80±4,17*	56,20±4,13*	5,25±0,55*
Тиреотропный гормон	1,73±0,20	0,37±0,14*	0,51±0,18*	0,47±0,15*	8,75±0,55*

* P < 0,05 по сравнению с контролем.

Методика. Исследования проводили в условиях кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина. Опыты выполняли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г., №7550) и Хельсинской Декларацией 2000 г [11].

Проведено две серии опыта на белых крысах линии Wistar, массой 180–200 г., разделенных на 5 групп, по 20 особей в каждой.

В первой серии опыта путем введения животным II – V групп внутрь фармакопейного тиреостатика мерказолила в дозе 10 мг/кг на протяжении 2 мес имитировали гипотиреоз. За счет введения данного препарата вызывали замедление активности тиропероксидазы. Применение препарата приводит к снижению синтеза тироксина в щитовидной железе, увеличению скорости выведения йодидов, подавлению активности ферментных систем, принимающих участие в окислении йодидов в йод. Это ингибирует йодирование

тиреоглобулина и задерживает превращение дийодтирозина в тироксин. Животным I (контрольной) группы мерказолил не вводили, они оставались клинически здоровыми в течение опыта.

Во второй серии опыта крысам II и III групп вводили соответственно седимин-Fe⁺ и седимин-Se⁺ виде инъекций внутримышечно 2 раза с интервалом в 10 сут, крысам IV группы с кормом вводили био-железо с микроэлементами на протяжении 20 сут. Животные IV и V групп препараты не получали.

Кровь брали 4 раза: до введения тиреостатика, через 8 нед для диагностики гипотиреоза, на 10-е и 20-е сутки лечения. Концентрацию тиреоидных гормонов определяли на иммуноферментном анализаторе statfax 2100 (производитель «Awareness Technology Inc», США).

Неврологические исследования проводили путем анализа поведенческой активности животных. Для исследований поведенческой активности применяли тест «открытое поле» это освещенная арена в форме квадрата, которая разбита на 16 равных частей. Принцип методики заключается в фиксации числа переходов животного по разбитым на дне «поля» квадратам. Количество переходов расценивается как мера локомоции (горизонтальной активности); критерием ориентировочной реакции (вертикальной активности) количество подъемов на задние лапы; количество фекальных болюсов является проявлением вегетативных последствий эмоциональной реакции страха, являющихся реакцией животного на незнакомую обстановку. В центре дна «поля» были сделаны отверстия с целью анализа исследовательской активности животных в незнакомой обстановке, что повысило информативность проводимых опытов. Показатель исследовательской активности животного количество выглядываний через отверстия. Фиксировали и количество умывальных движений, движений чистки шерсти (груминг).

Результаты и обсуждение. В первой серии опыта при гематологическом исследовании до лечения установлено, что вследствие введения тиреостатика мерказолила в течени 2 мес у белых крыс II – V групп развился гипотиреоз.

Произошло снижение содержания тироксина в среднем до 5,25 нг/мл, тиронина – до 0,95 нг (мл), повышение содержания тиреотропного гормона до 8,75 нг/мл. У животных контрольной (I) группы эти показатели составили соответственно 43,70; 1,30; 1,73 нг/мл.

То есть под влиянием мерказолила, способствующего понижению функции щитовидной железы и повышению гормональной активности гипофиза, развивается гипотиреоз. В результате морфо-физиологических исследований крови у этих животных выявлен лейкоцитоз – количество лейкоцитов составило $14,3 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, у здоровых животных – $6,0 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Достоверных данных о различиях остальных показателей крови опытных и контрольной групп не обна-

ружено, их изменения не выходили за пределы физиологической нормы.

При физиологическом осмотре опытных животных были выявлены клинические проявления гипотиреоза – потускнение и матовость волос, облысение в области загривка, вялость и ухудшение аппетита.

Анализ двигательной активности крыс, основанный на подсчете числа пересеченных квадратов, выявил, что крысы всех опытных групп в период наблюдения за их поведением в открытом поле меньше двигаются, чем контрольная (табл. 1). Имеющиеся различия статистически значимы. Меньшая двигательная активность объясняется длительным временем их пребывания в состоянии неподвижности и позволяет предположить, что эти животные являются эмоционально неустойчивыми и им характерна высокая степень тревожности. В первый день исследования были зафиксированы наиболее значимые различия между значениями крыс опытных и контрольной групп – уменьшение в 3 раза горизонтальной активности и в 1,5 раза исследовательской активности. Наибольшая разница горизонтальной активности отмечена на 2-й и 3-й дни.

Отмечено повышение и преобладание исследовательской активности крыс при повторном прохождении открытого поля, так как у них имеется в памяти первый опыт и обстановка не является для них незнакомой.

Уринации (количество мочеиспусканий) и количество болюсов (акт дефекаций) показывают реакцию вегетативной системы на новизну обстановки (табл. 2). Их количество является, по мнению большинства исследователей, важным показателем эмоционального фона животного и считается одним из главных. В процессе опыта существенных различий о этим показателям не отмечена. Число совершенных умывальных движений чистки шерсти (груминг) у крыс опытных групп было больше, чем у контрольных. Отмечено, что основная часть животных не интересовалась новой и незнакомой им обстановкой. У животных наблюдались периодические почесывания.

Следовательно при гипотериозе, у крыс гипофункция щитовидной железы приводит к гиподинамии, проявляющейся статистически существенным уменьшением горизонтальной активности.

Во второй серии опыта после применения в терапевтических дозах йодсодержащих препаратов (седимин-Fe⁺, седимин-Se⁺) и препарата био-железо с микроэлементами у крыс II-IV групп отмечено полное восстановление показателей, характеризующих функцию щитовидной железы (табл. 3).

В результате анализа поведения крыс после курса лечения в тесте «открытое поле» существенных различий между животными опытных и контрольной групп не отмечено.

Следовательно, применение исследуемых препаратов при экспериментальном гипотиреозе способствует полному выздоровлению животных, восстанов-

лению функции щитовидной железы и поведенческой активности.

Литература.

1. Гомеостаз. Под ред. П.Д. Горизонтова - М., Медицина, 1976. - 464 с.
2. Лысов В.Ф., Максимов В.И. Содержание катехоламинов в связи с калий-натриевым балансом в тканях органов у ягнят в различные фазы раннего постнатального периода // В книге: Физиология вегетативной нервной системы. 1979 С. 215-217.
3. Староверова И.Н., Максимов В.И., Зайцев С.Ю. Определение дефицита минеральных веществ у пушных зверей // Доклады Россельхозакадемии – 2010. - № 3. – С. 41-43.
4. Максимов В.И., Лысов В.Ф. Некоторые аспекты этиологии животных // Вестник Россельхозакадемии. – 2006. – 2. – С. 21-22.
5. Антипов А.А., Дельцов А.А. Влияние энтеральных лекарственных препаратов железа на клиническое состояние крыс и морфологию кишечника в эксперименте по изучению отрой токсичности // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2014. – 1. С. 16-19.
6. Дельцов А.А., Косова И.В. Анализ сферы обращения лекарственных средств для ветеринарного применения // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2014. – 7-8. С. 29-31.
7. Шантыз А.Ю., Шантыз А.Х., Дробинко А.П. Изменения морфологических структур и гормонального фона щитовидной железы при гипотериозе и его коррекции // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – 47. – С. 126-128.
8. Staroverova I.N., Maksimov V.I., Zaitsev S.Yu. Determination of deficiency of mineral substances in furbearing animals – // Russian Agricultural Sciences. 2010.-Vol. 36. - №3.- P. 198-200.
9. Дельцов А.А., Сдобоев Ц.Ц., Чупраков С.Г., Щукин М.В. Оксидативный статус крови телят при профилактике железодефицитной анемии в зоне радиации // Ветеринария. – 2011. – 12. – С. 13-16.
10. Максимов В.И., Лысов В.Ф. Проблемы в формировании этиологии животных // В сбор.: Бюллетень сибирской медицины. – Томск. 2005. С. 72.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. /Под ред. Р.У. Хабриева – М.: Издательский дом «Русский врач». – 2005. – 832 с.

Поступила в редакцию 18.06.18

После доработки 15.10.18

Принята к публикации 17.10.18