

УДК 612.826.33.018.2:616.441-008.64

*Л.А.Бондаренко, А.Р.Геворкян***ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ГОРМОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У СТАРЫХ КРЫС С ВОЗРАСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ**Лаборатория хроноэндокринологии (зав. – д.биол.н. Л.А.Бондаренко)  
ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины», г. Харьков

**Резюме.** На старых крысах 18-20 мес. популяции Wistar с возрастным гипотиреозом изучены изменения гормональной активности гипофизарно-тиреоидной системы под влиянием курсового введения мелатонина в физиологических дозах. Показано, что восполнение возрастного дефицита мелатонина в старом организме

вызывает дозозависимое стимулирующее действие на гормональную активность щитовидной железы, причем это влияние прямое, поскольку тиреотропная функция гипофиза не вовлекается в данный процесс.

**Ключевые слова:** гипофиз, щитовидная железа, гипотиреоз, мелатонин.

**Введение.** На основании изучения характера зпифизарно-тиреоидных взаимоотношений, проведенных ранее на молодых животных репродуктивного возраста (с нормально функционирующими пинеальной и щитовидной железами) установлено, что введение мелатонина в фармакологических дозах угнетает тиреоидную активность [7, 9], а насыщение организма тироксином, наоборот, заметно стимулирует мелатонинообразующую функцию пинеальной железы [2]. На основании этих данных сделано заключение о том, что эпифиз и щитовидная железа взаимодействуют по принципу отрицательной обратной связи [11].

Вместе с тем, известно, что на нисходящем этапе онтогенеза происходит параллельное снижение и гормональной активности щитовидной железы, и мелатонинообразующей функции эпифиза мозга [1, 8, 12].

Учитывая, что мелатонин обладает седативным, гипохолестеринемическим, противосклеротическим, кардиопротекторным и антигипертензивным действием, стимулирует иммунную систему, активность ферментов антиоксидантной защиты и является самой мощной ловушкой для свободных радикалов, а также обладает иными полезными свойствами, лежащими в основе его геропротекторных эффектов, препараты мелатонина в клинической практике назначают преимущественно людям пожилого и старческого возраста [10].

Принимая во внимание, что в процессе старения гормональная активность щитовидной железы постепенно снижается, приводя к развитию возрастного гипотиреоза, а также учитывая вышеизложенные данные об ингибирующем влиянии мелатонина на биосинтез и секрецию тиреоидных гормонов в молодом возрасте, целесообразность назначения препаратов мелатонина с точки зрения эндокринолога была поставлена под сомнение. Данные же о влиянии мелатонина на гормональную активность щитовидной железы и регулирующих ее нейроэндокринных центров (гипофиза и эпифиза) в пожилом и старческом возрасте до настоящего времени отсутствуют.

**Цель исследования.** Изучить влияние курсового введения мелатонина на гормональ-

ную активность щитовидной железы и тиреотропную функцию гипофиза у старых крыс.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 72 старых (возраст 18-20 мес.) самцах крыс популяции Wistar, которых содержали в стандартных условиях вивария. Исследования проведены зимой (при световом режиме 8 час свет:16 час темнота). Мелатонин (Sigma, США), растворенный в физиологическом растворе (со следами этанола), подопытным животным вводили внутривентриально в дозах 0,05 мг/кг либо 0,5 мг/кг массы тела ежедневно в конце световой фазы (за 1 час до наступления темноты) в течение 10 дней; контрольным животным вводили эквивалентный объем растворителя. Животных выводили из эксперимента в соответствии с условиями эвтаназии, указанными в методических рекомендациях МЗ Украины и общими этическими принципами проведения экспериментов на животных, согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 2003) [6].

Указанные выше дозы мелатонина экспериментальным путем установлены нами ранее как физиологические [3]. Гормональную активность щитовидной железы оценивали по данным определения концентрации в крови тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ), а тиреотропную функцию гипофиза по данным определения тиреотропного гормона (ТТГ) иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 303 plus» (фирмы «Awareness Technology», США) с использованием наборов «Алкор-Био» (Россия). Дополнительным критерием оценки тиреоидной активности служил коэффициент  $T_3/T_4$ . Для анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения использовали критерий W Шапиро-Уилка [5]. Поскольку представленные в работе количественные данные имели нормальное распределение, цифровой материал обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Наши предыдущие исследования по установ-

Таблица

**Влияние курсового введения мелатонина на гормональную активность гипофизарно-тиреоидной системы у старых крыс**

Группы, условия эксперимента, количество животных	Статистические показатели	Концентрация гормонов в крови			Коэффициент $T_3/T_4 \times 10^2$
		$T_4$ , нмоль/л	$T_3$ , нмоль/л	ТТГ, мМЕд/л	
I Интактный контроль ( $n_1=12$ )	$\bar{x} \pm s$ $n_2$	12 48,34±1,89	12 1,37±0,03	10 0,13±0,01	12 2,88±0,12
II Введение мелатонина в дозе 0,05 мг/кг ( $n_1=12$ )	$\bar{x} \pm s$ $n_2$ $P_{I-II}$	12 56,69±2,09 <0,01	12 1,60±0,03 <0,001	10 0,13±0,01 >0,05	12 2,84±0,11 >0,05
III Введение мелатонина в дозе 0,5 мг/кг ( $n_1=13$ )	$\bar{x} \pm s$ $n_2$ $P_{I-III}$ $P_{II-III}$	13 65,42±2,31 <0,001 <0,01	13 1,82±0,04 <0,001 <0,001	10 0,12±0,01 >0,05 >0,05	13 2,81±0,10 >0,05 >0,05

Примечание.  $n_1$  – количество животных,  $n_2$  – количество определений, P – значимость изменений между показателями сравниваемых групп

лению тиреоидной активности крыс разного возраста показали, что концентрация тиреоидных гормонов в крови у старых животных по сравнению с молодыми половозрелыми значительно снижена, что указывает на развитие у них возрастного гипотиреоза [4]. Одновременное определение концентрации мелатонина в крови у этих же животных позволило установить значительное снижение концентрации в крови и этого гормона, что, в свою очередь, свидетельствует о развитии гипопинеализма, который характеризуется в первую очередь дефицитом мелатонина в организме [3]. Эти данные полностью согласуются с имеющимися в литературе [1] и указывает на то, что на нисходящем этапе онтогенеза возрастной гипотиреоз развивается на фоне ярко выраженной мелатониновой недостаточности.

Данные о влиянии восполнения мелатонина в организме старых крыс путем его курсового введения на гормональную активность щитовидной железы представлены в таблице.

Как видно из таблицы, после 10-дневного введения мелатонина в дозе 0,05 мг/кг по сравнению с контрольной группой концентрация  $T_4$  составляет 117,27 % ( $P<0,01$ ), а  $T_3$  – 116,79 % ( $P<0,001$ ), что указывает на усиление тиреоидной активности.

В группе животных, которым вводили мелатонин в дозе 0,5 мг/кг, увеличение гормональной активности щитовидной железы выражено ярче: концентрация  $T_4$  в плазме составляет 135,33 % ( $P<0,001$ ), а  $T_3$  – 132,85 % ( $P<0,001$ ) относительно контрольной группы. Более того, статистически значимые изменения отмечаются и при сравнении двух подопытных групп ( $P<0,01$  для  $T_4$  и  $P<0,001$  для  $T_3$ ), что указывает на дозозависимое стимулирующее влияние мелатонина на сниженную с возрастом гормональную активность щитовидной железы у старых крыс.

Отсутствие изменений со стороны показателей коэффициента  $T_3/T_4$  у подопытных животных обеих групп указывает на то, что повышение уровня  $T_4$  и  $T_3$  в крови старых крыс под влиянием мелатонина происходит равномерно, что важно в плане теоретического обоснования целесообразности назначения препаратов мелатонина в гериатрической практике.

Для объяснения механизма стимулирующего влияния мелатонина на гормональную активность щитовидной железы значительный интерес представляют данные одновременного определения ТТГ в крови, которые свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений этого показателя у животных обеих подопытных групп. На основании полученных данных становится возможным сделать вывод о том, что мелатонин в старом организме оказывает прямое действие на щитовидную железу, а не опосредованное (через гипофиз).

#### Выводы

1. У старых животных с возрастным гипотиреозом мелатонин, введенный в физиологических дозах, оказывает дозозависимое стимулирующее влияние на гормональную активность щитовидной железы.

2. Увеличение концентрации  $T_4$  и  $T_3$  у старых крыс под влиянием курсового введения мелатонина происходит равномерно, вследствие чего соотношение  $T_3/T_4$  не изменяется.

3. Мелатонин в старом организме оказывает прямое действие на щитовидную железу, а не опосредованное через тиреотропную функцию гипофиза.

4. Представленные данные следует рассматривать как теоретическое обоснование целесообразности назначения препаратов мелатонина в гериатрической практике у больных с возрастным гипотиреозом.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии / В.Н.Анисимов. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2004. – 308 с.
2. Бондаренко Л.А. Влияние избытка и недостатка тиреоидных гормонов в организме на концентрацию мелатонина в крови у половозрелых самцов крыс / Л.А.Бондаренко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1991. – № 6. – С. 590-591.
3. Бондаренко Л.А. Установление физиологической дозы экзогенного мелатонина для старых крыс с возрастным гипотиреозом / Л.А.Бондаренко, Т.В.Горбач, А.Р.Геворкян // Пробл. эндокрин. патол. – 2008. – № 3. – С. 56-61.
4. Бондаренко Л.А. Возрастные особенности суточных колебаний гормональной активности гипофизарно-тиреоидной системы у крыс / Л.А.Бондаренко, А.Р.Геворкян // Пробл. эндокрин. патол. – 2009. – № 1. – С. 52-57.
5. Гельман В.Я. Медицинская информатика / В.Я.Гельман. – СПб.: Питер, 2002. – 462 с.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / За ред. О.Г.Резнікова // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
7. Ром-Бугославская Е.С. Влияние эпифизарного гормона мелатонина на гормональную активность щитовидной железы крыс / Е.С.Ром-Бугославская, В.С.Щербакова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1985. – № 4. – С. 46-49.
8. Щитовидная железа: гериатрические аспекты / А.В.Шабалин, Ю.А.Курова, О.Д.Рымарь [и др.] // Клин. геронтол. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 27-32.
9. Lewinski A. Melatonin and the thyroid gland / A.Lewinski, M.Karbownik // Neuro Endocrinol. Lett. – 2002. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 173-181.
10. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance / R.J.Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 273-285.
11. Rom-Bugoslavskaya E.S. Direct and reverse bonds in the system epiphysis-thyroid gland / E.S.Rom-Bugoslavskaya, V.S.Scherbakova, L.A.Bondarenko // Melatonin: General biological and oncoradiological aspects: Proceedings of International Symposium. – Obninsk. – 1994. – P. 42-43.
12. Sawin C.T. Thyroid disease in older persons. In: Disease of thyroid / Ed. Braverman. – Humana Press, Totowa New Jersey. – 1997. – P. 103-124.

### ВПЛИВ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА ГОРМОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У СТАРИХ ЩУРІВ З ВІКОВИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

*Л.О.Бондаренко, А.Р.Геворкян*

**Резюме.** На старих щурах 18-20 міс. популяції Wistar із віковим гіпотиреозом вивчені зміни гормональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи під впливом курсового уведення мелатоніну у фізіологічних дозах. Показано, що поповнення вікового дефіциту мелатоніну в старому організмі викликає дозозалежний стимулювальний вплив на гормональну активність щитоподібної залози, причому цей вплив прямий, оскільки тиреотропна функція гіпофіза не залучається в даний процес.

**Ключові слова:** гіпофіз, щитоподібна залоза, гіпотиреоз, мелатонін.

### THE INFLUENCE OF A COURSE INJECTION OF MELATONIN ON THE HORMONAL ACTIVITY OF THE HYPOPHYSEAL-THYROID SYSTEM IN OLD RATS WITH AGE-RELATED HYPOTHYROIDISM

*L.A.Bondarenko, A.R.Gevorkyan*

**Abstract.** Changes of the hormonal activity of the hypophyseal-thyroid system under the influence of a course injection of melatonin in physiological doses have been studied on old rats (18-20 months) of the Wistar population with age-related hypothyroidism. It is shown, that making up for the age-related deficiency of melatonin in an old organism causes a dose-dependent stimulating action on the hormonal activity of the thyroid gland, and this influence is direct as the thyrotropic function of the hypophysis is not involved in this particular process.

**Key words:** hypophysis, thyroid gland, hypophyrosis, melatonin.

SI-V.Y.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkov)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.38-40

Надійшла до редакції 4.07.2009 року