

Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc : распределение РФП в обеих долях неравномерное. В нижнем сегменте правой доли накопление РФП повышено — функционирующий узел.

Цитология: коллоидный, пролиферирующий зоб с кистозными изменениями и признаками функциональной активности. Больному был поставлен диагноз: многоузловой токсический зоб, тиреотоксикоз средней степени тяжести, ассоциированный с приемом кордарона. Сопутствующий диагноз: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Нарушение ритма сердца, мерцательная аритмия, постоянная форма. НК2А.

В связи с диагностированным узловым токсическим зобом начата терапия тиреостатиками: мерказолил 40 мг/день. Кордарон был отменен. Ввиду того что через 1 мес компенсации тиреотоксикоза не наступило при использовании полной дозы препарата, что указывало на деструктивную форму тиреотоксикоза, к лечению был добавлен преднизолон в дозе 20 мг. Тиреотоксикоз был компенсирован через 3 мес приема тиреостатиков и глюкокортикоидов.

Данный пример демонстрирует развитие функциональной автономии на фоне эндемического зоба. Прием фармакологических доз йода в составе кордарона привел к развитию или обострению тиреотоксикоза и к ухудшению течения мерцательной аритмии — переходу в постоянную форму. Патогенез тиреотоксикоза у больного носит смешанный характер: из ткани ЩЖ (деструкция), на что указывают критически высокий уровень тиреоидных гормонов в крови и данные УЗИ, и автономного узла, что подтверждается радиоизотопным исследованием. Высказанные предположения в даль-

нейшем были подтверждены результатами гистологического исследования.

В йоддефицитных районах, где отсутствует йодная профилактика или она стала проводиться в не столь отдаленные сроки, чтобы предупредить развитие тиреотоксикоза и его сердечных осложнений, до назначения лекарственных препаратов, содержащих йод, необходимо провести обследование для исключения функциональной автономии ЩЖ.

В районах легкого или умеренного йодного дефицита лица с автономными образованиями в ЩЖ остаются эутиреоидными или у них развивается гипертиреоз. Об автономной секреции свидетельствуют сниженная концентрация ТТГ, наличие "горячих" узлов при сцинтиграфии, т. е. узлов, активно поглощающих радиоизотоп. В условиях йодного дефицита автономная секреция может не проявляться, но после введения йода, например с рентгеноконтрастными препаратами или лекарственными средствами (кордарон), или увеличения потребления йода на фоне йодной профилактики (пищевые добавки, биодобавки) йод накапливается в узлах, стимулируя синтез и секрецию тиреоидных гормонов и вызывая развитие тиреотоксикоза.

Таким образом, в эндемических районах зоб проходит несколько этапов в своем развитии: от диффузного и узлового/многоузлового до функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза. Поскольку развитие функциональной автономии длится годами, теряется причинно-следственная связь между дефицитом йода и его последствиями, в то время как длительная йодная профилактика снижает частоту тиреотоксикоза.

Поступила 30.08.04

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357.03:616-001.17].036.8.076.9

Ю. Клебасовас¹, Л. Лашас¹, Д. Лашене¹, Д. Пангоните²

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА БИОСОМЫ НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ГЛУБОКОГО ОЖОГА КОЖИ КРЫС

Институт эндокринологии (дир. — проф. Л. Лашас)¹, Институт кардиологии (дир. — проф. П. Грибаускас)²
Каунасского медицинского университета, Литва

Цель работы — подобрать параметры экспериментальной модели ожога и определить влияние препарата рекомбинантного гормона роста человека биосомы (ЗАО "Biotechna", Литва) на процесс заживления ожоговой раны. Крысы линии Wistar методом случайного отбора были разделены на 2 группы: ОРК — получавшие инъекции плацебо и ОРГ — ежедневно получавшие инъекции биосомы в дозе 2,0 мг/кг. Для воспроизведения ожоговой раны применяли модель контактного ожога. Глубину раны контролировали путем морфологической оценки препарата тканей ожоговой раны, проводимой в 0-й день нанесения ожога. Процесс заживления раны связывали с изменением площади грануляционного дефекта кожи, выраженного в см².

Статистически достоверную разницу величин площади ран животных в 2 группах наблюдали на 10-й день заживления. На 22-й день эксперимента площадь раны крыс в группе ОРГ уменьшилась в среднем до $0,26 \pm 0,19$ см², покрылась струпом и оценена как зажившая. В группе ОРК площадь ран достигала похожей величины лишь на 28-й день заживления. Различия продолжительности заживления ран между группами ОРК и ОРГ составило 9 сут. Нагретая до 240°C и прижатая с силой 1,56 н в течение 14 с медная пластина вызывает глубокий ожог кожи крыс IIIВ степени. Инъекции биосомы сокращают заживление глубокого ожога кожи крыс на 27% по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: биосома, кожа, ожог, крысы

The purpose of the study was to select the parameters of an experimental model of burn and to determine the effects of the recombinant human growth hormone drug biosome ("BIOTECHNA" CJSC, Lithuania) burn wound healing. Wistar rats were randomly divided into 2 groups: 1) those receiving placebo injections and 2) those given daily injections of Biosome in a dose of 2.0 mg/kg. A model of contact burn was used to reproduce a burn wound. The depth of the wound was determined, by morphologically assessing a burn wound tissue specimen on day 0 of burn application. The process of wound healing was associated with the change in the skin granulation defect area expressed as cm². A statistically significant difference in the area of wounds in 2 animal groups was observed on healing day 10. On experimental day 22, the rat wound area in Group 2 decreased to an average of 0.26±0.19 cm², it was covered by crusts and regarded as healed. In Group 1, the wound area achieved the similar one only on healing day 28. The difference in the duration of wound healing between the two groups was 9 days. The copper plate heated up to 1240°C and pressed by a force of 1.56 n for 14 sec causes a deep rat skin burn of grade III B. The injections of Biosome reduced the healing of a deep skin burn in Group 2 rats by 27% as compared with Group 1 ones.

Key words: biosome, skin, burn, rats

Многогранное влияние гормона роста (ГР) на организм привлекает к себе внимание специалистов разных областей медицины. На протяжении последних десятилетий диапазон клинического применения ГР распространился за пределы области интересов лишь эндокринологов. Мощные анаболические свойства гормона роста нашли применение при коррекции послеоперационных гиперкатаболических состояний и сердечной недостаточности. Эксперименты показали эффективность ГР при лечении плохо заживающих ран различной этиологии, переломов костей, тяжелых ожогов [3, 7, 17, 19, 24, 25]. Производство рекомбинантного ГР (рГР) человека и распространение препарата на рынке лекарств послужило мощным толчком для исследования возможности его применения в различных областях медицины. Первые попытки применения рекомбинантного аналога ГР человека произведены в 1982 г. при лечении гипопитарного нанизма [12]. В 1990 г. D. Herndon и соавт. опубликовали результаты исследований по применению рГР человека при лечении тяжелых ожогов у детей [10, 11]. С этой целью использовали 2 несколько различающихся препарата рГР человека — нутропин и протропин ("Genentech Inc.", США). Протропин — рекомбинантный полипептидный гормон из 192 аминокислот с добавочной метиониновой кислотой и мол. массой 22 000 Д. Нутропин — рекомбинантный ГР с аутентичной последовательностью 191 аминокислоты. Оба препарата показали одинаково хороший результат: более быстрое восстановление структуры кожи, эпителизацию донорских ран, сокращение времени пребывания в стационаре на 25—30%.

Предприятие Литвы ЗАО "Biotechna" производит аналог ГР — биосому. Это полипептид из 190 аминокислот мол. массой 21 500 Д, аналогичный по своей аминокислотной последовательности гипопитарному ГР человека, за исключением недостающей на N-конце фенилаланиновой кислоты. Препарат зарегистрирован в фармакопейном регистре Литвы в 2000 г. под № 387. Цель нашей работы — определение влияния биосомы на скорость заживления полнослойного ожога кожи крыс IIIВ степени путем планиметрии ожоговой раны.

Материалы и методы

Согласно протоколу эксперимента, утвержденному независимой комиссией Каунасского медицинского университета по этике и Республиканской государственной пищевой и ветеринарной службой, экспериментальных животных (самок

крыс линии Wistar, альбиносов) помещали в виварий и обеспечивали сухим гранулированным комбикормом, обогащенным витаминами и минералами, при неограниченном доступе к воде. Семь дней до начала эксперимента служили для акклиматизации животных в виварии, оценки у них фазы роста волосяного покрова и дальнейшего отбора грызунов с анагенной фазой роста. Все процедуры проводили под общим обезболиванием, для которого использовали внутримышечное введение кетамина (Calypsol, "Gedeon Richter A. O.", Венгрия) 100 мг/кг и диазепекса (Grindex) 10 мг/кг для премедикации. Используя метод случайных чисел, животных разделили на 2 группы под условными названиями "ожоговая рана контрольная" — ОРК ($n = 27$) и "ожоговая рана гормональная" — ОРГ ($n = 27$). Грызунам после удаления волосяного покрова в паравerteбральной области спины на уровне пояса нижних конечностей наносили контактный ожог коммерческим паяльником мощностью 100 Вт при напряжении тока сети 220 В и частоте 50 Гц. Ожог вызывали прижатием паяльника его собственной массой 160 г (1,56 н). Дополнительного давления рукой на паяльник не производили. При температуре помещения около 20°C наконечник паяльника площадью $2,2 \times 2,2$ см² нагревался до 240°C. Экспозицию прижатия паяльника разделили на 2 периода — 10 и 4 с, между которыми проводили охлаждение ожоговой раны кусочками льда во избежание общего перегрева животного. Затем рану смазывали 1% кремом сульфадиазина серебра "Dermazin" производства KRKA. Неприлипающую повязку "Kolmi" (Финляндия) фиксировали к коже отдельными атравматическими швами. День нанесения ран животным считали 0-м. Ожоговые раны перевязывали на 4-й и 8-й день после нанесения ожога. Во время перевязки рану фотографировали, помещая в поле зрения метку стандартной величины 2×2 см². Во время 2-й перевязки производили некрэктомию, механически удаляя нежизнеспособные ткани. Затем перевязки проводили каждый 2-й день. Во время перевязок проводили туалет ран, промывая их 0,05% раствором хлоргексидина. Процесс заживления ран оценивали по уменьшению их площади. Для этого фотографическое изображение ран преобразовывали в числовое с дальнейшей обработкой его компьютерной программой "Image Tool" (The University of Texas Health Science Center in San Antonio). Начальную глубину ожогового поражения определяли путем морфологического исследования препарата раны в 0-й день, производя эксцизию ожога с фиксацией препарата

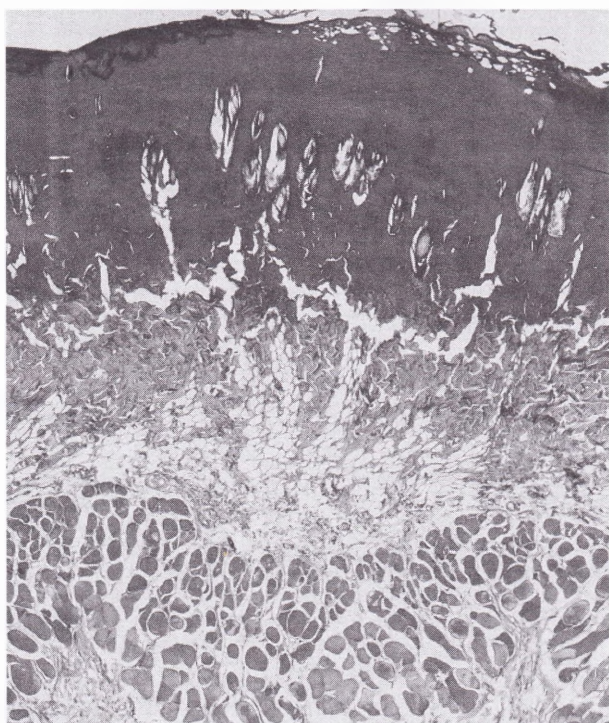


Рис. 1. Рана в 1-е сутки после ожога.

Все слои раны некротизированы (окраска по Маллори. Ув. 80).

нейтральным формалином. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом, затем исследовали с помощью оптического микроскопа. После биопсии крыс усыпляли. Животным из группы ОРГ ежедневно проводили инъекции биосомы под кожу в дозе 2,0 мг/кг в течение всего периода эксперимента.

Данные, полученные в ходе эксперимента, приводятся как среднеарифметические значения серии измерений ($\pm$ стандартная ошибка). При статистической обработке использовали дисперсионный и корреляционный анализ. Значение вероятностной ошибки $p = 0,05$ считали достаточным.

Результаты и их обсуждение

При оценке заживления раны по изменению ее площади как проявления интегральной характеристики процесса заживления возникла необходимость воспроизведения модели ожоговой раны животных с четко ограниченными краями, равной по площади и глубине ожога. Распространенный метод экспериментального ожога путем ошпаривания кипятком [23] для этих целей неприемлем. Большинство моделей ожога путем ошпаривания кожи не создает четкой демаркационной зоны и поэтому не соответствует нашей задаче [2, 15]. Мы выбрали экспериментальную модель контактного ожога, при котором легче достигнуть ран одинаковой площади и глубины. В литературе описаны разные температурные режимы, используемые для получения глубокого ожога. Тепловую энергию q , переда-

ваемую кондукцией от металлической поверхности к коже, рассчитывают по формуле

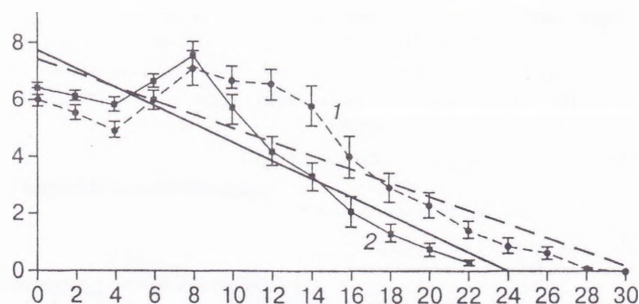
$$q = \frac{K}{L} (T_1 - T_2),$$

где K — коэффициент теплопроводности; L — расстояние проникновения тепла; T_1 — температура металлической поверхности; T_2 — температура тканей [5]. Глубина ожога зависит в основном от переданной тканям энергии и прямо пропорциональна времени передачи [9]. Описано явление, когда сформировавшийся струп препятствует дальнейшему проникновению тепла в глубину тканей [2]. Поэтому мы изменили экспозицию, применяемую другими авторами при получении глубокого ожога (170°C , 20 с). Для уменьшения кондукции тепла за пределы пластинки увеличили температуру до 240°C , но при этом сократили время до 14 с. Гистологические исследования препаратов показали эффективность нашей методики получения воспроизводимого полнослойного ожога с четко выраженными границами поражения кожи.

При планировании эксперимента не ставили цель достичь полного заживления ран, так как маленькая рана, покрывшись струпом, визуальное не меняется и не подлежит планиметрической оценке. Во время опыта рана 1 животного из группы ОРК нагноилась, и крыса была исключена из эксперимента. В группе ОРГ из-за повышенной чувствительности к анестетикам погибла 1 крыса.

При прикосновении нагретой металлической пластины мы наблюдали стягивание кожи крыс под пластину. Это стягивание можно объяснить сокращением коллагеновых волокон кожи, дегидратацией ткани, сокращением мышцы *panniculus carnosus* кожи крысы. Похожее явление описывают и другие авторы [18]. Обожженная кожа приобретала коричневатый-перламутровый оттенок, теряла подвижность и эластичность. Глубину ожога определяли с помощью морфологической оценки тканей (рис. 1). На всех препаратах глубина некроза охватывает мышечный слой кожи крыс *panniculus carnosus*.

На 8-й день эксперимента удаляли нежизнеспособные ткани механическим способом. После удаления некроза наблюдали увеличение площади раны до величины, превышающей начальную (рис. 2).

Рис. 2. Изменение площади (среднеарифметическое $\pm$ стандартная ошибка и их тренды) раны у крыс.

По оси ординат — площадь раны (в см^2); по осям абсцисс здесь и на рис. 3 — период наблюдения (в сутках). Здесь и на рис. 3: 1 — группа ОРК, 2 — группа ОРГ.

Как начальный размер раны, так и ее размер после некрэктомии у крыс обеих групп статистически достоверно не различался. Статистически достоверное различие в размере раны возникает уже на 2-е сутки после некрэктомии (10-е сутки эксперимента). Раны у крыс группы ОРГ уменьшились до начальной величины на 10-й день заживления, в то время как раны крыс группы ОРК — только на 15-й. На 22-й день эксперимента раны у крыс группы ОРГ уменьшились в среднем до $0,29 \pm 0,04 \text{ см}^2$, покрылись струпом и были оценены как зажившие, в то же время средняя площадь раны у крыс из группы ОРК в этот день составила $1,41 \pm 0,16 \text{ см}^2$. Регрессионный анализ показал возможность полного заживления ран в группе ОРГ на 24-е сутки, а в группе ОРК — приблизительно — на 33-й. Сравнение линейных регрессий выявило разницу продолжительности заживления ран 27% (9 дней). На рис. 3 показано изменение площади раны по отношению к начальной ее величине.

ГР непосредственно и через своего посредника — инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) оказывает влияние на заживление начиная с самых ранних стадий до процесса эпителизации [16]. Влияние ГР на заживление ран разной этиологии как в клинике, так и в условиях эксперимента описывают разные авторы [8, 10, 13, 14, 21, 22]. Они отмечают воздействие ГР на формирование грануляционной ткани, депозицию коллагена, синтез базальной мембраны эпидермиса кожи, миграцию и пролиферацию эпидермоцитов. R. Hintz и соавт., P. Jørgensen и соавт. доказали стимулирующее воздействие ГР на формирование грануляционной ткани и биомеханические свойства зажившей резанной раны кожи крыс в эксперименте [12, 13]. D. Herndon и соавт. убедительно показали ускорение эпителизации донорских ран ожоговых больных под воздействием ГР [10, 11]. Основываясь на результатах этих работ, мы выдвинули гипотезу о том, что ГР, ускоряя процессы заживления на разных этапах, должен сократить период восстановления ткани от момента нанесения поражения до эпителизации раневой поверхности. Воздействие ГР не ограничивается непосредственной активацией фибробластов и увеличением продукции коллагена матрицы раны, ускорением синтеза базальной мембраны и миграцией эпидермоцитов. На течение раневого процесса благоприятно воздействует влияние ГР на катаболизм организма в целом. Поэтому мы выбрали метод планиметрии изменения площади раны как показатель интеграции всех процессов на разных этапах заживления. Метод планиметрии раны, довольно распространенный среди исследователей, изучающих влияние препаратов на скорость заживления ран [5], при изучении воздействия ГР до сих пор не применяли.

Задачи, стоящие перед исследователями, определяют выбор методов и способов получения ожидаемых результатов. От особенностей выбранной модели эксперимента во многом зависит и достоверность полученных результатов. Поэтому при выборе вида экспериментальных животных для исследования мы руководствовались критериями наиболее полного соответствия биологических процессов восстановления тканей у эксперимен-

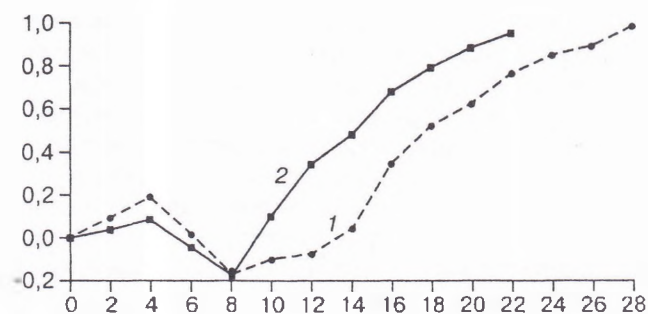


Рис. 3. Относительная скорость заживления раны.

По оси ординат — $(A_t - A_0)/A_0$, где A_0 — начальная площадь раны (см^2); A_t — площадь раны (см^2) на сутки t .

тального животного и заживления ран человека; влияния видовой специфичности ГР и зависящей от этого биологической активности биосомы у выбранного типа животных.

Несмотря на то что механизм заживления полнотканых дефектов кожи у разных млекопитающих имеет одинаковую последовательность гуморальных, клеточных, внеклеточных механизмов и этапов восстановления тканей (воспаление, формирование грануляций, эпителизация и ремоделирование рубцовой ткани), аутентичного соответствия процессу восстановления тканей человека нет ни у одного вида млекопитающих. Даже у стоящих рядом с человеком на лестнице эволюции приматов при заживлении раневого дефекта кожи отсутствует феномен гиперпродукции коллагена в области рубца. Знание специфичности процессов заживления тканей у выбранного вида животных помогает избежать ошибок при обобщении результатов эксперимента. Несомненно, при выборе экспериментальных животных далеко не последнюю роль играют финансовые возможности экспериментаторов, уход и условия содержания, соответствующие международным стандартам обращения с лабораторными животными. Отчасти поэтому при изучении процессов восстановления соединительных тканей человека наибольшее распространение получили грызуны как объект моделирования раневого процесса. Хотя у грызунов (крыс, морских свинок, кроликов) имеется анатомическое отличие в строении кожи — мышечный слой *ranniculus carposus*, являющийся главным источником клеток, производящих коллаген, это не помешало им стать наиболее часто используемым объектом для моделирования раневого процесса человека. Еще одно отличие, оказывающее влияние на процесс заживления ран крысы и человека при неполноценной диете или других состояниях, вызывающих гиповитаминоз С, — это обязательная коррекция гиповитаминоза у человека и отсутствие необходимости обеспечения экзогенной аскорбиновой кислотой крыс, так как у них она синтезируется в кишечном тракте. Аскорбиновая кислота, как известно, является важным кофактором при синтезе коллагена. Исходя из этого, морские свинки более соответствуют требованиям эксперимента, но они, к сожалению, менее устойчивы к инфекции. Приматов, несмотря на близость к человеку, экспериментаторы тоже редко выбирают из-за вышеуказанных

причин [4]. J. Moserova, E. Houpkova [18] в своей монографии указывают, что морфологически кожа человека наиболее соответствует кожа свиньи. Однако выбор экспериментальной модели нередко ограничен финансовыми возможностями исследователя. Несмотря на перечисленные различия, заживление ран животных служит основной моделью при воспроизведении раневого процесса человека. Как утверждают I. Cohen, B. Mast, видовое различие раневого процесса у млекопитающих почти не влияет на результаты исследований [4].

Видовая специфичность ГР, по данным литературы, имеет немаловажное значение для биологической активности препарата. К концу 1960 г. антигенность ГР по отношению к другим видам животных стала очевидной [1]. Крысы долгое время реагируют на ежедневные инъекции ГР всех млекопитающих, за исключением приматов, действие которых продолжается лишь около 10 дней. Филогенетически низшие виды животных реагируют на ГР высших видов, но обратного действия не наблюдается. Для моделирования процесса заживления ожоговой раны выбор в качестве экспериментальных животных крыс мы считаем обоснованным и правомерным. Не экстраполируя абсолютные значения полученных результатов на сроки заживления ожога у человека, мы оптимистично оцениваем возможность применения биосомы в клинике при лечении тяжелообожженных детей.

Выводы

1. Выбранная нами модель ожога — нагретая до 240°C медная контактная пластина размером 2,2 × 2,2 см и прижатая с силой 1,56 н в течение 14 (10 ± 4) с — вызывает глубокий ожог кожи крыс.

2. Инъекции рекомбинантного ГР человека биосомы в дозе 2,0 мг/кг в сутки сокращают время заживления глубокого ожога кожи крыс на 27%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лашас Л., Лашене Д. // Соматотропин человека. — Вильнюс, 1987. — С. 24—27.
2. Brans T. A., Dutrieux R. P. et al. // Burns. — 1994. — Vol. 20. — P. 48—51.
3. Ciccoira M., Kalra P. R., Anker S. D. // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9. — P. 219—226.
4. Cohen I. K., Mast B. A. // J. Trauma. — 1990. — Vol. 30. — P. 149—155.
5. Crowe M. J., McNeill R. B., Schlemm D. J. et al. // J. Burn Care Rehabil. — 1999. — Vol. 20. — P. 155—162.
6. Davies J. W. L. // Physiological response to burning injury. — London, 1982.
7. Dreifuss P. // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92. — P. 245—246.
8. Gilpin D. A., Barrow R. E., Rutan R. L. et al. // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220. — P. 19—24.
9. Henriques F. C., Moritz A. R. // Am. J. Pathol. — 1947. — Vol. 23. — P. 531.
10. Herndon D. N., Barrow R. E., Kunkel K. R. et al. // Ann. Surg. — 1990. — Vol. 212. — P. 424—431.
11. Herndon D. N., Piere E. P., Stokes K. N. et al. // Horm. Res. — 1996. — P. 29—31.
12. Hintz R. L., Rosenfeld R. G., Wilson D. M. et al. // Lancet. — 1982. — Vol. 82. — P. 1276—1279.
13. Jørgensen P. H., Andreassen T. T. // Endocrinology. — 1987. — Vol. 121. — P. 1634—1641.
14. Jørgensen P. H., Andreassen T. T. // Acta Chir. Belg. — 1988. — Vol. 154. — P. 623—626.
15. Kaufman T., Lusthaus S. N., Sacher U. et al. // Burns. — 1990. — Vol. 16. — P. 13—16.
16. Lal S. O., Wolf S. E., Herndon D. N. // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — Suppl. B. — P. 39—43.
17. Lasiene D., Lasas L. Human Growth Hormone, Its Deficit and Treatment (Monograph in Lithuanian). — Kaunas, 2003.
18. Moserova J., Houpkova E. The Healing and Treatment of Skin Defects. — Basel, 1989.
19. Nagaya N., Kangawa K. et al. // Regulat. Pept. — 2003. — Vol. 15. — P. 71—77.
20. Raine T. J., Heggers J. P., Robson M. C. et al. // J. Trauma. — 1981. — Vol. 21. — P. 394—397.
21. Rasmussen L. H. // Dan. Med. Bull. — 1995. — Vol. 42. — P. 358—370.
22. Waage H. // Lancet. — 1987. — Vol. 2. — P. 1485.
23. Walker H. L., Mason A. D. Jr. // J. Trauma. — 1968. — Vol. 8. — P. 1049—1051.
24. Wilmore D. W. // Wld J. Surg. — 1999. — Vol. 23. — P. 545—552.
25. Wolf S. E., Barrow R. E., Herndon D. N. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 10. — P. 447—463.

Поступила 12.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357:577.175.444].015.44

А. А. Абдувалиев, М. С. Гильдиева, Т. С. Саатов

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТИРОКСИНА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Институт биохимии АН Республики Узбекистан, Ташкент

Целью настоящего исследования было изучение влияния *in vitro* и *in vivo* тироксина (T_4) в концентрациях 10^{-4} , 10^{-6} и 10^{-8} М на пролиферирующую способность и апоптоз опухолевых клеток различного патогенеза. При проведении исследований использовали одноклеточную взвесь клеток, полученную из операционного материала от 2 больных, оперированных по поводу узловых образований щитовидной железы (I) и опухоли молочной железы при гинекомастии (II), а также определяли противоопухолевую и антипролиферирующую активность T_4 *in vivo* на штамме меланомы В-16, перевитом на мышцах линии C57BL.

В опытах *in vitro* наибольшее цитотоксическое действие на клетки доброкачественной опухоли щитовидной железы T_4 оказывал в дозе 10^{-8} М ($70 \pm 4,58\%$; $p < 0,05$). В этой же дозе T_4 индуцировал наибольшую апоптозную гибель клеток ($9,0 \pm 0,90\%$; $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,0 \pm 0,30\%$). Воздействие T_4 *in vitro* в дозах 10^{-4} , 10^{-6} и 10^{-8} М на клетки молочной железы с гинекомастией привело к уменьшению количества онкогенного белка HER2/neu в среднем на $27,25 \pm 1,14\%$ ($p < 0,001$). В опытах *in vivo* на модели опухолевого штамма меланомы В-16 T_4 в концентрациях 10^{-4} , 10^{-6} и 10^{-8} М показал высокую противоопухолевую активность ($59,00 \pm 5,54\%$; $p < 0,001$ торможения роста опухоли по массе и $74,12 \pm 0,26\%$; $p < 0,001$ по объему). Наибольшую антипролиферативную активность T_4 показал в дозе 10^{-8} М (МИ $1,3 \pm 0,16\%$; $p < 0,001$; АИ $10,65 \pm 1,39\%$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (МИ $4,96 \pm 0,43\%$; АИ $4,43 \pm 0,40\%$).

Ключевые слова: тироксин, узловые образования щитовидной железы, опухоль молочной железы, меланома В-16, пролиферация, апоптоз