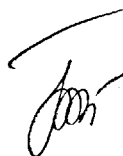


На правах рукописи



**Балтухаева Тамара Андреевна**

**НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА  
В УСЛОВИЯХ ТИОЦИАНАТНОГО ГИПОТИРЕОЗА  
И СПОСОБЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

16.00.01. - диагностика болезней и терапия животных

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
ветеринарных наук

**Улан-Удэ - 2006 г.**

Работа выполнена на кафедре анатомии, физиологии  
и патофизиологии животных в ФГОУ ВПО Иркутской  
Государственной сельскохозяйственной академии

**Научный руководитель:** доктор ветеринарных наук, профессор  
Ильина Ольга Петровна

**Официальные оппоненты:** доктор ветеринарных наук, профессор  
Оножеев Анатолий Алексеевич  
доктор биологических наук,  
Лоншакова Клара Сергеевна

**Ведущая организация:** Иркутский филиал государственного  
научного учреждения Институт экспериментальной  
ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО РАСХН

Защита состоится 20 декабря 2006 г. в 10.00 часов на заседании  
диссертационного совета Д.220.006.01 при ФГОУ ВПО «Бурятской  
государственной сельскохозяйственной академии имени В.Р.Филиппова»  
(670024, г. Улан-Удэ, ул. Пушкина, 8, факс (301-2) 44-21-33,  
e-mail: bgsha@bgsha.ru)

1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Бурятской го-  
сударственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова

Автореферат разослан «18» ноября 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат ветеринарных наук, доцент

Р.Д.Бодиев

## **1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**1.1. Актуальность темы.** Недостаток железа у сельскохозяйственных животных чаще всего проявляется двумя синдромами - клеточного (тканевого) дефицита и железodefицитной анемией (ЖДА), которые могут протекать в латентной и клинически манифестной форме (Кальницкий Б.Д., 1975; Георгиевский В.И. и др., 1979; Васильева Е.А., 1982; Колошейнова Т.И., 1989; Анохин Б.М. и др., 1991; Бруснецов Н.А., 1996; Анохин Б.М., Макринова Р.И., 2003).

Литературный анализ показывает, что вероятным этиологическим фактором, определяющим широкую распространенность ЖДА, может быть наряду с дефицитом йода (Оножеев А.А., 2000, Вольвачев В.Н., 2000) действие контртиреоидных веществ, находящихся во многих кормовых растениях. Таким образом, репрессия переноса микроэлемента через плазматическую мембрану тироцитов под влиянием кормового тиоцианата на фоне дефицита йода во многих регионах Восточной Сибири неизбежно приводит к гипотиреоидному состоянию животных с нарушением биоэнергетической поддержки многочисленных транспортных и синтетических процессов, связанной с потреблением свободной энергии в форме макроэргов (Скулачев В.П., 1997). Эти обстоятельства касаются метаболизма многих макро- и микроэлементов (Есе А., 1997) и многостадийного механизма переноса железа из верхних отделов тонкого кишечника до образования функционально активных и резервных форм элемента. В этом аспекте железodefицитные состояния можно рассматривать не как самостоятельные нозологические формы, а как одно из проявлений гипотиреоза, причем профилактика и лечение этих синдромов в патогенетическом отношении должны быть нацелены на восстановление и оптимизации системы «тиреоидная регуляция-биоэнергетика - метаболизм железа».

### **1.2. Цели и задачи исследований**

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей метаболизма железа в условиях тиоцианатного экспериментального гипотиреоза и разработка патогенетически обоснованных способов его коррекции.

Исходя из поставленной цели, задачами настоящей работы явились:

1. Исследование параметров метаболизма железа (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, гемоглобин, активность каталазы и сукцинатдегидрогеназы) при тиоцианатном гипотиреозе и его коррекции сернокислым железом, ферроглюкином, L-тироксином, йодистым калием, йодистым милдронатом.

2. Моделирование экспериментального тиоцианатного гипотире-

оза и его морфолого-метаболическая верификация (определение состояния гормональной регуляции, измерение активности глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, общая гистологическая оценка препаратов щитовидной железы).

3. Гистохимическая оценка отложения гемосидерина в депонирующих тканях при моделировании гипотиреоза и его лечение йодистым милдронатом.

4. Исследование микроскопической картины тканей щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе и его превентивной коррекции йодистым милдронатом.

5. Исследование эндогенной интоксикации при гипотиреозе (по уровню молекул средней массы) с нарушением метаболизма железа и в условиях его коррекции йодистым милдронатом.

6. Разработать концептуальную схему включения и коррекции патогенетических механизмов нарушения метаболизма железа при тиоцианатном гипотиреозе.

**1.3. Научная новизна.** В работе показано, что контртиреоидное соединение - тиоцианат, находящийся в форме тиогликозидов во многих кормовых растениях, в эксперименте на белых крысах вызывает снижение функциональной активности щитовидной железы, сопровождающееся нарушением метаболизма железа по типу железодефицитной анемии. Установлено, что нормализация тиреоидного статуса и метаболизма железа происходит не только под действием экзогенно вводимого тироксина, но и под влиянием йодистого милдроната, являющегося одновременно источником галогена и его транспортером через слизистые желудочно-кишечного тракта и плазматическую мембрану тироцитов. В отличие от тироксина и йодистого милдроната дополнительное введение в рацион животным йодистого калия не предотвращает развитие гипотиреоза и железодефицитного состояния в опытах с добавкой в корм тиоцианата. Приоритетными являются также данные о развитии эндогенной интоксикации при тиоцианатной анемии, которая не развивается при профилактической добавке йодистого милдроната.

#### **1.4. Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе экспериментально обоснована возможность развития железодефицитного состояния при нарушении тиреоидного статуса, вызванного анионом тиоцианата, образующегося в организме животных при потреблении целого ряда кормовых растений. Полученные данные могут служить теоретической основой для разработки эффек-

тивных способов профилактики и лечения тиоцианатной анемии у сельскохозяйственных и домашних животных с помощью йодистого милдроната, нормализующего тиреоидный статус. Метод определения уровня эндогенной интоксикации по содержанию в сыворотке крови молекул средней массы в связи с его простотой и воспроизводимостью может быть использован для контроля полноценности профилактики и лечения выявленной в работе комплексной эндокринно-микрозлементной патологии.

### **1.5. Основные положения, выносимые на защиту**

- Введение с кормом белым крысам тиоцианата калия из расчета 10 мг на голову в течение 45 дней вызывает у животных гипотиреоидное состояние с одновременным нарушением метаболизма железа, что верифицируется биохимическими и морфолого-гистохимическими данными.

- Йодистый милдронат, вводимый совместно с тиоцианатом калия, предотвращает развитие гипотиреоза и железодефицитного состояния, что не происходит при использовании йодистого калия.

- Сочетанное нарушение тиреоидной регуляции и метаболизма железа под влиянием «псевдогалоида» сопровождается повышением уровня эндогенной интоксикации, которая не развивается при добавлении в корм йодистого милдроната.

**1.6. Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы АПК» (Иркутск, 2005);

- на научно-практической конференции «Проблемы устойчивого развития регионального АПК» (Иркутск, 2006);

- на выставке «Зооиндустрия 06» (Иркутск, 2006);

- на расширенном заседании кафедр анатомии, физиологии и патофизиологии, внутренних незаразных болезней, клинической диагностики, фармакологии, паразитологии и эпизоотологии (Иркутск, 2006)

**1.7. Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 145 -страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований и трех глав собственных исследований, обсуждение результатов исследований и выводов. Библиографический список включает 284 источников, из них 82 иностранных.

Работа иллюстрирована 10 таблицами, 17 рисунками, 2 схемами.

**1.8. Публикации.** Материалы диссертационной работы отражены в восьми научных трудах, опубликованных в материалах научных

конференций, в журналах и тематических сборниках.

№ 01.200.111281 – Патогенетические аспекты патологии щитовидной железы.

## **2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материалы и методы исследований**

В работе было использовано 96 беспородных белых крыс-самцов массой 180-220 г, находящихся в условиях вивария факультетского клинико-экспериментального отдела Иркутской государственной сельскохозяйственной академии. Животные содержались при соблюдении «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77). В кормлении экспериментальных животных мы применили рацион Красниковой И.М. (2003), 1кг этого пищевого рациона содержал 27 мг железа и около 0,6 мг йода. Исходя из суточного потребления корма животными (30-32 г), в организм крыс ежедневно поступает около 1 мг железа и 20 мкг йода, что полностью обеспечивает физиологические потребности животных в этих микроэлементах, а в отношении железа даже превосходит ее.

1. Контрольная группа (8 голов) экспериментальных животных получала только обычный пищевой рацион и без ограничения – воду.

2. Первая подопытная группа (8 голов) вместе с влажным кормом получала в среднем 10 мг тиоцианата калия на одну голову в течение 45 дней.

3. Вторая подопытная группа (8 голов) с тиоцианатом для коррекции тиоцианатной анемии получала с кормом минеральную добавку серноокисное железо (10 мг на кг корма) в расчете на Fe(2+) в течение 45 дней.

4. Животным третьей подопытной группы (8 голов) вводили внутримышечно ферроглокин -75 вместе с тиоцианатом калия в течение всего эксперимента (по 0,1мл) через каждые 11 дней. Всего в течение эксперимента (45дней) сделано 5 инъекций.

5. Животные четвертой подопытной группы (8 голов) вместе с тиоцианатом в тот же период получали дополнительно 7 мкг йодистого калия (около 5 мкг йода).

6. Крысы пятой подопытной группы совместно с «псевдогалондом» в составе корма получали 2 мкг тироксина (Гедеон Рихтер) на голову в день в течение всего эксперимента.

7. Экспериментальным животным шестой подопытной группы (8 голов) в течение 45 дней в корм добавляли йодистый милдронат из

расчета 20 мг на кг живой массы в сутки.

Животных контрольной и подопытных групп после окончания эксперимента убивали декапитацией, а кровь и внутренние органы использовали для дальнейшей работы.

**Содержание гемоглобина определяли спектрофотометрически (СФ-16, 540 нм).** Содержание гемоглобина выражали в г на л цельной крови.

**Количество эритроцитов в периферической крови определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 590 нм, используя разведение крови 1:200 (Старинова Т.Т. и др., 1974).**

**Определение концентрации железа в сыворотке крови** проводили с использованием тест-наборов к полуавтоматическому биохимическому анализатору Humalyzer (Германия) на спектрофотометре СФ-16. Концентрацию железа выражали в мкмоль/л.

**Определение общей железосвязывающей способности (ОЖСС) в сыворотке крови, путем добавления известного количества ионов железа (2+) в щелочной среде.**

Величину ОЖСС определяли по Камышникову В.С. (2004), которая выражается в мкмоль/л.

**Определение активности каталазы (КФ 1.11.1.6) по методу Н.И.Портяной и др., (1990).** Титруя перманганатом в кислой среде неразрушенный пероксид водорода (30 мин инкубации) определяют каталазное число, которое относят к числу эритроцитов в млн. на 1 мм<sup>3</sup>. Эта дробь умножается на 5 млн., называется индексом каталазы.

**Определение активности пероксидазы (КФ 1.11.1.7) по методу Н.И.Портяной и др., (1990).** Активность фермента определяли в цельной крови по снижению концентрации индигокармина, который окисляется пероксидом водорода в присутствии пероксидазы, выражали в мкмоль в мин на мл крови.

**Определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ, КФ 1.3.99.1) и глицерол-3- фосфатдегидрогеназы (Г-3ФДГ, КФ 1.1.1.8)** проводили в гомогенате печени (1:10) соответственно по скорости восстановления ферроцианида и НАДН в присутствии сукцината и диоксиацетонфосфата (Г.А.Кочетов, 1980, М.И.Прохорова, 1982). Спектрофотометрию образцов проводили при 420 нм (СДГ) и 364 нм (Г – 3ФДГ).

**Определение компонентов тиреоидной регуляции в сыворотке крови** определяли иммуноферментным методом концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), и трийодтиронина (Т3) с использованием методических подходов швейцарской фирмы «Хоффман Ла Рош». (Д.Г.Кнорре, С.Д.Мызина, 2000). Концентрацию ТТГ

выражали в мкМЕ/л, а содержание Т4 и Т3 в нмолях на л.

**Содержание лимонной кислоты в сыворотке крови определялось** по (Б.Я.Власову, 1986) измерению интенсивности окраски комплекса цитрата с уксусным ангидридом и пиридином при 420 нм. Параллельно с опытными пробами обрабатывались эталонные пробы, содержащие 0,1 мкмоль моногидрата лимонной кислоты. Содержание лимонной кислоты выражали в мкмоль/л сыворотки крови.

**Определение содержания молочной кислоты (лактата)** проводили ферментативным методом с помощью специальных наборов немецкой фирмы «Берингер», спектрофотометрически (СФ-16) при длине волны 340, и по таблице определяли уровень метаболита, который выражали в моль/л.

**Определение молекул средней массы (МСМ),** или среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови проводили по Б.Б. Буинову и Б.Я.Власову (1992), на спектрофотометре СФ-16. Кроме величин экстинкции при 280 и 254 нм измеряли их соотношение, которое также отражает уровень эндогенной интоксикации.

**Определение концентрации малонового альдегида (МДА),** являющегося одним из конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), проводили по методу И.Д.Стальной и Т.Г.Гаришвили (1977). Измерение комплекса проводили спектрофотометрически с учетом коэффициента молярной экстинкции и выражали в мкмоль/л.

## **2.2. Морфологические и гистохимические методы**

Объектом исследований служили печень, селезенка, щитовидная железа половозрелых самцов интактных белых крыс, а также животных, подвергнутых экспериментальному гипотиреозу (тиоцианатом калия) и терапии йодистым милдронатом. Материал взят в октябре 2005 года от 16 белых крыс.

Для гистологического и гистохимического анализа пробы тканей печени, селезенки, щитовидной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, нейтральной фиксирующей смеси А.Л.Шабадаша и заключали в парафин.

Гистоморфологию изучали на депарафинированных срезах, окрашенных гематоксилин-эозином (Меркулов Г.А., 1969). Углеводные соединения выявляли ШИК-реакцией (Шабадаш А.Л., 1947). Для дифференциации ШИК - положительных компонентов срезы перед окраской подвергались ферментативному воздействию амилазой (Кононский А.И., 1976). Для обнаружения нейтральных гликопротеинов учитывали ШИК-реакцию после предварительной обработки срезов фе-



нилгидразином (Spicer S.S., 1960; Spiser S.S., Henson J.G., 1961). Углеводно-белковые биополимеры идентифицировали с использованием работ G. Quinterelli (1963), Г.А.Игумнова, Н.А. Дериглазовой (1969), В.В. Виноградова (1971), М.Г. Шубича, Г.М. Могильной (1979), А.П. Попова (2004), Р.З. Сиразиева (2004).

Гемосидерин выявляли использованием равных частей 20 % раствора железосинеродистого калия и 1 % раствора соляной кислоты (Лили Р., 1969). Интенсивность гистохимических реакций определялась визуально.

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Математическую обработку полученных результатов и расчет коэффициентов корреляции по Спирману проводили на персональном компьютере с помощью прикладных программ «Statistica» а различия среднеарифметических оценивали по критерию, принятому в ветеринарно-биологических исследованиях ( $P \leq 0,05$ ).

## **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Моделирование тиоцианатного гипотиреоза**

Как показали наши исследования, в группе животных, получавших в течение 45 дней 10 мг тиоцианата калия, средняя масса к концу опыта с высокой степенью достоверности превышала контрольную величину на 11,8% ( $296 \pm 5,6$  против  $331 \pm 6,8$  г). Это явление было описано при наблюдении над животными и людьми (микседема); в настоящее время установлено, что увеличение массы тела при гипотиреозе обусловлено задержкой воды из-за повышенного биосинтеза гидрофильных гликозамингликанов (Будневский А.В. и др., 2004).

В подопытной группе отмечается также достоверное снижение ректальной температуры ( $36,3 \pm 0,07$  против  $35,2 \pm 0,16^\circ\text{C}$ ) по сравнению с соответствующей величиной у интактных крыс. Этот полученный нами результат находит отражение в многочисленных литературных данных, согласно которым при гипотиреозе снижается основной обмен и температура «ядра» тела; отмечается также нарушение адаптации организма к температуре окружающей среды. Любопытно отметить, что у свободно живущих диких представителей лабораторных крыс (*Rattus norvegicus*), отличающихся высокой двигательной активностью, среднегодовая температура «ядра» тела составляет  $34,3^\circ\text{C}$  (Пантелеев П.А., 1983).

Для более убедительной верификации, отражающей специфические параметры и механизмы нарушения гормональной регуляции со

стороны щитовидной железы, мы провели определение основных специфических факторов, ответственных за тиреоидный статус животных. К этим факторам относятся ТТГ, Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, прямое измерение которых даст ценную информацию о характере гормональной патологии. Результаты исследования приведены в таблице 1

Таблица 1

**Биохимические показатели сыворотки крови и печени при экспериментальном тиоцианатном гипотиреозе ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

Показатели	Контроль	Тиоцианат	% от контроля
ТТГ, мкМЕ/л	0,7±0,06	3,7±0,42	529
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	133,0±5,43	51,0±0,51	38
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	4,2±0,20	1,0±0,14	24
Г-3ФДГ, нмоль в мин на г влажной ткани	187,0±5,15	93,0±4,26	50
СДГ, нмоль в мин на г влажной ткани	466,0±8,25	266,0±8,32	57
Цитрат, мкмоль/л	204,0±5,22	110,0±7,16	54
Лактат, ммоль/л	1,48±0,11	2,27±0,09	153

Результаты, изложенные в таблице 1, показывают, что добавление в корм экспериментальным животным тиоцианата калия по 10 мг ежедневно в течение 45 дней приводит к резкому нарушению регуляции гормоногенеза со стороны аденогипофиза, о чем свидетельствует высокодостоверное, более чем пятикратное увеличение концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови. Несмотря на усиление стимулирующего влияния со стороны тиреотрофов передней доли гипофиза, концентрация Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> достоверно снижается по сравнению с величинами контроля соответственно на 62 и 76 %.

Выраженное гипотиреоидное состояние, обнаруженное нами при данном режиме скормливания тиоцианата калия экспериментальным животным, закономерно сопровождается снижением активности исследованных митохондриальных ферментов, глицерол – 3 – фосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы, соответственно на 50 и 43% по сравнению с аналогичными величинами в контрольной серии. Обнаруженное нами снижение активности СДГ, одного из важнейших ферментов цикла Кребса, также свидетельствует о нарушении биоэнергетических механизмов.

Снижение активности фермента, который катализирует первую стадию катаболизма янтарной кислоты, таким образом, отражает дисбаланс в механизмах биоэнергетической адаптации организма при

тиоцианатном гипотиреозе, что не позволяет клеткам эффективно использовать эволюционно отобранный путь повышения биосинтеза и утилизации янтарной кислоты.

Таким образом, разнонаправленное изменение концентрации энергетических субстратов, цитрата и лактата, обнаруженное при описании нашей модели гипотиреоза однозначно свидетельствует об анаэробной направленности метаболизма.

### 3.2. Нарушение метаболизма железа при тиоцианатном гипотиреозе

Результаты, полученные в нашем исследовании (таблица 2), свидетельствуют о том, что наряду с понижением концентрации сывороточного железа отмечается достоверное повышение величины ОЖСС на 21% (показатель уровня трансферрина) и снижение концентрации гемоглобина на 28%. Снижение концентрации сывороточного железа и одновременное повышение величины ОЖСС дают также информацию о снижении коэффициента (процента) насыщения трансферрина железом, который также является важнейшим маркером ЖДА.

Таблица 2

*Биохимические и гематологические показатели, отражающие метаболизм железа при экспериментальном гипотиреозе (M ± m, n=8)*

Показатели	Контроль	Гипотиреоз	% от контроля
Железо, мкмоль/л	21,9 ± 1,70	13,9 ± 1,13	63
ОЖСС, мкмоль/л	63,9 ± 2,91	77,0 ± 3,72	121
Коэффициент насыщения	34,3 ± 1,62	18,1 ± 1,08	53
Hb, г/л	151,0 ± 6,64	109,0 ± 7,47	72
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,4 ± 0,18	3,7 ± 0,15	84
Гематокрит, л/л	42,0 ± 1,16	34,4 ± 1,05	82
Каталаза, каталазный индекс	1,3 ± 0,09	0,7 ± 0,04	54
Пероксидаза, мкмоль в мин на мл	163,0 ± 0,51	99,0 ± 5,31	61
СДГ, нмоль в мин на г влажной ткани	466,0 ± 5,43	266,0 ± 8,11	57

В наших экспериментах коэффициент насыщения трансферрина в подопытной серии достоверно снижается на 47%, что подтверждает глубокую анемию. Развитие наивысшей степени железодефицита, железодефицитной анемии, подтверждается также достоверным снижением содержания эритроцитов (на 16%) и величины гематок-

рита (на 18%), обнаруженные нами при тиоцианатном гипотиреозе.

Выраженный дефицит железа, выявленный нами в проведенных экспериментах, проявляется также в снижении активности железосодержащих ферментов, каталазы и пероксидазы, в которые железо входит в составе гема. Снижение активности этих гем - содержащих ферментов параллельно с ингибированием биосинтеза тиреоидных гормонов, вызывает нарушение антиокислительной защиты организма животного, вплоть до развития оксидативного стресса со всеми его системными, морфологическими и метаболическими проявлениями.

Нами было установлено, что в контрольной группе концентрация МДА в сыворотке крови равнялась  $3,02 \pm 0,07$  мкмоль/л. После 45 дней скармливания экспериментальным животным тиоцианата калия содержание МДА повышалось до  $4,12 \pm 0,15$  мкмоль/л, что на 36,4% с высоким уровнем достоверности ( $P \leq 0,001$ ) превышало аналогичную величину в контрольной группе.

Мы привели результаты определения активности СДГ, связав этот параметр с метаболизмом железа. Железо в этих ферментах не входит в состав гема, а образует 3 кластера строения  $FeS$ ,  $Fe_2S_2$ ,  $Fe_4S_4$ , которые непосредственно участвуют в одноэлектронном транспорте.

Дефицит железа, обнаруженный при моделировании гипотиреоза, вероятно, будет нарушать механизм образования железо - серных центров, которые к тому же имеют сложную пространственную структуру (Е.С. Северин и др., 2003).

При сравнении показателей, характеризующих анемию в нашем исследовании, с данными по моделированию ЖДА путем прямого воздействия на метаболизм железа с помощью десферала и длительной железodefицитной диеты у белых крыс (И.М. Красникова, 2003) мы пришли к выводу, что нарушение тиреоидного статуса «псевдоглоболоидом» оказывает не менее выраженный эффект, чем общепринятые методы моделирования ЖДА. Таким образом, воздействие на тиреоидный статус тиоцианатом, попадающим в организм сельскохозяйственных животных с растительными кормами, может оказывать негативный эффект на обмен железа и его органических форм, сравнимый с более жестким непосредственным воздействием на метаболизм этого эссенциального микроэлемента.

### **3.3. Неспецифическая интоксикация при экспериментальном тиоцианатном гипотиреозе с нарушением метаболизма железа**

Характерной особенностью веществ, которые ответственны за эндогенную интоксикацию является то обстоятельство, что их молеку-

лярная масса колеблется в диапазоне 300 – 5000 Да. В связи с этим их часто называют молекулами средней массы (МСМ), или среднемолекулярными пептидами, так как в их составе обнаруживается пептидная связь (Дорохин К.М., Спас В.В., 1994; Малахова М.Я., 2000; Комаров В.Т. и др., 2001, Камышников В.С, 2004). Мы предположили, что дисбаланс многих систем регуляции на системном, физиологическом, метаболическом и других уровнях организации животных при моделировании тиоцианатного гипотиреоза с сопутствующим нарушением обмена железа, может привести к накоплению во внутренней среде организма (в том числе и в жидкой части крови) среднемолекулярных соединений, отягощающих токсический эффект роданида. На возможность повышения уровня эндогенной интоксикации косвенно свидетельствуют и полученные нами данные об изменении концентрации энергетических субстратов (цитрата и лактата), характерные для гипоксического состояния. Это обстоятельство для нашего предположения играет ключевую роль, так как твердо установлено, что нарушения в кислородном режиме в тканях инициирует образование среднемолекулярных пептидов (Горошинская И.А. и др., 1994; Засецкий Н.Б. и др., 1999; Симонян А.Б. и др., 1999).

Экспериментальная проверка высказанного нами предположения показала, что при моделировании тиоцианатного гипотиреоза, сопровождающегося развитием железodefицитной анемии, отмечается достоверное повышение на 44% поглощение пробой ультрафиолета при длине волны 254 нм (E254). Поскольку величина поглощения при 280 нм практически не изменяется, то повышение показателя эндогенной интоксикации (E254 : E280) практически целиком связано с поглощением при 254 нм.

Анализируя полученные данные необходимо отметить, что при эндемическом зобе у сельскохозяйственных животных, который часто характеризуется эутиреоидным состоянием, отмечается повышение МСМ за счет фракции E280 (Ильина О.П. и др., 2000).

### **3.4. Результаты морфогистохимических исследований при моделировании гипотиреоидной анемии**

#### **3.4.1. Исследование щитовидной железы**

При микроскопическом исследовании щитовидной железы интактных животных выявлено, что паренхима органа представлена фолликулами, форма и размеры которых мало варьировали. Между дольками органа и фолликулами располагается различной толщины прослойки рыхлой соединительной ткани, представленной волокнистыми и клеточными элементами. В них проходят различного диаметра артерии, вены и капиллярная сеть. Фолликулы изнутри выстла-

ны железистым эпителием, который представлен кубическими клетками с округлыми ядрами и гомогенной цитоплазмой. В просвете фолликулов обнаруживается коллоид с незначительным количеством равномерно расположенными пузырьками резорбции. ШИК - реакцией в содержимом фолликулов выявлено значительное количество ШИК- положительного амилазорезистентного вещества, что свидетельствует о значительном содержании нейтральных гликопротеинов.

У белых крыс, которые в течение 45 дней с кормом получали тиоцианат калия, доля паренхимы щитовидной железы уменьшается, а соединительной ткани увеличивается. В паренхиме органа обнаруживаются различных размеров фолликулы от очень крупных до мелких. Высота железистого эпителия уменьшается. Эпителий становится низким кубическим, ядра тироцитов оттесняются к базальной мембране. Во многих фолликулах обнаруживается уплощенный эпителий, клетки которого имеют интенсивно базофильные и меньшего размера ядра. Внутрифолликулярный коллоид, особенно над эпителиальным пластом, сильно испещерен множественными участками резорбции.

Применение МДИ на фоне гипотиреозиндуцирующего тиоцианата калия обеспечивает сохранение структурной организации щитовидной железы. Резко выделяющиеся крупные фолликулы, выстланные низкокубическим или уплощенным эпителием, в коллоиде которого, обнаруживаются крупные резорбционные вакуоли. Паренхима железы, в основном представлена мелкими и средними фолликулами, железистый эпителий которых образован кубическим и столбчатым эпителием. Полиморфизм фолликулов и наличие небольшого количества очагов резорбции можно рассматривать как адаптивную реакцию железы, поддерживающей состояние эутиреоза. Об этом свидетельствуют и наши результаты по определению ТТГ, Т4 и Т3.

#### **3.4.2. Гистохимическое обнаружение гемосидерина в печени и селезенке**

Выявление гемосидерина на гистологических препаратах печени и селезенке с помощью реакции Перлса показывает, что в отличие от интактных крыс, у животных, получавших тиоцианат калия, депонирующий железо белок в паренхиме печени присутствовал в виде единичных включений. В печеночных дольках нарушена балочная структура, обнаруживаются участки с явлениями цито- и нуклеолизиса.

Гистохимические исследования печени при коррекции тиоцианатной анемии йодистым милдронатом свидетельствуют о присутствии гемосидерина в паренхиме печени и единичных участках с явлениями цитолизиса и кариолизиса.

При исследовании селезенки установлено, что у подопытных

животных, в отличие от крыс интактной серии, гемосидерин обнаруживается в основном в светлых (реактивных) центрах лимфатических фолликулов. У интактных животных в белой пульпе селезенки наблюдается более широкая зона отложения гемосидерина. У животных принимавших тиоцианат калия отмечается более рыхлая структура лимфатических фолликулов.

В селезенке экспериментальных животных, которые получали МДИ на фоне тиоцианата калия, отмечается отложение гемосидерина по периферии реактивных центров.

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТИОЦИАНАТНОЙ АНЕМИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

4.1. Коррекция тиоцианатной анемии пероральным введением сернокислого железа. Результаты экспериментов представлены в таблице 4

Таблица 4

*Влияние добавки в корм сернокислого железа на некоторые гематологические и биохимические показатели крови и печени у белых крыс с тиоцианатной анемией ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )*

Показатели	Характер эксперимента		
	Интактные животные	тиоцианат	Тиоцианат + сернокислое железо
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,3 \pm 0,09$	$3,7 \pm 0,09^{**}$	$4,0 \pm 0,10^{***}$
Гематокрит, л/л	$42,0 \pm 1,18$	$34,0 \pm 1,07^{**}$	$35,0 \pm 1,36^{**}$
Гемоглобин, г/л	$151,0 \pm 4,71$	$109,0 \pm 6,42^{***}$	$106,0 \pm 4,13^{***}$
Fe сыворотки, мкмоль/л	$21,9 \pm 1,75$	$13,9 \pm 1,14^{**}$	$12,5 \pm 0,42^{***}$
Катализа, катализный индекс	$1,3 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,04^{***}$	$0,8 \pm 0,06^{**}$
Пероксидаза, мкмоль в мин на мг крови	$163,0 \pm 8,16$	$102,0 \pm 7,24^{***}$	$108,0 \pm 8,11^{**}$
СДГ печени, нмоль в мин на г видимого веса	$466,0 \pm 8,25$	$266,0 \pm 7,26^{***}$	$285,0 \pm 8,31^{***}$
Fe254, ед. экстинкции	$0,24 \pm 0,010$	$0,35 \pm 0,014^{***}$	$0,34 \pm 0,013^{***}$

Примечание: \* -  $P \leq 0,05$ ; \*\* -  $P \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $P \leq 0,001$

Результаты исследований в таблице 4, показывают, что добавка в корм сернокислого железа практически не изменяет величин изученных показателей при сравнении с таковыми, полученными при изучении тиоцианатной анемии в чистом виде. Активность СДГ, в которой

железо находится в негемовой форме, несколько повышается ( $285,0 \pm 8,31$  против  $266,0 \pm 7,26$ ) но эти различия статистически недостоверны. Не отмечается также достоверных изменений между величинами E254 в сравниваемых сериях-интегрального показателя, отражающего уровень эндогенной интоксикации и метаболического «благополучия» животного организма. Анализируя данные таблицы 4, можно предположить, что нарушение тиреоидного статуса вследствие длительного поступления в организм экспериментальных животных тиоцианата калия, приводящее к изменению основных физиологически активных пулов железа, обусловлено снижением абсорбции микроэлемента в тонком кишечнике. Таким образом, дополнительное включение в корм экспериментальным животным препарата железа не улучшает обеспеченности микроэлементом организма и не оптимизирует процессы, связанные с участием в них железосодержащих белков.

#### **4.2. Результаты коррекции экспериментальной тиоцианатной анемии парентеральным введением ферроглюкина**

Добавление в корм белым крысам серноокислого железа при моделировании гипотиреоидной анемии оказывается неэффективным в отношении коррекции метаболизма железа во всех его физиологически активных формах. Для того, чтобы выявить в чистом виде эффект нарушения функции щитовидной железы, исключив возможное влияние на альтерацию механизма абсорбции микроэлемента, мы провели серию экспериментов с парентеральным введением ферроглюкина – 75 в процессе моделирования тиоцианатного гипотиреоза.

Всего в течение эксперимента (45 дней) было сделано 5 инъекций, с которыми каждое животное получило около 40 мг железа. Такое количество микроэлемента должно полностью насытить организм белых крыс, принимая их небольшую массу по сравнению с массой сельскохозяйственных и домашних животных. Явлений передозировки органическими препаратами железа, в отличие от его минеральных форм, обычно не наблюдается, тем более, что уровень метаболизма белых крыс значительно выше, чем у крупных сельскохозяйственных животных, а это способствует быстрому включению микроэлемента в обмен и выведению его из организма.

Результаты свидетельствуют, что парентеральное введение препарата железа вызывает достоверное повышение числа эритроцитов на 8,6% по сравнению с контрольной серией, в которой животные получали только «псевдогалоид». Повышение количества эритроцитов при введении ферроглюкина приводит к увеличению гематокритного числа на 8,8%, однако из-за специфики определения этого пока-



зателя (более высокая относительная величина ошибки средней) отмеченное изменение статически недостоверно ( $P > 0,05$ ).

Согласно, полученным нами результатам, при моделировании тиоцианатной анемии парентеральное насыщение экспериментальных животных железом при введении ферроглюкина не приводит к статистически значимому повышению концентрации гемоглобина, хотя содержание микроэлемента в сыворотке крови достигает уровня этого показателя у интактных крыс. В этих экспериментах установлено также, что активность гем - содержащих ферментов (каталазы и пероксидазы), в отличие от концентрации гемоглобина, достоверно повышается соответственно на 42,9 и 20,6%.

Приведенные данные о нарушении биосинтеза гем - содержащих белков даже в условиях насыщения организма животных железом, но на фоне нарушения тиреоидного статуса, справедливо и для интерпретации повышения активности СДГ, которое, вероятно, не связано с повышением количества ферментного белка.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что ликвидация общего абсолютного дефицита железа в организме является необходимым, но недостаточным фактором для оптимизации его метаболизма и обмена железосодержащих белков, поскольку утилизация этого микроэлемента в тканях требует участия целого ряда других факторов, среди которых не последнюю роль играет щитовидная железа. В связи с этим возникает закономерное предположение о возможности регуляции метаболизма железа и его органических форм путем воздействия на функциональное состояние щитовидной железы.

## **5. КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТИОЦИАНАТНОЙ АНЕМИИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТОВ ЙОДА**

### **5.1. Влияние добавки в корм экспериментальным животным тироксина и моделирование гипотиреоидной анемии**

Для того, чтобы выявить связь между нарушением тиреоидного статуса и развитием железодефицитного состояния, мы вместе с роданидом калия добавляли в корм препарат L- тироксина (Берлин - хеми, расфасовка по 50 мкг) из расчета 2 мкг на голову в день в течение всего эксперимента. Препарат растворяли в воде и добавляли в корм из расчета 1,3 мл (16 мкг левотироксина) на 8 крыс в день.

Как показывают результаты, введение с кормом белым крысам 2 мкг левотироксина приводит к сохранению исследованных показателей на уровне таковых, характерных для интактных животных. Так, наблюдается низ-

кая величина концентрации тиреотропного гормона и высокие значения трийодтиронина и тироксина, что характерно для уровня функциональной активности тиреотрофов аденогипофиза и фолликулярных клеток щитовидной железы, обеспечивающих эффективную регуляцию практически всех проявлений жизнедеятельности животного организма.

При введении тироксина сохраняется величина соотношения T4 к T3 на уровне, типичном для группы интактных животных (соответственно 32,6 и 31,7), свидетельствующее о стабилизации гормоном процессов периферического дейодирования T4 и отсутствии «синдрома низкого T3», обычно говорящего о существовании какой – то латентной соматической патологии (Будневский А.В. и др., 2004).

Поддержание уровня тиреоидных гормонов на исходном уровне при совместном поступлении в организм экспериментального животного тироксина и «псевдогалоида» сопровождается также и стабилизацией антиоксидантного статуса организма, о чем свидетельствует поддержание низкого уровня конечного продукта перекисного окисления липидов (МДА). Полученные нами результаты согласуются с данными полученными Божко А.П. и др., (1990) об антиоксидантной роли низких доз тиреоидных гормонов.

На фоне практически неизменного функционального состояния щитовидной железы при совместном введении тиоцианата и тироксина сохраняются стабильными исследованные гематологические показатели (количество эритроцитов, гематокритное число), а также параметры, характеризующие физиологически активные формы железа в организме животных. Это касается величин содержания сывороточного железа и ОЖСС (прооксидантный пул микроэлемента), а также содержания гемоглобина и активности сукцинатдегидрогеназы (негемовая форма микроэлемента). Следует отметить, что хотя содержание гемоглобина в опытах с введением в корм тироксина на фоне потребления животными тиоцианата ниже на 8,6 % по сравнению с уровнем этого показателя в группе интактных животных, это изменение статистически недостоверно ( $P > 0,05$ ).

## **5.2. Влияние добавки в корм экспериментальным животным йодистого калия на фоне потребления белыми крысами тиоцианата калия**

Как показывают результаты собственных исследований, превышение оптимальной потребности в йоде на 25-30 % при скармливании экспериментальным животным тиоцианата калия отмечается некоторая тенденция к стабилизации нарушенного тиреоидного статуса, но наблюдаемые изменения для ТТГ и T4 статистически недостоверны. Вместе с тем в этих опытах отмечается достоверное повышение содержания T3 на 60 % по сравнению с уровнем этого показателя в группе животных с введением тиоцианата. Однако эта величина зна-

чительно меньше, чем аналогичный показатель в группе интактных животных, составляя лишь 38,0 % от последней.

Пониженный уровень тиреоидной регуляции в приведенных экспериментах сопровождается сохранением низких величин изученных гематологических показателей (количество эритроцитов, гематокритное число). Что касается состояния физиологически активных пулов железа при совместном добавлении в корм тиоцианата и йодистого калия, то эти показатели имеют тенденцию к повышению ( $P > 0,05$ ), а активность каталазы даже достоверно превышает аналогичный показатель тиоцианатной серии на 50 %, оставаясь ниже этого параметра у интактных животных на 31,0 % ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, йодистый калий, добавляемый в корм экспериментальным животным в количестве, превышающем потребность в анионе примерно на 30 %, недостаточно эффективно защищает белых крыс от развития гипотиреоза и нарушения метаболизма железа в его физиологически активных формах.

Таким образом, практически невозможно подобрать оптимальные условия кормления сельскохозяйственных животных в промышленных масштабах, которые бы количественно учитывали соотношение йодидов и их конкурентных ингибиторов в кормах, так как количество этих соединений, поступающих в организм, постоянно изменяется, как и меняется физиологическое состояние животных в течение разных периодов содержания, их потребность в энергетических и пластических компонентах корма, содержание разнообразных биологически активных соединений и др. В каждом отдельном случае, например при выращивании элитных или других особо ценных животных, используя комплекс современного лабораторного оборудования, эту проблему можно решить, но во всех других случаях такой подход будет экономически нецелесообразен.

### **5.3. Результаты коррекции тиреоидного статуса и метаболизма железа, нарушенных тиоцианатом, путем добавки в корм йодистого милдроната**

Для проверки достоверности вышеизложенного предположения, основанного на результатах фундаментальных исследований классической биохимии, мы при моделировании тиоцианатной анемии в корм экспериментальным животным вместе с «псевдогалоидом» в течение 45 дней добавляли МДИ из расчета 20 мг на кг живой массы.

Согласно результатам, добавка йодистого милдроната совместно с тиоцианатом предотвращает повышение концентрации тиреотропного гормона, содержание которого практически не отличается от аналогичного показателя интактной серии. Снижению концентрации ТТГ соответствует значительное достоверное повышение concentra-

ции Т4 (на 100%), Т3 (на 240%) по сравнению с аналогичными величинами у экспериментальных животных, получавших только тиоцианат калия. Хотя величины концентрации Т4 и Т3 не достигают уровня этих показателей в сыворотке крови интактных животных, тем не менее это снижение составляет соответственно 18,8 и 19,0%.

О сохранении физиологического тиреоидного статуса под влиянием МДИ, получавших контртиреоидное соединение, свидетельствует поддержание на уровне интактных животных таких показателей как активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы и концентрации малонового диальдегида, которые отражают долговременную реализацию эффектов тиреоидных гормонов в периферических органах и тканях.

Высокий уровень тиреоидной регуляции, отмеченный в приведенных выше опытах, сопровождается сохранением гематологических показателей (количество эритроцитов, гематокрита), величины которых практически не отличаются от соответствующих показателей интактной серии.

Таблица 5

*Влияние йодистого милдроната на гематологические и биохимические показатели крови и печени белых крыс при тиоцианатной гипотиреоидной анемии (M±m, n=8)*

Показатели	Характер опытов		
	Интактные животные	Тиоцианат	Тиоцианат+МДИ
ТТГ мкМЕ/л	0,7±0,06	3,2±0,42***	0,8±0,07
Т4, нмоль/л	133,0±5,42	54,0±4,25***	108,0±5,35*
Т3, нмоль/л	4,2±0,20	1,0±0,14***	3,4±0,28*
Г-ЗФДГ, нмоль в мин на г влажного веса	187,0±15,35	93,0±9,38**	188,0±7,43
МДА, мкмоль/л	3,0±0,07	4,1±0,15**	3,1±0,12
Эритроциты, 10 <sup>12</sup>	4,4±0,09	3,7±0,09***	4,3±0,09
Гематокрит, л/л	42,0±1,18	34,0±1,26**	40,0±0,86
Fe сыворотки, мкмоль/л	21,9±1,72	13,9±1,18**	18,8±1,34
ОЖСС, мкмоль/л	63,9±2,91	77,0±3,72*	57,8±1,35
Нв, г/л	151,0±4,73	109,0±6,45***	133,0±6,20
Каталаза, каталазный индекс	1,3±0,09	0,6±0,07***	1,2±0,08
СДГ, нмоль в мин на г влажного веса	466,0±25,39	266,0±2,78***	441,0±11,51

Примечание: \* - P ≤ 0,05; \*\* - P ≤ 0,01; \*\*\* - P ≤ 0,001

Превентивное введение МДИ в корм белым крысам, получавших тиоцианат калия, оказало выраженный терапевтический эффект на состояние основных метаболически активных пулов железа. Это касается таких показателей, как содержание сывороточного железа, общая

железосвязывающая способность, активность каталазы и сукцинатдегидрогеназы. Единственный показатель, который достоверно ( $P < 0,05$ ) на 11,9% ниже этой величины в группе у интактных животных, является содержание гемоглобина. Мы уже отмечали ранее на определенную «консервативность» гемоглобина, которая, вероятно, связана с общим высоким содержанием этого белка в организме и многостадийным, пространственным разделением молекулярного механизма его биосинтеза. Тем не менее, по сравнению с показателем тиоцианатной серии, содержание гемоглобина в экспериментах с йодистым милдронатом достоверно превышает «псевдогалоидный» уровень на 28,0%.

Обсуждая полученные нами результаты, нужно отметить, что йодистый милдронат в отношении коррекции нарушения метаболизма железа существенно превосходит эффект добавки в корм сернокислого железа и даже внутримышечного введения активного фармакопейного органического препарата железа ферроглюкина-75. Попытка предотвратить железодефицитное состояние путем воздействия на тиреоидный гормоногенез с помощью дополнительного введения в организм экспериментальных животных йодистого калия оказалось безуспешной. Единственное соединение, которое предотвращало нарушение основных метаболических пулов железа, оказался тироксин, одновременно препятствующий развитию состоянию гипотиреоза.

Таким образом, анализируя полученные результаты, мы полагаем, что йодистый милдронат ввиду его дешевизны и безопасности использования должен найти широкое применение для коррекции метаболизма железа, обусловленного потреблением сельскохозяйственными и домашними животными анионов – конкурентов транспорта йода через плазматическую мембрану фолликулярных клеток щитовидной железы. Действительно, йодистый милдронат оказывает положительный эффект не только в отношении негативного действия конкурентов транспорта йода, но и против неблагоприятного влияния такого гойтрогена как L-5-винил-2-тиооксазалидон, которыми также богаты все крестоцветные и который тормозит органификацию микроэлементов (Ильина О.П. и др., 2000).

Кроме того, как показали углубленные структурно-функциональные исследования действия МДИ на многие органы экспериментальных животных (Аюшеева С.Ц., 2001), йодистый милдронат оказывает позитивное влияние на тонус сосудов, последовательно развивающиеся стадии воспаления, уменьшает продолжительность гексеналового сна, увеличивает скорость секреции желчи, улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета, предотвращает развитие процессов перекисного окисления липидов при воздействии на печень гепатотропных ядов. Важно также отметить, что длительное введение МДИ даже в более высоких дозах, чем

в наших экспериментах, не вызывает зобогенного действия («эффекта Вольфа-Чайкова»), а это чрезвычайно важно в условиях промышленного животноводства. Защитное действие при МДИ при остром и хроническом гепатозах белых крыс преимущественно происходит за счет размножения печеночных клеток путем митоза и их гипертрофии, т.е. путем образования новых клеток и полиплоидизации гепатоцитов.

Следует также иметь в виду, что в организме животных МДИ после отщепления йода превращает в аналог  $\gamma$ -бутиробетанина, милдронат, который в медицине человека применяется как высокоэффективный кардиопротектор. Милдронат, также как и сердечные гликозиды, улучшает контрактильность миокарда и толерантность к физическим нагрузкам, понижает тонус периферических сосудов и число желудочковых экстрасистол. В этом качестве МДИ для сельскохозяйственных и домашних животных может успешно применяться не только как этиотропное средство при гипотиреозе и ЖДА, но и как препарат для лечения патологий сердца и печени, которые закономерно присоединяются при длительном течении гипотиреоза и железодефицитного состояния (Будневский и др., 2004).

## ВЫВОДЫ.

1. Введение с кормом белым крысам 10 мг тиоцианата калия в течение 45 дней вызывает гипотиреоидное состояние, которое характеризуется повышением концентрации ТТГ, МДА и  $E_{254}$ , снижение уровня  $T_4$ ,  $T_3$  и активности  $\Gamma - 3\text{ФДГ}$ . Гистологически в щитовидной железе наблюдаются характерные изменения в фолликулах и формах гормон - продуцирующих клеток.

2. Тиоцианатный гипотиреоз сопровождается нарушением метаболизма железа, о чем свидетельствует снижение количества эритроцитов, гематокрита, концентрации гемоглобина, активности каталазы, пероксидазы и сукцинатдегидрогеназы; отмечается также повышение общей железосвязывающей способности. Железодефицитная анемия проявляется также уменьшением содержания гемосидерина в печени и селезенке.

3. Профилактическая добавка в корм экспериментальным животным 10 мг катиона  $\text{Fe}^{2+}$  в форме  $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  на фоне потребления тиоцианата не предотвращает развития анемии.

4. Профилактика тиоцианатной анемии внутримышечным введением белым крысам ферроглокина-75 (40 мг в течение эксперимента) частично предотвращает развитие ЖДА и приводит к полному сохранению исходного содержания сывороточного железа.

5. Ежедневная добавка в корм экспериментальным животным 2 мкг L-тироксина при моделировании тиоцианатной анемии по всем изученным показателям полностью профилактирует развитие гипотиреоза и связанной с

ним железodefицитной анемии.

6. Применение йодистого калия в дозе на 25-30 % превышающей физиологические потребности белых крыс, практически не влияет на гематологические и биохимические показатели, характеризующие развитую форму гипотиреоидной железodefицитной анемии.

7. Комплексное органическое соединение йода - йодистый милдронат при введении его экспериментальным животным в дозе 20 мг на кг живой массы ежедневно в течение всего опыта приводит к поддержанию эутиреоза и метаболизма железа.

8. При развитии у сельскохозяйственных животных гипотиреоидной анемии, с потреблением кормовых конкурентов йода, рекомендуется использовать йодистый милдронат с учетом их живой массы и уровня базового обмена.

#### **Список опубликованных научных работ по теме диссертации**

1. Власов, Б.Я., Некоторые современные данные о метаболизме железа железосодержащих белков / Т.А. Шотникова – (Балтухаева), О.П. Ильина // Материалы региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы АПК», Иркутск, 2005, С. 17-19

2. Ильина, О.П., Щитовидная железа / Т.А. Шотникова – (Балтухаева), Т.С. Балтухаев // Научное издание ИрГСХА, 2005, 48 с.

3. Ильина, О.П., Железodefицит – глобальная проблема медицины человека и ветеринарной медицины / Т.А. Шотникова – (Балтухаева), Б.Я. Власов // Материалы научно-практической конференции «Проблемы устойчивого развития регионального АПК», Иркутск, 2006, С. 45-47

4. Власов, Б.Я., Сравнительная эффективность коррекции экспериментальной гипотиреоидной анемии ферроглюкином и тироксином / О.П. Ильина, Т.А. Балтухаева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, вып.23, Благовещенск, 2006, С. 97-99

5. Балтухаева, Т.А., Уровень неспецифической эндогенной интоксикации при гипотиреоидной анемии и ее профилактика йодистым милдронатом. Аспирант и соискатель, №4, Москва, 2006, С.236-237

6. Шотникова, Т.А.- (Балтухаева), Защитный эффект йодистого милдроната при экспериментальном тиоцианатном гипотиреозе/ Б.Я. Власов, О.П. Ильина, Ю.А. Тарнуев // Естественные и технические науки, №2, Москва, 2006, С.99-102

7. Балтухаева, Т.А., Сравнительное влияние различных соединений йода на тиоцианатный гипотиреоз и анемия / Б.Я. Власов, О.П. Ильина, Ю.А. Тарнуев // Естественные и технические науки, №4, Москва, 2006, С. 166-167

8. Балтухаева, Т.А., Моделирование железodefицитной анемии нарушением тиреоидного статуса / Б.Я. Власов, О.П. Ильина // Естественные и технические науки, №4, Москва, 2006, С. 236-237

