

28.902

К-441

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР  
ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

КИСЕЛЕВИЧ Анатолий Георгиевич

**ВЛИЯНИЕ ПАНГАМАТА КАЛЬЦИЯ  
(ВИТАМИНА В<sub>15</sub>)  
НА ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И СОДЕРЖАНИЕ ЙОДА В НЕЙ**

(Диссертация на русском языке)

14.00.07 — Гигиена

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

ЛЬВОВ — 1975

Работа выполнена на кафедре гигиены питания (зав. — заслуженный деятель науки УССР, доктор медицинских наук, профессор А. И. СТОЛМАКОВА) Львовского государственного медицинского института (ректор — заслуженный деятель науки УССР, доктор медицинских наук, профессор М. В. ДАНИЛЕНКО) и в лаборатории гигиены питания Львовского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (директор — кандидат медицинских наук, доцент В. С. ПЕТРУС).

**Научный руководитель:**

заслуженный деятель науки УССР, доктор медицинских наук, профессор А. И. СТОЛМАКОВА.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор Е. С. ДЕТЮК.

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор Ю. Ф. УДАЛОВ (Москва).

Доктор медицинских наук, профессор В. В. ПОПОВ (Ивано-Франковск).

Научное учреждение, давшее отзыв о работе, — Винницкий медицинский институт им. Н. И. Пирогова.

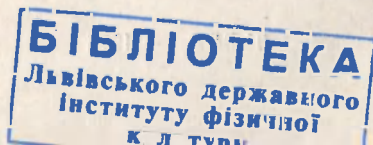
Автореферат разослан «.....»..... 1975 г.

Защита диссертации состоится «.....»..... 1975 г. в 12.00 на заседании объединенного Ученого совета лечебного и санитарно-гигиенического факультетов Львовского государственного медицинского института (290010, Львов-10, ул. Пекарская, 52, аудитория кафедры нормальной анатомии).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Львовского государственного медицинского института (Львов, ул. 17 Вересня, 6).

**Ученый секретарь объединенного Ученого совета  
лечебного и санитарно-гигиенического факультетов  
доцент Ю. И. ШЕГЕДИН.**

**Ответственный редактор —  
заслуженный деятель науки УССР,  
доктор медицинских наук,  
профессор А. И. СТОЛМАКОВА.**



Выдающиеся успехи витаминологии за последние годы углубили наши представления о роли витаминов для жизнедеятельности организма. Являясь типичными биокатализаторами, витамины, как правило, осуществляют свои каталитические функции в составе ферментных систем, находясь в животных тканях в весьма малых количествах. В живой клетке, регулируемой многочисленными гуморальными и нервными факторами, тот или иной витамин осуществляет свое действие не автономно. Например, большинство витаминов группы В выполняет коферментную роль в ферментативных реакциях обмена. Для витаминов, растворимых в жирах, коферментная функция пока не установлена. При непосредственном участии витаминов осуществляются реакции окисления и восстановления, трансметилирования, переноса электрона, изомеризации, карбоксилирования, декарбоксилирования, переноса ацильных и одноуглеродных групп и некоторые другие (В. М. Березовский, 1959, 1973; С. М. Бремер, 1959, 1966; В. Н. Букин, 1940, 1952, 1968; В. М. Васюточкин, 1934, 1959, 1966; В. А. Девятини, 1948; В. В. Ефремов, 1946, 1966, 1969, 1974; Б. А. Кудряшов, 1953; К. М. Леутский, 1959; Ю. М. Островский, 1971, 1973; К. С. Петровский, 1971; А. А. Покровский, 1966, 1974; С. М. Рысс, 1963; М. И. Смирнов, 1969, 1974; А. В. Труфанов, 1950, 1972; Ю. Ф. Удалов, 1962, 1965, 1974; А. М. Утевский, 1948; Р. В. Чаговец, 1958, 1970; П. И. Шилов, Т. Н. Яковлев, 1946, 1964; Л. О. Шнайман, 1963, 1973).

Многочисленные исследования значительно расширили имеющиеся данные о целостности и взаимосвязанности единой системы биокатализаторов (микроэлементы—витамины—ферменты—гормоны—медиаторы). Углубленное изучение взаимосвязи каждого из звеньев этой системы открывает пути для понимания механизма основных процессов гормонообразования и их нейрорегуляции, влияния на различные стороны обмена вещества и др. (Б. В. Алешин, 1954, 1965; Я. Х. Туракулов, 1962, 1963, 1969).

За последние годы актуальность проблемы взаимосвязи витаминов с эндокринной системой и, в частности, обмена ви-

таминнов и функциональным состоянием щитовидной железы становится более очевидной, если учитывать тот факт, что деятельность всех внутренних органов и систем зависит от степени обеспеченности организма витаминами. Для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма человека, с пищей должно поступать не только адекватное количество белка и энергии, но и строго соблюдаться оптимальные соотношения между многочисленными незаменимыми факторами питания, каждому из которых принадлежит специфическая роль в обмене веществ (А. Л. Покровский, 1964).

В последнее время усилия ученых направлены на изучение физиологии и биохимии щитовидной железы, изучение зависимости гормоноподобных процессов в щитовидной железе от уровня и характера других метаболических процессов, в частности, белкового, жирового, углеводного и минерального факторов питания (Н. В. Вержиковская, 1957; Ю. Н. Еремин, 1969, 1974; Г. А. Киселевич, 1956; Е. П. Новикова, 1963; Э. С. Турецкая, 1964; А. И. Штенберг, Ю. И. Огорокова, 1968).

Среди этих исследований большой удельный вес принадлежит изучению влияния незаменимых факторов питания — витаминов, биомикроэлементов, их различных дозировок на функциональное состояние щитовидной железы животных и человека. В течение ряда лет в лаборатории гигиены питания под руководством профессора А. И. Столмаковой изучалась взаимосвязь между функцией щитовидной железы и содержанием в рационах питания витаминов. Было установлено, что при недостатке в пище витаминов А, Д, Е, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, в щитовидных железах подопытных животных наступают биохимические и морфологические изменения, которые приводят к угнетению их функциональной активности (А. Ш. Бышевский, 1959; Н. Б. Луцкюк, 1962; И. О. Нагирна, 1965; А. И. Столмакова с соавт., 1964, 1965, 1969, 1971, 1972, 1974; Л. Я. Наконечная, 1966; Р. И. Ладановский, 1967; Я. Г. Борис, 1969; В. А. Пластунов, 1970; Н. А. Боговид, 1972).

Открытие пангамовой кислоты (витамина В<sub>15</sub>) — вещества широкого спектра действия, поставило задачу всестороннего изучения ее биологической роли. Как показали исследования Ю. Ф. Удалова (1962, 1965, 1974), А. В. Докукина с соавт. (1962, 1963, 1965), Н. Н. Яковлева с соавт. (1965, 1966, 1967), В. Е. Анисимова (1967) и др., пангамовая кислота содействует дыхательным ферментам, непосредственно связанных с окислением глюкозы. Доказано, что под влиянием пангамовой кислоты восстанавливается дыхательная актив-

ность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, угнетенная токсическими веществами и кислородным голоданием. Выявлено также участие пангамовой кислоты в реакциях метилирования и трансметилирования, детоксицирующее действие и влияние на различные стороны обмена веществ.

После синтеза пангамовой кислоты в нашей стране, осуществленного В. Н. Букиным и И. Н. Гаркиной, она стала широко использоваться в клинической практике при различных заболеваниях и в настоящее время накоплен значительный опыт по ее практическому применению.

В литературе отсутствуют работы по изучению влияния пангамовой кислоты (витамина  $B_{15}$ ) на функциональное состояние щитовидной железы. Наличие у пангамовой кислоты ценных фармакологических и биологических свойств дает возможность предположить, что она может оказывать определенное влияние на щитовидную железу. В свою очередь исследования в указанном плане расширят наши представления о роли пангамовой кислоты для жизнедеятельности организма.

Исходя из изложенного в данном исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние различных количеств пангамата кальция (витамина  $B_{15}$ ) на содержание йода в щитовидных железах, уровень йода, связанного с белками сыворотки крови и гистоморфологию щитовидных желез у белых крыс, в условиях йодного голодания и при достаточном содержании йода в рационе.

2. Изучить влияние различных количеств пангамата кальция на содержание йода в щитовидных железах, уровень йода, связанного с белками сыворотки крови и гистоморфологию щитовидных желез у белых крыс, в условиях действия тиреоидина и достаточной обеспеченности животных йодом.

3. Изучить влияние различных количеств пангамата кальция на содержание йода в щитовидных железах, уровень йода, связанного с белками сыворотки крови и гистоморфологию щитовидных желез у белых крыс, в условиях действия 6-метилтиоурацила и йодного голодания.

4. Изучить влияние различных количеств пангамата кальция на динамику поглощения радиоактивного йода ( $J^{131}$ ) щитовидными железами белых крыс, в условиях йодного голодания и при достаточном содержании йода в рационе.

## МЕТОДИКА И ОБЪЕМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение воздействия пангамата кальция на функциональное состояние щитовидной железы проводилось нами в экспериментальных условиях на фоне оптимального и недостаточного содержания йода в диете животных, а также в условиях воздействия тиреостатических веществ — тиреоидина и 6-метилтиоурацила.

В опытах были использованы белые крысы-самцы, щитовидные железы которых по гистологической структуре обнаруживают большое сходство со щитовидной железой человека. Влияние сезонных колебаний на состояние щитовидной железы исключалось проведенным опытом преимущественно в одно и то же время года.

Животные находились на полноценном крахмально-казеиновом рационе, рекомендованном Институтом питания АМН СССР (1952). Химический состав указанного рациона предоставлял возможность обеспечивать подопытных животных всеми необходимыми пищевыми веществами.

Применение стандартной диеты позволяло регулировать поступление в организм крыс пангамата кальция и йода.

Основным источником белка в диете служил казеин (20,3%), отмытый от витаминов группы В по методу Е. М. Масленниковой (1952). Источником углеводов в рационе являлся маисовый крахмал (64,2%). Нерафинированное подсолнечное масло служило одновременно источником жира в диете (11,5%), токоферолов и полиненасыщенных жирных кислот, фосфатидов и стероидов.

Суточное количество корма для крыс с различным исходным весом было рассчитано на основании данных калорийности пищевой смеси и фактической поедаемости пищи.

Основные макро- и микроэлементы вводились в диету с солевой смесью (4%) Jones J. H., Foster C. (1942), с добавлением, согласно инструкции Института питания АМН СССР (1952), фтора и алюминия.

Количество йода в солевой смеси по прописи Jones J. H., Foster C. (1942) составляет 49 мкг; указанное количество, по данным Н. Б. Луцюка (1962), приводит к угнетению гормонообразовательной способности щитовидной железы. С целью учета обеспеченности подопытных животных йодом йодистый калий из состава солевой смеси исключался. Йод, в виде раствора йодистого калия, вводился в диету при ее изготовлении

из расчета 6 мкг йода на одно животное в сутки. По данным Levine H., Remington R. E., Kolnitz H. V. (1933) 6 мкг йода в сутки способствует предупреждению развития зоба у крыс. В дальнейшем это положение было подтверждено исследованиями И. О. Нагирной (1964), Е. П. Новиковой (1965), Л. Я. Наконечной (1966), Р. И. Ладановского (1967), Я. Г. Бориса (1969), В. А. Пластунова (1970). Естественное содержание йода в пищевом рационе, определявшееся по методу М. А. Драгомировой (1950), составляло 1,6—1,8 мкг на крысу в сутки. Следовательно, каждое подопытное животное, находившееся в условиях оптимальной обеспеченности йодом, получало данный микроэлемент в количестве 7,6—7,8 мкг в сутки.

В случаях, когда условиями опыта требовалось ограничить поступление йода с пищей, то есть создать условия йодного голодания, раствор йодистого калия в диету не добавлялся. Животные этих групп получали только то количество йода, которое находилось в пищевом рационе (1,6—1,8 мкг).

Для создания экспериментальной модели гипо- и гиперфункции щитовидной железы к пищевому рациону животных некоторых групп добавлялся тиреондин и 6-метилтиоурацил из расчета 10 и 5 мг на 100 г веса тела в сутки соответственно.

Водорастворимые витамины в количествах, рекомендованных Институтом питания АМН СССР (1952), вводились в диету непосредственно перед ее приготовлением. Чистые препараты витаминов группы В добавляли в пищу в виде водного раствора в следующих количествах: тиамин — 0,02 мг, рибофлавин — 0,025 мг, пиридоксин — 0,02 мг, никотиновая кислота — 0,025 мг, пантотенат кальция — 0,15 мг, холинхлорид — 5 мг. Концентрированные растворы витаминов А и Д вводились в диету вместе с подсолнечным маслом из расчета 20 ИЕ и 4 ИЕ соответственно на крысу в сутки.

Большинство отечественных и зарубежных исследователей при проведении экспериментальных исследований применяли пангамат кальция в дозах от 2 до 200 мг (С. В. Андреев и А. П. Родэ, 1965; И. М. Алпатов, Н. А. Гайдамакин и Ю. Ф. Удалов, 1965; Н. В. Соловьева и И. Н. Гаркина, 1965; Ю. Ф. Удалов и И. Н. Черняков, 1965; Е. Ф. Шамрай и А. К. Селезнева, 1969; Ю. А. Колесниченко, 1967; Beard H. H., Wofford G., 1956; Bertelli A., Casentini S., 1957; Benati E., 1957; Cugudda E., Dispensa E., 1957; Krebs E. T., Jonson V.,

1955 и др.). Эти же авторы считают, что с увеличением дозы пангамата кальция его благоприятное влияние на биохимические процессы увеличивается.

В наших опытах пангамат кальция добавлялся в диету перед ее приготовлением из расчета, 2, 5, 15 и 50 мг на 100 г веса тела в сутки.

Учитывая, что вес животных является интегральным показателем их состояния, проводилось наблюдение за весом подопытных животных путем их еженедельного взвешивания. Для суждения о функциональной активности щитовидной железы определялись: абсолютный и относительный вес щитовидных желез, содержание йода в них, уровень йода, связанного с белками сыворотки крови (БСИ), динамика поглощения радиоактивного йода ( $I^{131}$ ) щитовидными железами белых крыс. Изучались также гистоморфологические особенности строения желез животных, получавших пищевые рационы с различным содержанием пангамата кальция.

Одним из ценных методов исследования гормонообразовательной способности щитовидной железы является определение йода в ней. По методу, предложенному М. А. Драгомировой (1950), нами кроме абсолютного содержания йода в щитовидных железах, определялась концентрация йода на 100 мг веса железы и содержание йода в ней на 100 г веса тела животных.

Определение уровня йода, связанного с белками сыворотки крови, проводилось по методу И. И. Литвина (1959). Этот показатель позволяет с большой степенью достоверности судить о процессах выделения тиреоидных гормонов в кровь, что также характеризует степень функционального состояния щитовидной железы.

Среди предложенных методов изучения функционального состояния щитовидной железы определенное место занимают исследования с помощью радиоактивных изотопов и, в частности, радиоактивного йода ( $I^{131}$ ).

Процесс гормонообразования в щитовидной железе определяется способностью ее улавливать из крови и накапливать йод, создавать максимальную концентрацию йода в ткани железы, осуществлять биосинтез тиреоидных гормонов и выделять их в кровь. Ценность метода радиоизотопной индикации щитовидной железы заключается в том, что он при жизни животных позволяет исследовать и охарактеризовать каждый из основных этапов процесса гормонообразования (А. Габелова, 1954, 1955; Е. А. Колли, Н. А. Штегеман, 1957;



Я. Х. Туракулов, 1959; Н. М. Дразнин, 1961; В. В. Натаров, 1964; Р. К. Исламбеков, 1971; Е. В. Демко, 1972).

Исследование динамики поглощения радиоактивного йода ( $J^{131}$ )<sup>1</sup> щитовидными железами подопытных животных проводилось с помощью метода радиоизотопной индикации в динамике. Радиоактивный йод ( $J^{131}$ ), с периодом полураспада 8 дней, вводился животным в конце опыта подкожно у основания хвоста. Доза препарата составляла 1 мккюри на одно животное в 0,1 мл стерильного физиологического раствора.

Определение уровня поглощения изотопа  $J^{131}$  щитовидными железами белых крыс проводилось на установке В-3 с помощью счетчика СИ-22Г, позволяющего регистрировать гамма излучение, через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 и 96 часов от момента введения изотопа. Полученные данные выражались в процентах от введенной дозы радиоактивного йода ( $J^{131}$ ), с учетом поправки на радиоактивный распад и на естественный фон. По результатам исследований составлялись графические кривые, характеризующие уровень поглощения щитовидной железой изотопа  $J^{131}$ .

Приготовленные для гистологического исследования и предварительно обработанные щитовидные железы заключались в парафин. Парафиновые блоки разделялись на срезы толщиной 6—7 микрон и окрашивались азановым методом по Heidenhain M. (1915).

В этих препаратах с помощью рисовального аппарата при увеличении 900 раз определялась высота 100 отвесно срезанных клеток тиреоидного эпителия. Определение процентного содержания тиреоидных клеток, полостей фолликулов и соединительнотканной стромы осуществлялось по методу Palkovits M. (1963). Это исследование проводилось в 4 полях зрения каждого препарата (по 100 измерений в каждом) при увеличении в 400 раз.

Часть срезов щитовидных желез окрашивалась по методу Des Marais, La Ham (1962), дающему возможность на основании различной окрашиваемости коллоида дифференцировать фолликулы. По данным авторов методики коллоид, содержащий биологически активные йодированные аминокислоты, окрашивается в голубой цвет, желтый цвет — указыва-

---

<sup>1</sup> Исследования по изучению динамики поглощения радиоактивного йода ( $J^{131}$ ) щитовидными железами белых крыс, получавших с пищевым рационом различные количества пангамата кальция и йода, проводились в радиоизотопной лаборатории кафедры биологии Львовского зооветеринарного института.

ет на отсутствие активных гормональных начал в коллоиде фолликулов. Тинкториальные свойства коллоида изучались в 400 фолликулах каждого среза органа при увеличении в 400 раз.

Всего в работе использовано 569 белых крыс-самцов, разделенных на 19 подопытных групп.

Результаты проведенных наблюдений подвергались математической обработке методом вариационной статистики.

Объем проведенных исследований по изучению влияния различных количеств пангамата кальция на щитовидную железу, представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Объем проведенных исследований

№№ п./п.	Наименование исследований	Количество исследований
1.	Определение содержания йода в щитовидных железах	164 определения
2.	Определение содержания йода, связанного с белками сыворотки крови животных.	261 определение
3.	Определение содержания йода в диете животных	24 определения
4.	Проведено замеров уровня поглощения радиоактивного йода ( $J^{131}$ ) щитовидными железами белых крыс.	1488 замеров
5.	Изготовлено гистологических препаратов щитовидных желез:	380 препаратов
	а) окрашено азановым методом по М. Heidenhain	190 препаратов
	б) окрашено по методу Des Marais, La Ham.	190 препаратов
6.	Проведено гистологических исследований:	
	а) проведено замеров высоты тиреоидного эпителия	19000 замеров
	б) проведено исследований по методу М. Palkovits.	76000 измерения
	в) проведено исследований по методу Des Marais, La Ham.	76000 измерения

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ результатов проведенных в первой серии опытов показал, что пангамат кальция в количестве 5 мг на 100 г веса тела крысы, в условиях йодного голодания, способствовал увеличению абсолютного ( $11,70 \pm 0,44$  мг) и относительного ( $9,56 \pm 0,50$  мг%) веса щитовидных желез, некоторому снижению концентрации йода в них ( $61,95 \pm 2,34$  мг%), более интенсивному поглощению радиоактивного йода исследуемыми железами по отношению к аналогичным показателям (соответственно  $10,30 \pm 0,51$  мг;  $8,30 \pm 0,36$  мг% и  $71,64 \pm 4,00$  мг%) у крыс контрольной группы, получавших пищевой рацион без пангамата кальция ( $P < 0,05$ — $= 0,06$ ). Микроскопическое изучение препаратов щитовидных желез животных данной группы позволило установить достоверное снижение высоты тиреоидного эпителия ( $8,00 \pm 0,11$  мк), процентного содержания тиреоидных клеток ( $43,58 \pm 1,07\%$ ) по сравнению с подобными показателями (соответственно  $8,69 \pm 0,07$  мк и  $50,65 \pm 0,93\%$ ) у животных контрольной группы, не получавших пангамата кальция ( $P$  в обоих случаях  $< 0,001$ ). При изучении препаратов щитовидных желез животных, окрашенных по методу Des Marais, La Ham, отмечалось увеличение числа фолликулов, содержащих коллоид голубого цвета ( $44,38 \pm 0,88\%$ ) по сравнению с таким же показателем у животных контрольной группы ( $35,83 \pm 1,62\%$ ). Уровень йода, связанного с белками сыворотки крови животных, получавших с пищей 5 мг пангамата кальция, существенно не отличался ( $1,65 \pm 0,05$  мкг%) от аналогичного показателя у животных контрольной группы ( $1,55 \pm 0,04$  мкг%).

Увеличение дозы пангамата кальция в три раза (15 мг) приводило к еще большему увеличению абсолютного ( $13,22 \pm 0,79$  мг) и относительного ( $9,52 \pm 0,45$  мг%) веса щитовидных желез ( $P$  соответственно  $< 0,002$ ,  $< 0,05$ ), увеличению абсолютного содержания йода ( $9,17 \pm 0,41$  мкг) в них ( $P < 0,001$ ) и уровня йода, связанного с белками сыворотки крови животных ( $1,93 \pm 0,06$  мкг%;  $P < 0,001$ ) по сравнению с таковыми у крыс контрольной группы, не получавших пангамата кальция. При изучении динамики поглощения радиоактивного йода ( $J^{131}$ ) щитовидными железами животных, получавших с пищевым рационом 15 мг пангамата кальция, был выявлен более низкий процент поглощения, накопления и выведения изотопа йода. Характер гистологических изменений щитовидных желез указанной группы мало чем отличался от

подобных показателей у животных, получавших с диетой 5 мг пангамата кальция.

В дальнейших исследованиях изучались те же показатели функциональной активности щитовидных желез при введении животным 50 мг пангамата кальция на 100 г веса тела. Добавление к диете 50 мг пангамата кальция на фоне йодного голодания, оказывало зобогенное действие, что подтверждалось увеличением абсолютного ( $12,50 \pm 0,48$  мг) и относительного ( $9,28 \pm 0,46$  мг%) веса щитовидных желез у животных данной опытной группы ( $P$  соответственно  $< 0,002$  и  $= 0,09$ ), по сравнению с такими же показателями у крыс контрольной группы. Кроме увеличения показателей веса щитовидных желез, указанная доза пангамата кальция вызывала увеличение процентного содержания тиреоидного эпителия ( $54,93 \pm 0,88\%$ ) при одновременном уменьшении количества полостей фолликулов ( $30,83 \pm 0,40\%$ ) в сравнении с аналогичными показателями у животных контрольной группы и у крыс, получавших с пищевым рационом 5 и 15 мг пангамата кальция. При сравнении других показателей функциональной активности щитовидных желез у животных, не получавших пангамата кальция и получавших 50 мг его на фоне йодного голодания, статистически достоверных различий не выявлено.

Таким образом, изучение влияния пангамата кальция на состояние щитовидной железы животных в условиях йодного голодания позволило сделать заключение, что между функциональным состоянием щитовидной железы, обеспеченностью организма пангамовой кислотой и йодом существует определенная взаимосвязь. Введение пангамата кальция в количествах 5 и 15 мг на фоне йодного голодания способствовало развитию изменений в щитовидной железе, свидетельствующих о нормализации ее функции и о смягчении отрицательного воздействия йодного голодания на организм животных. Это проявлялось в снижении высоты тиреоидного эпителия, уменьшении процентного содержания тиреоидных клеток в паренхиме железы, увеличении количества фолликулов, содержащих коллоид с активными гормональными началами, в более интенсивном поглощении радиоактивного йода ( $J^{131}$ ) железой. По-видимому, указанные количества пангамата кальция способствовали более полному усвоению микроколичеств йода, содержащихся в пищевом рационе. Применение 50 мг пангамата кальция, в условиях недостаточной обеспеченности животных йодом, усугубляло явления йодного голодания.

Во второй серии опытов изучалось влияние диет, содержащих различные количества пангамата кальция, на состояние щитовидных желез животных в условиях достаточной (оптимальной) обеспеченности крыс йодом.

Как показали исследования, у животных, получавших с пищевым рационом 2 мг пангамата кальция на 100 г веса тела, в условиях оптимальной обеспеченности йодом, отмечалось увеличение йодоконцентрационной способности щитовидных желез, выражавшееся в увеличении содержания йода в них (концентрация йода в щитовидных железах —  $157,50 \pm 7,00$  мг%; абсолютное содержание йода в них —  $18,77 \pm 0,87$  мкг; содержание йода на 100 г веса тела крысы —  $12,00 \pm 0,74$  мкг) по сравнению с подобными показателями у крыс контрольной группы (соответственно  $121,06 \pm 7,06$  мг%;  $13,23 \pm 0,82$  мкг;  $8,64 \pm 1,18$  мкг). Изменения биохимических показателей щитовидных желез — достоверны ( $P < 0,01$  —  $< 0,001$ ). Кроме того, увеличилось количество белковосвязанного йода в сыворотке крови животных данной подопытной группы ( $4,29 \pm 0,08$  мкг%), при сравнении с таким же показателем у крыс, не получавших пангамата кальция ( $3,99 \pm 0,06$  мкг%). Опытами было установлено увеличение ( $P < 0,02$ ) количества фолликулов, коллоид которых содержал активные гормональные начала ( $31,03 \pm 0,48\%$ ), при одновременном уменьшении числа фолликулов с коллоидом желтого цвета —  $8,60 \pm 0,64\%$  ( $P < 0,001$ ), по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (соответственно  $28,45 \pm 0,78\%$  и  $11,75 \pm 0,35\%$ ).

Еще более выраженными явления повышения гормонообразующей активности щитовидных желез оказались у крыс, к пище которых пангамат кальция добавлялся в количестве 5 мг на фоне оптимально содержания йода в диете. Выявлено увеличение ( $P < 0,02$ ) абсолютного содержания йода в щитовидных железах ( $17,34 \pm 1,12$  мкг), количества йода на 100 г веса тела ( $12,93 \pm 0,97$  мкг) по сравнению с такими же показателями у животных контрольной группы. Также повысилось ( $P < 0,001$ ) количество белковосвязанного йода в сыворотке крови ( $4,35 \pm 0,04$  мкг%). При изучении гистологической картины щитовидных желез у животных, получавших с пищевым рационом 5 мг пангамата кальция и оптимальное количество йода, отмечалось уменьшение процентного содержания тиреоидного эпителия в паренхиме железы ( $P < 0,001$ ), увеличение количества полостей фолликулов ( $P < 0,001$ ), увеличение количества фолликулов, содержащих тиреоглобулин

( $P < 0,001$ ) при одновременном уменьшении количества фолликулов с неактивным коллоидом ( $P < 0,001$ ) в сравнении с подобными показателями у крыс контрольной группы.

Следовательно, опыты по изучению влияния пангамата кальция в дозах 2 и 5 мг на состояние щитовидной железы свидетельствуют о повышении гормонообразовательной функции данного органа у животных, находящихся в условиях оптимальной обеспеченности йодом.

В последующих исследованиях данной серии опытов доза пангамата кальция в диете животных была увеличена до 15 и 50 мг на 100 г веса тела.

Установлено, что в щитовидных железах животных, получавших пангамат кальция в дозе 15 мг при оптимальном содержании йода в пище, отмечалось увеличение абсолютного ( $15,03 \pm 0,69$  мг) и относительного ( $9,98 \pm 0,71$  мг%) веса желез, уменьшение концентрации йода в них ( $129,87 \pm 7,82$  мг%) в сравнении с такими же данными у животных, получавших 2 мг пангамата кальция ( $P$  соответственно  $< 0,001$ ,  $< 0,02$ ,  $< 0,02$ ). Было выявлено также уменьшение количества фолликулов, содержащих тиреоглобулин ( $32,35 \pm 0,88\%$ ), при одновременном увеличении количества фолликулов, коллоид которых не содержал биологически активных гормональных начал ( $8,90 \pm 0,46\%$ ) по сравнению с аналогичными показателями у крыс, получавших 5 мг пангамата кальция ( $P$  соответственно  $< 0,001$  и  $< 0,01$ ). При применении 50 мг пангамата кальция на фоне достаточного содержания йода в рационе питания снизился ( $56,85 \pm 4,85$  г) прирост веса животных ( $P < 0,01$ ) по сравнению с таким же показателем у животных контрольной группы ( $74,41 \pm 4,67$  г). Выявлено снижение уровня белковосвязанного йода в сыворотке крови животных ( $4,21 \pm 0,02$  мкг%), уменьшение количества фолликулов, содержащих биологически активные йодированные аминокислоты ( $29,43 \pm 0,64\%$ ), по сравнению с подобными показателями у животных, получавших с пищевым рационом 15 мг пангамата кальция ( $P$  соответственно  $< 0,001$  и  $< 0,02$ ). Существенного влияния на динамику поглощения, накопление и выведение радиоактивного йода щитовидными железами белых крыс, пангамат кальция в указанных количествах не оказывал.

Выявление изменения могут свидетельствовать о некотором снижении гормонообразовательной активности щитовидных желез животных под влиянием больших доз пангамата кальция на фоне оптимальной обеспеченности подопытных

крыс йодом. Наиболее четко снижение гормонообразовательной функции щитовидных желез было выявлено в опытах, когда животные получали с пищей 50 мг пангамата кальция.

В третьей и четвертой сериях опытов изучалось влияние различных доз пангамата кальция на функциональное состояние щитовидной железы животных, находящихся под воздействием тиреоидина и 6-метилтиоурацила.

При изучении результатов исследований, проведенных в третьей серии опытов было установлено, что добавление к диете животных 2 мг пангамата кальция на фоне действия тиреоидина и оптимальной обеспеченности организма крыс йодом, приводило к уменьшению высоты тиреоидного эпителия ( $4,72 \pm 0,05$  мк) и процентного содержания его в массе железы ( $24,13 \pm 0,70\%$ ), увеличению уровня белковосвязанного йода в сыворотке крови животных ( $7,12 \pm 0,02$  мкг%), увеличению процентного содержания полостей фолликулов ( $58,10 \pm 0,65\%$ ) в паренхиме исследуемого органа по сравнению с такими же показателями (соответственно  $5,04 \pm 0,07$  мк;  $29,43 \pm 0,74\%$ ;  $6,94 \pm 0,07$  мкг%,  $56,28 \pm 0,58\%$ ), у животных контрольной группы ( $P < 0,05$  —  $< 0,001$ ). Кроме того, отмечалось увеличение количества фолликулов, содержащих коллоид голубого цвета ( $30,28 \pm 0,73\%$ ) при некотором уменьшении числа фолликулов с коллоидом желтого цвета ( $4,38 \pm 0,36\%$ ). У животных контрольной группы эти показатели составляли  $25,33 \pm 0,81\%$  и  $5,48 \pm 0,49\%$  соответственно. Статистически достоверных изменений в показателях йодконцентрационной способности щитовидных желез в этих же условиях проведения исследований — не выявлено.

Введение 5 мг пангамата кальция животным, находившихся под воздействием оптимального количества йода в диете и тиреоидина, способствовало увеличению йодоконцентрационной активности щитовидных желез по сравнению с аналогичными показателями у животных, получавших 2 мг пангамата кальция. Об этом свидетельствовало увеличение показателей абсолютного содержания йода в исследуемых железах ( $13,39 \pm 1,16$  мкг) и количества йода на 100 г веса тела ( $10,11 \pm 1,21$  мкг). У животных, получавших с пищей 2 мг пангамата кальция, оптимальное количество йода и тиреоидин эти показатели составляли соответственно  $10,55 \pm 0,99$  мкг и  $7,34 \pm 0,81$  мкг ( $P$  в обоих случаях равнялось 0,08).

Изучение тонкой морфологии щитовидных желез у животных данной подопытной группы не выявило существенных изменений по сравнению с таковой у крыс, получавших 2 мг

пангамата кальция. Можно отметить лишь более выраженное увеличение числа фолликулов, содержащих тиреоглобулин по отношению к подобному показателю у крыс контрольной группы ( $P < 0,001$ ) и крыс, получавших с диетой 2 мг пангамата кальция ( $P < 0,08$ ).

Доза пангамата кальция в последующих исследованиях была увеличена до 15 и 50 мг на 100 г веса тела крысы. Опыты показали, что пангамат кальция в количестве 15 мг на фоне действия тереонидина и оптимального содержания йода в пище, оказывал воздействие на все изучаемые показатели. Под влиянием указанной дозы увеличивались показатели абсолютного ( $14,36 \pm 0,45$  мг) и относительного ( $10,56 \pm 0,55$  мг%) веса щитовидных желез по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (соответственно  $11,30 \pm 0,72$  мг и  $8,45 \pm 0,61$  мг%). Отмечалось увеличение ( $P < 0,001$ ) уровня йода, связанного с белками сыворотки крови по сравнению с таким же показателем у крыс контрольной группы и у животных, получавших 2 и 5 мг пангамата кальция. Кроме того, уменьшилась высота тиреоидного эпителия ( $P < 0,001$ ) и процентное содержание тиреоидных клеток в массе железы ( $P < 0,001$ ), увеличилось количество фолликулов, в составе коллоида которых выявлялись активные гормональные начала ( $P < 0,002$ ), по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы, не получавших пангамата кальция.

Существенных различий между показателями, характеризующими функциональную активность щитовидных желез у животных, получавших 15 мг пангамата кальция и животных, получавших меньшие его количества (2 и 5 мг)—не выявлено. Следует отметить лишь уменьшение количества фолликулов ( $P < 0,001$ ), содержащих тиреоглобулин, у подопытных крыс, в диету которым добавлялся пангамат кальция в количестве 15 мг по сравнению с таким же показателем у животных, получавших с пищей 5 мг пангамата кальция.

Совокупность полученных данных может свидетельствовать о некотором уменьшении тиреотоксического эффекта тиреоидина на щитовидную железу под влиянием пангамата кальция в количестве 5 и 15 мг на 100 г веса тела.

Другие изменения в состоянии щитовидных желез были обнаружены в опытах, когда в условиях действия тиреоидина и сбалансированного питания животных по йоду, пангамат кальция применялся в количестве 50 мг. Как показали исследования, увеличение дозы пангамата кальция до 50 мг



на фоне действия тиреоидина и оптимальной обеспеченности животных йодом, приводило к резкому снижению йодконцентрационной активности щитовидных желез у животных указанной группы, что наиболее отчетливо выразалось при сравнении полученных данных с подобными показателями у животных, получавших с пищей 15 мг пангамата кальция. Выявлено также уменьшение количества фолликулов, заполненных голубым коллоидом, при сравнении с подобным показателем у крыс, получавших 5 мг пангамата кальция ( $P < 0,002$ ). В этих опытах более низким оказался тиреоидный эпителий по сравнению с таким же показателем у животных, получавших с пищей 5 мг пангамата кальция ( $P < 0,001$ ).

Полученные результаты позволяют рассматривать указанные изменения как следствие некоторого угнетения функциональной активности щитовидных желез под влиянием больших количеств пангамата кальция (50 мг на 100 г веса тела в сутки) в условиях действия тиреоидина и оптимального содержания йода в диете.

В четвертой серии опытов изучались показатели функциональной активности щитовидных желез у животных при применении различных количеств пангамата кальция и 6-метилтиоурацила на фоне йодного голодания. Исследованиями установлено, что в условиях действия 6-метилтиоурацила и йодного голодания пангамат кальция в количестве 2 мг на 100 г веса тела крысы в сутки, способствовал увеличению абсолютного ( $79,10 \pm 3,38$  мг) и относительного ( $44,43 \pm 2,12$  мг%) веса щитовидных желез, уменьшению высоты тиреоидного эпителия ( $14,23 \pm 0,28$  мк) и процентного содержания тиреоидных клеток в паренхиме железы ( $69,13 \pm 0,34\%$ ), увеличению числа фолликулов, содержащих коллоид с активными гормональными началами ( $10,13 \pm 0,41\%$ ) по сравнению с аналогичными показателями (соответственно  $64,57 \pm 2,36$  мг;  $35,90 \pm 1,48$  мг%;  $15,48 \pm 0,24$  мк;  $71,18 \pm 0,29\%$ ;  $7,40 \pm 0,29\%$ ) у животных контрольной группы, не получавших пангамата кальция ( $P < 0,01 - < 0,001$ ) на фоне действия 6-метилтиоурацила и йодного дефицита. Статистически достоверных различий в изменении йодконцентрационной активности щитовидных желез данной опытной группы нами не выявлено.

Указанные изменения могут свидетельствовать о смягчении явлений гиперфункции щитовидной железы под влиянием 2 мг пангамата кальция.

При увеличении количества пангамата кальция до 5 мг при действии на организм крыс 6-метилтиоурацила и йодного голодания нами обнаружено некоторое угнетение йодконцентрационной способности щитовидных желез животных указанной группы. Отмечена тенденция к уменьшению концентрации йода в щитовидных железах ( $1,06 \pm 0,14$  мг%) и абсолютного содержания йода в них ( $0,76 \pm 0,09$  мкг) по сравнению с такими же показателями (соответственно  $1,54 \pm 0,33$  мг% и  $1,20 \pm 0,24$  мкг) у животных, получавших с диетой 2 мг пангамата кальция на фоне йодного голодания и действия 6-метилтиоурацила. Резко увеличивалось количество фолликулов, лишенных коллоида ( $40,45 + 0,47\%$ ), по сравнению с аналогичным показателем у животных контрольной группы ( $37,03 \pm 0,28\%$ ), не получавших пангамата кальция на фоне действия 6-метилтиоурацила и йодного голодания.

Характер выявленных изменений может свидетельствовать о некотором угнетении функциональной активности щитовидных желез животных под влиянием 5 мг пангамата кальция в условиях действия 6-метилтиоурацила и йодного голодания.

Добавление в диету 15 и 50 мг пангамата кальция, 6-метилтиоурацила на фоне йодного голодания способствовало усилению зобогенного эффекта 6-метилтиоурацила. Так, указанные дозы пангамата кальция приводили к значительной гипертрофии щитовидных желез ( $P < 0,001$ ), к резкому снижению йодконцентрационной активности щитовидных желез и уменьшению уровня йода, связанного с белками сыворотки крови по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы и у крыс, получавших меньшие количества пангамата кальция. Гистологическая картина щитовидных желез у животных данных групп также свидетельствовала об угнетении гормонообразовательной функции щитовидных желез животных.

Полученные данные следует рассматривать как усиление зобогенного эффекта 6-метилтиоурацила под влиянием 15 и 50 мг пангамата кальция, применяемых на фоне йодного голодания.

Таким образом, исследования показали, что применение пангамата кальция в количестве 2 мг на 100 г веса тела крысы на фоне гиперфункции щитовидной железы, вызванной использованием малойодистого рациона и 6-метилтиоурацила, несколько смягчает зобогенный эффект 6-метилтио-

урацила. Дозы препарата в количествах 5, 15 и 50 мг усиливают зобогенный эффект 6-метилтиоурацила и йодного голодания.

Вышеприведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что между обеспеченностью организма пангаматом кальция (витамином В<sub>15</sub>) и функциональным состоянием щитовидной железы существует определенная взаимосвязь. Наличие взаимосвязи выявлено также между содержанием в пищевых рационах пангамата кальция и обеспеченностью организма животных йодом.

## В Ы В О Д Ы

1. Экспериментальными исследованиями на белых крысах-самцах впервые установлено, что между обеспеченностью организма пангаматом кальция (витамином В<sub>15</sub>) и функциональным состоянием щитовидной железы существует определенная взаимосвязь. Установлено наличие взаимосвязи также между содержанием в пищевых рационах пангамата кальция и обеспеченностью организма животных йодом.

2. Введение пангамата кальция в количествах 5 и 15 мг на фоне выраженного йодного голодания организма животных способствует развитию изменений в щитовидной железе, свидетельствующих о нормализации ее функционального состояния и о смягчении явлений йодного голодания организма животных, что проявляется снижением высоты тиреоидного эпителия, уменьшением процентного содержания тиреоидных клеток в паренхиме железы, более интенсивном поглощении и накоплении радиоактивного йода, увеличением количества фолликулов, коллоид которых содержал тиреоглобулин.

3. Введение пангамата кальция в количестве 50 мг в условиях недостаточного поступления йода в организм животных, оказывает зобогенное действие.

4. Скармливание животным 2 и 5 мг пангамата кальция в условиях оптимального содержания йода в диете приводит к повышению гормонообразовательной функции щитовидной железы, выражающееся в увеличении содержания йода в щитовидной железе и уровня белковосвязанного йода в сыворотке крови животных, увеличении количества фолликулов, коллоид которых содержал активные гормональные начала при одновременном уменьшении количества фолликулов с коллоидом, не содержащего тиреоглобулина.

5. В условиях достаточного содержания йода в пище, пангамат кальция в количестве 15 и, особенно, 50 мг вызывает в щитовидных железах изменения, характеризующие снижение их гормонообразующей способности. Указанные дозы пангамата кальция приводят к гипертрофии щитовидной железы, уменьшению количества фолликулов, содержащих тиреоглобулин, уменьшению уровня белковосвязанного йода в сыворотке крови животных.

6. Включение в диету подопытных животных 5 и 15 мг пангамата кальция на фоне действия тиреоидина и оптимальных количеств йода вызывает уменьшение тиреостатического эффекта тиреоидина, что сказывалось в увеличении уровня йода, связанного с белками сыворотки крови животных, уменьшении высоты тиреоидного эпителия и процентного содержания его в паренхиме железы, увеличении количества фолликулов, содержащих коллоид с активными гормональными началами.

7. Увеличение дозы пангамата кальция в диете до 50 мг в условиях действия тиреоидина и оптимальной обеспеченности животных йодом, приводит к резкому снижению йодконцентрационной активности щитовидных желез, уменьшению количества фолликулов, содержащих коллоид с активными гормональными началами.

8. Применение пангамата кальция в количестве 2 мг на фоне действия 6-метилтиоурацила и йодного голодания приводит к смягчению явлений гиперфункции щитовидной железы, о чем свидетельствуют уменьшение высоты тиреоидного эпителия и процентного содержания его в паренхиме железы, увеличение количества фолликулов, содержащих коллоид с активными гормональными началами.

9. Добавление к малоiodистой диете животных пангамата кальция в дозах 5, 15 и 50 мг на фоне действия 6-метилтиоурацила, приводит к гипертрофии щитовидной железы, снижению йодконцентрационной активности данного органа, уменьшению количества фолликулов, содержащих коллоид с активными гормональными началами. Характер вышеуказанных изменений свидетельствует об усилении зобогенного эффекта 6-метилтиоурацила и йодного голодания, наиболее отчетливо проявляющееся при увеличении дозы пангамата кальция в пище животных.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Получены данные, доказывающие, что в условиях применения тиреоидина и оптимального содержания йода в пищевом рационе животных, пангамат кальция смягчает тиреостатический эффект тиреоглобулина.

Применение пангамата кальция может быть рекомендовано в комплексной терапии больных тиреотоксическими формами зоба.

\* \* \*

Диссертация (русский язык) изложена на 214 страницах машинописи, в том числе 146 страниц текста, содержит 36 таблиц, 2 рисунка и 22 микрофотографии. Библиография — 343 источника.

Впервые в экспериментальных условиях установлена зависимость между обеспеченностью организма пангамовой кислотой (витамином В<sub>6</sub>), йодом и функциональным состоянием щитовидной железы. Пангамат кальция в количествах 5 и 15 мг на фоне недостаточного содержания йода в диете животных способствует смягчению неблагоприятного воздействия йодного голодания на функциональное состояние щитовидной железы. Большие количества пангамата кальция (50 мг) оказывают зобогенный эффект, что наиболее четко проявляется на фоне йодного голодания и действии 6-метилтиоурацила. На основании полученных данных установлено, что при применении тиреоидина и оптимальном содержании йода в диете животных, пангамат кальция смягчает тиреостатический эффект тиреоглобулина, что дает основание рекомендовать применение пангамата кальция в комплексной терапии больных тиреотоксическими формами зоба.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ:

1. «Влияние диет с добавлением различных количеств витамина В<sub>12</sub> на содержание йода в щитовидных железах белых крыс». В сб.: Материалы XVII Всесоюзной научной конференции Института питания АМН СССР. М., 1971, 82—83.
2. «Влияние пангамовой кислоты (витамина В<sub>15</sub>) на функциональное состояние щитовидной железы крыс при дефиците йода в диете». Вопросы питания, 1972, 3, 93—94.
3. «Влияние различных количеств витамина В<sub>15</sub> в питании на функциональное состояние щитовидной железы». В сб.: Рациональное питание здорового и больного человека. К., 1972, 111—113.
4. «Влияние различных количеств витамина В<sub>15</sub> (пангамовой кислоты) на поглощение радиоактивного йода (J<sup>131</sup>) щитовидными железами белых крыс при недостатке йода в диете». В сб.: II научная конференция молодых ученых Львовского государственного медицинского института. Львов, 1972, 18.
5. «Роль микроэлементов и витаминов в этиологии эндемического зоба». В сб.: Эндемические болезни и микроэлементы. Казань, 1972, 40—42 (в соавторстве).
6. «Гигиеническое значение витаминов в возникновении эндемического зоба». В сб.: Научные основы питания здорового и больного человека. Алма-Ата, 1974, т. 1, 288—290 (в соавторстве).

## МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА:

1. XVII Всесоюзной научной конференции Института питания АМН СССР (Москва, 1971).
2. Всесоюзном семинаре «Биогенная миграция химических элементов и методы ее изучения» (Москва, 1972).
3. II научной конференции молодых ученых Львовского государственного медицинского института (Львов, 1972).
4. Всесоюзной конференции «Микроэлементы — металлы и металлоферменты в диагностике и лечении болезней». (Ивано-Франковск, 1974).
5. Заседании Львовского областного отделения научного общества гигиенистов (Львов, 1974).
6. Заседании Ученого совета Львовского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (Львов, 1974).
7. Заседании кафедры гигиены питания Львовского государственного медицинского института (Львов, 1974).