

УДК 591.147.1+591.471.36]:613.29

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-28-35

Морозов В.Н.,
Морозова Е.Н.

**ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС
В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ
60-ТИ ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИ-
НА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕКСИДОЛА**

Морозов Виталий Николаевич,

кандидат медицинских наук

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
vitaliyy-morozov@rambler.ru

Морозова Елена Николаевна,

кандидат медицинских наук

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
tiger2910@rambler.ru

Аннотация

В эксперименте на 245 белых беспородных половозрелых крысах-самцах с использованием органомерического метода установлено, что использование в качестве корректора 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела сопровождается сглаживанием изменений органомерических параметров щитовидной железы у половозрелых крыс в период реадaptации, вызванных 60-ти дневным ежедневным внутривентральным введением тартразина. Выраженность и продолжительность корректирующего эффекта использования мексидола в условиях эксперимента были больше в группе с использованием тартразина в дозировке 750 мг/кг и уменьшались при увеличении его вводимой дозы до 1500 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: крыса; щитовидная железа; органомерические параметры; тартразин; мексидол.

UDC 591.147.1+591.471.36]:613.29

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-28-35

*Morozov V.N.,
Morozova E.N.*

**ORGANOMETRIC PARAMETERS
OF RATS' THYROID GLAND IN THE
READAPTATION PERIOD AFTER
60-DAY ADMINISTRATION OF
TARTRAZINE AND MEXIDOL**

Morozov Vitaliy Nikolaevich,

PhD in Medicine, Senior Teacher

Department of Human Anatomy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: vitaliyy-morozov@rambler.ru

Morozova Elena Nikolaevna,

PhD in Medicine, Senior Teacher

Department of Histology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: tiger2910@rambler.ru

АБСТРАКТ

In the course of an organometric experiment with 245 white outbred mature male rats it was found that the use of 5% mexidol solution as a corrector (50 mg/kg body weight) results in smoothing changes in organometric parameters of the thyroid gland in mature rats in the period of readaptation caused by 60-day daily intragastric administration of tartrazine.

The intensity and duration of the correcting effect of mexidol under experimental conditions were greater in the group using tartrazine with a dosage of 750 mg/kg and decreased at increasing its administered dose up to 1500 mg/kg body weight.

Keywords: rat; thyroid gland; organometric parameters; tartrazine; mexidol.

Введение. Для придания продуктам питания цвета и улучшения их внешнего вида в пищевой промышленности используются натуральные и синтетические красители.

Тартразин (пищевая добавка Е102) является синтетическим азокрасителем. Данный пищевой краситель в природе не встречается, а добывается из промышленных отходов - каменноугольного дегтя. Представляет собой широко распространенный азокраситель, что обусловлено выраженными красящими свойствами и относительно низкой рыночной стоимостью [1].

Используется тартразин во многих продуктах: мороженом, йогуртах, растворимых супах, леденцах, чипсах. Часто его можно встретить в кондитерских изделиях, газированных напитках, желе, консервированных продуктах. Также тартразин используют и в фармацевтической промышленности [5].

В настоящее время остается спорным вопрос о влиянии на здоровье человека пищевой добавки Е102. Она была запрещена в ряде стран Европы, но впоследствии была допущена к применению Директивой Евросоюза в строго ограниченном количестве с обязательным указанием его присутствия на упаковке [5].

В исследованиях установлено, что тартразин может вызывать сильные аллергические реакции, мигрень, нарушения зрения, обострения бронхиальной астмы у пациентов [4]. У детей приводит к снижению концентрации, внимания, раздражительности, гиперактивности, нарушению сна и головным болям [8].

В предыдущей научной работе выявлено, что длительное введение при помощи желудочного зонда тартразина в дозировках 750 и 1500 мг/кг массы тела приводило к уменьшению линейных размеров щитовидной железы в период реадaptации у половозрелых крыс. Наиболее выраженные изменения регистрировались в начальные сроки периода реадaptации, а далее – постепенно сглаживались к поздним срокам [2].

Цель работы. экспериментально обосновать целесообразность применения препарата «Мексидол» в качестве корректора изменений линейных размеров щитовидной железы у половозрелых крыс после 60-ти дневного ежедневного введения тартразина.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 245 белых беспород-

ных половозрелых крысах-самцах репродуктивного периода онтогенеза, которые вводились в эксперимент с исходной массой тела 200-210 г и были разделены на 7 групп по 35 животных в каждой: 1-ю группу составили контрольные животные, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (группа К); 2-ю и 3-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл раствора тартразина в дозировке 750 мг/кг и 1500 мг/кг массы тела соответственно (тартразин (производитель ROHA DYECHEM PVT LTD (A/44 & A45, Road № 2, MIDC Andheri (East), Mumbai – 400 093, India)); 4-ю и 5-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл раствора тартразина в дозировке 750 мг/кг и 1500 мг/кг массы тела соответственно и внутримышечно 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (контрольная группа к 6-й и 7-й группам), (группы Т1+Ф и Т2+Ф); 6-ю и 7-ю группы – животные, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл раствора тартразина в дозировке 750 мг/кг и 1500 мг/кг массы тела соответственно и внутримышечно 1 мл 5% ампулярного раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела ежедневно во второй половине дня (с 14 до 15 часов) (производитель ООО Медицинский центр «Эллара», Российская Федерация по лицензионному соглашению и на заказ ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт», г. Москва, регистрационное свидетельство № UA/1348/02/01, утверждено приказом МЗУ Украины № 107 от 15.02.2010 г.), (группы Т1+М и Т2+М). Сроки периода реадaptации составили 3, 10, 15, 24 и 45 сутки.

Содержание и манипуляции над лабораторными крысами проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [7].

Животные выводились из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом, выделяли щитовидную железу и штан-

генциркулем ШЦ-1 с точностью до 0,1 мм измеряли ее органомерические параметры (длина, ширина и толщина правой и левой долей), а также их абсолютную массу при помощи торсионных весов WT-1000 с точностью до 1 мг. Также вычисляли объем правой и левой долей щитовидной железы по формуле $V=3,14 \cdot \text{длина доли} \cdot \text{ширина доли} \cdot \text{толщина доли} / 6$ и их плотность по формуле $P=\text{масса доли железа} / \text{объем доли железа}$.

Полученные цифровые данные обрабатывались в лицензионной компьютерной программе «STATISTIKA 5.5» [3]. Достоверными считали отличия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У половозрелых крыс 6-й группы корректирующее влияние мексидола регистрировалось с 10-х суток периода реадaptации и к 24 суткам изучаемые органомерические показатели щитовидной железы приближались к таковым в 1-й группе.

В 6-й группе абсолютная масса правой и левой долей щитовидной железы была меньше показателей 1-й группы с 3 по 10 сутки периода реадaptации на 19,16%, 11,11% и на 20,25%, 13,85%, длина правой доли – на 3 сутки на 17,08%, левой доли – с 3 по 10 сутки на 18,12%, 7,89%, ширина правой и левой долей – с 3 по 10 сутки на 16,56%, 8,60% и на 19,77%, 12,93%, а толщина правой и левой долей – в эти же сроки на 16,88%, 11,40% и на 17,78%, 13,70% соответственно (здесь и далее все приведенные данные являются достоверными с уровнем значимости $p < 0,05$).

Объем правой и левой долей щитовидной железы был меньше показателей группы животных, которым вместо мексидола вводился 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида на 3 сутки периода реадaptации на 42,63% и 46,07%, а плотность – напротив, была больше на 41,20%, 48,58% соответственно (табл. 1).

При сравнении полученных результатов в 6-й группе с данным 4-й группы животных установлено, что абсолютная масса правой доли щитовидной железы, ее длина и ширина были больше с 10 по 24 сутки периода реадaptации на 7,27%, 9,37% и 7,67% и на 14,24%, 11,29% и 10,77% и на 9,52%, 10,74% и 7,62% соответственно, абсолютная масса левой доли и ее толщина – с 15 по 24 сутки на 9,54%, 9,69% и на 7,58%, 8,14%, длина левой доли – с 10 по

15 сутки на 10,82%, 9,22%, а толщина правой доли – на 10 сутки на 7,94%.

Объем правой доли щитовидной железы был больше параметров 4-й группы крыс с 3 по 45 сутки периода реадaptации на 15,57%, 34,48%, 31,67%, 25,82% и 12,95%, а левой доли – с 10 по 45 сутки на 22,25%, 26,41%, 20,16% и 14,58%. Плотность правой доли щитовидной железы была меньше значений 4-й группы животных с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 11,13%, 21,18%, 16,70% и 14,55%, а левой доли – с 10 по 15 сутки на 13,10%, 12,34%.

У половозрелых животных 7-й группы достоверные отличия значений линейных размеров щитовидной железы от данных 1-й группы животных сохранялись до 15 суток периода реадaptации, а интегративных показателей – до 24 суток.

Абсолютная масса правой и левой долей щитовидной железы была меньше данных 1-й группы с 3 по 15 сутки периода реадaptации на 19,24%, 16,19% и 8,32% и на 22,99%, 10,93% и 6,99%, длина правой и левой долей – в эти же сроки на 16,00%, 11,85% и 7,58% и на 17,62%, 15,47% и 7,31%, ширина правой доли – на 3 и 15 сутки на 21,00% и 7,01%, левой доли – с 3 по 10 сутки на 15,01%, 10,83%, а толщина правой и левой долей – в эти же сроки на 14,81%, 11,93% и на 17,70% и 11,54% соответственно. Объем правой доли щитовидной железы был меньше аналогичных показателей 1-й группы крыс с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 43,52%, 28,27%, 19,98% и 15,39%, левой доли – с 3 по 45 сутки на 42,36%, 33,29%, 14,36%, 14,14% и 10,11%; плотность правой доли щитовидной железы, напротив, была больше с 3 по 15 сутки на 43,87%, 17,50% и 15,85%, а левой доли – с 3 по 10 сутки на 34,29% и 34,27% соответственно.

При сравнении полученных результатов в 7-й группе с данными 5-й группы крыс установлено, что абсолютная масса правой доли щитовидной железы была больше на 15 сутки периода реадaptации на 6,75%, толщина левой доли – на 12,11%, объем правой доли – на 10 и 45 сутки на 9,90% и 15,11%, а левой доли – с 10 по 24 сутки на 9,96%, 23,18% и 14,78% соответственно. Плотность левой доли щитовидной железы была достоверно меньше показателей 5-й группы на 15 сутки периода реадaptации на 16,68%.

Таблица 1

Некоторые линейные размеры щитовидной железы половозрелых крыс в период реадaptации после 60-ти дневного введения тартразина в дозировках 750 и 1500 мг/кг массы тела

Table 1

Some linear dimensions of the thyroid gland of mature rats in the readaptation period after 60-day administration of tartrazine with dosages of 750 and 1500 mg/kg body weight

Группа	Срок (сутки)	Линейные размеры щитовидной железы, мм					
		Длина правой доли	Длина левой доли	Ширина правой доли	Ширина левой доли	Толщина правой доли	Толщина левой доли
К	3	4,08±0,10	4,20±0,05	2,02±0,03	1,77±0,08	1,10±0,03	1,17±0,04
	10	4,10±0,09	4,35±0,08	2,05±0,07	1,78±0,05	1,15±0,02	1,30±0,04
	15	5,03±0,06	4,32±0,08	2,10±0,06	1,80±0,04	1,27±0,04	1,32±0,03
	24	5,13±0,15	4,57±0,16	2,38±0,09	2,22±0,07	1,28±0,03	1,33±0,02
	45	5,20±0,12	4,68±0,06	2,93±0,10	2,42±0,03	1,30±0,03	1,35±0,02
T1+Φ	3	3,49±0,07*	3,48±0,07*	1,65±0,03*	1,52±0,03*	0,94±0,02*	1,02±0,02*
	10	3,60±0,07*	3,94±0,08*	1,88±0,05	1,58±0,03*	1,00±0,02*	1,10±0,02*
	15	4,62±0,09*	3,91±0,08*	1,92±0,03*	1,64±0,03*	1,12±0,02*	1,15±0,02*
	24	4,74±0,11	4,14±0,12	2,16±0,05	2,04±0,04	1,18±0,02*	1,25±0,02*
	45	4,90±0,10	4,46±0,09	2,73±0,06	2,29±0,04*	1,25±0,02	1,32±0,03
T2+Φ	3	3,43±0,06*	3,43±0,07*	1,61±0,03*	1,50±0,03*	0,93±0,02*	0,95±0,02*
	10	3,49±0,06*	3,64±0,07*	1,88±0,04*	1,52±0,03	0,96±0,02*	1,10±0,02*
	15	4,48±0,08*	3,83±0,07*	1,87±0,04*	1,63±0,03*	1,17±0,03	1,14±0,03*
	24	4,74±0,10	4,13±0,08*	2,13±0,04*	2,03±0,06	1,18±0,02*	1,20±0,02*
	45	4,80±0,11*	4,48±0,08	2,66±0,08	2,27±0,04*	1,22±0,03	1,30±0,02
T1+M	3	3,57±0,06*	3,61±0,06*	1,70±0,03*	1,58±0,03*	1,00±0,03*	1,06±0,02*
	10	3,95±0,07^	4,17±0,08	1,95±0,04	1,67±0,04	1,10±0,02^	1,21±0,03^
	15	4,85±0,09	4,15±0,08	2,03±0,04	1,73±0,04	1,21±0,02^	1,31±0,03^
	24	4,98±0,09	4,46±0,09^	2,33±0,04^	2,17±0,05	1,24±0,02	1,30±0,02
	45	5,10±0,09	4,59±0,08	2,86±0,05	2,42±0,04	1,29±0,02	1,34±0,02
T2+M	3	3,43±0,07*	3,46±0,06*	1,60±0,03*	1,50±0,03*	0,94±0,02*	0,96±0,02*
	10	3,61±0,06*	3,68±0,08*	1,90±0,03	1,59±0,03*	1,01±0,02*	1,15±0,02*
	15	4,65±0,08*	4,00±0,09*	1,95±0,04*	1,71±0,04	1,18±0,02	1,28±0,02^
	24	4,85±0,09	4,30±0,08	2,23±0,04	2,12±0,04	1,22±0,02	1,27±0,02
	25	5,01±0,11	4,52±0,08	2,85±0,06	2,33±0,04	1,26±0,03	1,30±0,03

Примечание: * - означает достоверное отличие значений линейных размеров щитовидной железы групп T1+Φ, T2+Φ и T1+M, T2+M от показателей контрольной группы животных (К) при $p < 0,05$.

^ - означает достоверное отличие значений линейных размеров щитовидной железы групп T1+M и T2+M от показателей групп животных T1+Φ и T2+Φ при $p < 0,05$.

Уменьшение линейных размеров щитовидной железы у половозрелых крыс после 60-ти дневного введения тартразина может объясняться следующими факторами:

1. Тартразин в тонкой кишке подвергается метаболизму до ароматических аминов, которые способны образовывать активные формы кислорода (радикал анион супероксид, перекись водорода, гидроксил радикал), которые могут вызывать повреждение молекулы ядерной и митохондриальной ДНК клеток и оксидативный стресс организма [10]. По-видимому по данному механизму развиваются изменения и в фолликулярных и парафолликулярных клетках щитовидной железы.

2. При длительном пероральном введении тартразина последний в тонкой кишке выступает как хелатообразующий агент для эссенциальных микроэлементов, таких как медь и цинк. Общеизвестно, что данные элементы являются кофакторами таких ферментов системы антиоксидантной защиты как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатиопероксидаза и глутатионпероксидаза [9].

Уменьшение выраженности угнетающего дозозависимого влияния 60-ти дневного введения тартразина на линейные разме-

ры щитовидной железы при использовании мексидола может объясняться способностью последнего повышать резистентность организма к действию различных повреждающих факторов, в том числе и химических, ингибировать свободно-радикальные процессы окисления липидов биологических мембран клеток. Также мексидол стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, повышает уровень пулла восстановленных нуклеотидов (НАДФН), тем самым, усиливая антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов [6].

Закключение. Использование в качестве корректора 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела сопровождается сглаживанием изменений органомерических параметров щитовидной железы у половозрелых крыс в период реадaptации, вызванных 60-ти дневным ежедневным внутрижелудочным введением тартразина. Корректирующий эффект в группе с использованием тартразина в дозировке 750 мг/кг регистрировался с 10 по 24 сутки периода реадaptации, а при увеличении его вводимой дозы до 1500 мг/кг массы тела – только на 15 сутки, что указывает на дозозависимый характер процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Головачева В.А. Влияние пищевых красителей на развитие болезней почек у детей (клинико-экспериментальное исследование) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. Том 2, №1. С. 7-14.
2. Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения тартразина на органомерические параметры щитовидной железы крыс в период реадaptации // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2013. Том 8. №2. С. 80-85.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
4. Титова Н.Д. Выявление аллергических реакций *in vitro* к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Педиатрия. 2011. Том 90, №3. С. 38-43.
5. Юшкова Н. Красители в кондитерском производстве // Индустрия ингредиентов. 2011. Том 4, №9. С. 26-27.
6. Яковлев В.А. Мексидол в комплексной терапии алкогольной зависимости. Пособие для врачей психиатров-наркологов. М: 2004. 21 с.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
8. Raposa B., Szijártó G., Bereniy K. A brief review of health effects of tartrazine (E 102) // Journal of Proactive Medicine. 2012. Vol 1, № 2. P. 53-56.
9. The Influence of the Chemical Additive Tartrazine on the Zinc Status of Hyperactive Children-a Double-blind Placebo-controlled Study / Ward N.I., Soulsbury K.A., Zettel V.H., Colquhoun I.D., Bunday S., Barnes B. // Journal of Nutritional and Environmental Medicine. 1990. Vol. 1 (1). P. 51-57.
10. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats // Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2012. Vol. 2, Issue 3. P. 44-49.

REFERENCES:

1. Golovacheva V.A. Effect of Food Dyes on the development of Kidney Disease in Children (a clinical and experimental study) // Bulletin of Medical Internet conferences. 2012. Volume 2, №1. P. 7-14.
2. Luzin V.I., Morozov V.N. The Effect of 60-day Administration of Tartrazine on Organometric Parameters of the Thyroid Gland of rats in the Readaptation Period // General Pathology and Pathological Physiology. 2013. Volume 8. №2. P. 80-85.
3. Rebrova O.Ju. Statistical Analysis of Medical Data. The Use of the Application Package STATISTICA. Moscow: Media Sfera, 2002. 312 p.
4. Titova N.D. Detection of Allergy to Food Dyes in Vitro in Children with Bronchial Asthma and Atopic Dermatitis // Pediatrics. 2011. Volume 90, №3. Pp. 38-43.
5. Jushkova N. Dyes in the Confectionery Industry // Industry of Ingredients. 2011. Volume 4, №9. P. 26-27.
6. Jakovlev V.A. Mexidol in the Treatment of Alcohol Dependence. The Manual for Psychiatrists and Narcologists. Moscow: 2004. 21 p.
7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
8. Raposa B., Szijártó G., Bereniy K. A brief review of health effects of tartrazine (E 102) // Journal of Proactive Medicine. 2012. Vol 1, №2. P. 53-56.
9. The Influence of the Chemical Additive Tartrazine on the Zinc Status of Hyperactive Children-a Double-blind Placebo-controlled Study / Ward N.I., Soulsbury K.A., Zettel V.H., Colquhoun I.D., Bunday S., Barnes B. // Journal of Nutritional and Environmental Medicine. 1990. Vol. 1 (1). P. 51-57.
10. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats // Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2012. Vol. 2, Issue 3. P. 44-49.