

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

(Ректор—профессор В. Н. КЛИМОВ)

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

(Заведующий—профессор А. М. ГЕНКИН)

М. С. ВОЛКОВ

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ  
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ  
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
доктор биологических наук, профессор А. М. ГЕНКИН

# О Г Л А В Л Е Н И Е

	стр.
В В Е Д Е Н И Е . . . . .	3
ГЛАВА 1. Влияние введения глутаминовой кислоты на обмен веществ и функциональное состояние нейроэндокринной системы (обзор литературы). . . . .	7
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования . . . . .	50
ГЛАВА 3. Изменение функционального состояния щитовидной железы и некоторых показателей обмена веществ у крыс при длительном введении глутаминовой кислоты в рацион с недостаточным содержанием белка и различным количеством йода . . . . .	86
ГЛАВА 4. Изменение функционального состояния щитовидной железы и некоторых показателей обмена веществ у крыс при длительном введении глутаминовой кислоты в рацион с различным количеством белка . . . . .	120
ГЛАВА 5. Изменение функционального состояния щитовидной железы и некоторых показателей обмена веществ при длительном введении глутаминовой кислоты в рацион подопытных животных с экспериментальным гипертиреозом, вызванным тиреоидином . . . . .	156
ГЛАВА 6. Изменение функционального состояния щитовидной железы и некоторых показателей обмена веществ после длительного введения глутаминовой кислоты в рацион подопытных животных с экспериментальным гипотиреозом, вызванным метилтиоурацилом . . . . .	195
ГЛАВА 7. Влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы крыс и некоторые ферментные системы в норме и при гипоксии . . . . .	235
ГЛАВА 8. Влияние введения глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях печени, а также на потребление кислорода и стандартный обмен у крыс в норме, при гипоксии и после тиреоидэктомии . . . . .	267

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . . 292**  
**ВЫВОДЫ . . . . . 300**  
**ЛИТЕРАТУРА . . . . . 305**

Выводы, сделанные в процессе работы, являются результатом анализа данных, полученных в ходе исследования. Они свидетельствуют о том, что в процессе работы наблюдается определенная тенденция к изменению параметров системы. Это связано с тем, что в процессе работы происходит изменение состояния системы, что приводит к изменению ее параметров. Выводы, сделанные в процессе работы, являются результатом анализа данных, полученных в ходе исследования. Они свидетельствуют о том, что в процессе работы наблюдается определенная тенденция к изменению параметров системы. Это связано с тем, что в процессе работы происходит изменение состояния системы, что приводит к изменению ее параметров.

Выводы, сделанные в процессе работы, являются результатом анализа данных, полученных в ходе исследования. Они свидетельствуют о том, что в процессе работы наблюдается определенная тенденция к изменению параметров системы. Это связано с тем, что в процессе работы происходит изменение состояния системы, что приводит к изменению ее параметров. Выводы, сделанные в процессе работы, являются результатом анализа данных, полученных в ходе исследования. Они свидетельствуют о том, что в процессе работы наблюдается определенная тенденция к изменению параметров системы. Это связано с тем, что в процессе работы происходит изменение состояния системы, что приводит к изменению ее параметров.

Выводы, сделанные в процессе работы, являются результатом анализа данных, полученных в ходе исследования. Они свидетельствуют о том, что в процессе работы наблюдается определенная тенденция к изменению параметров системы. Это связано с тем, что в процессе работы происходит изменение состояния системы, что приводит к изменению ее параметров. Выводы, сделанные в процессе работы, являются результатом анализа данных, полученных в ходе исследования. Они свидетельствуют о том, что в процессе работы наблюдается определенная тенденция к изменению параметров системы. Это связано с тем, что в процессе работы происходит изменение состояния системы, что приводит к изменению ее параметров.

## В В Е Д Е Н И Е

За последние годы в медицинской практике в качестве лечебных препаратов все более широко применяются аминокислоты. Чаще других используется глутаминовая кислота. Эта аминокислота, благодаря активному участию в переаминировании, дезаминировании, обезвреживании аммиака и других процессах, занимает важное место в обмене веществ. С лечебной целью препараты глутаминовой кислоты назначаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при легочной недостаточности, при лечении нервно-психических заболеваний, в акушерской и педиатрической практике.

Экспериментальное и клиническое изучение показало высокую эффективность глутаминовой кислоты особенно при патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией (А.М.Генкин и Н.А.Удильцев, 1959; З.В.Горбунова и авт., 1960; Ю.М.Гейтер и авт., 1962; А.М.Генкин и авт., 1965, 1967; И.П.Замотаев, 1969). Стимулируя тканевые дыхательные ферменты, улучшая энергетический баланс, глутаминовая кислота увеличивает адаптацию организма к гипоксическим состояниям.

Однако механизм действия глутаминовой кислоты нельзя свести только к участию ее в метаболизме определенного органа или ткани в качестве более или менее активного субстрата. При объяснении биологического действия глутаминовой кислоты следует учитывать нейроэндокринные регуляторные корреляции, которые в сущности определяют способность адаптации организма к изменившимся условиям среды. С этих позиций можно допустить, что обмен введенной глутаминовой кислоты находится под регулирующим влиянием нейроэндокринных механизмов. С другой стороны, глутаминовая кислота может влиять на обмен веществ, функции органов и систем не только непосредственно участвуя в тканевых обменных процессах, но и опосредованно через изменение функционального состояния нервной и эндокринной систем.

Эта точка зрения об опосредованном действии глутаминовой кислоты, как и ряда других метаболитов, находит в настоящее время все большее экспериментальное подтверждение. В работах Н.А.Удинцева (1965,1968) установлено стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на гипофизарно-надпочечниковую систему.

Можно предположить, что воздействие глутаминовой кислоты на обменные процессы может реализоваться и через изменение функционального состояния цитовидной железы, которая играет важную роль в реакции адаптации организма к гипоксии. Кроме того, гормоны цитовидной железы оказывают выраженное влияние на окислительные процессы, энергетический, углеводный обмен, то есть на те виды обмена, которые в большей степени поддаются стимулирующему воздействию глутаминовой кислоты. Наконец, изучение влияния этой аминокислоты на функциональное состояние цитовидной железы может иметь значение для уточнения противопоказаний к назначению глутаминовой кислоты при заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией цитовидной железы, что особенно важно в эндемических по зобу местностях, каковы является и Урал.

Изучение воздействия глутаминовой кислоты на обмен веществ и функциональное состояние цитовидной железы важно еще и потому, что эта аминокислота или ее соли широко используются в качестве добавки к пищевым концентратам и готовым блюдам с целью улучшения их вкуса и в виде источника легко усвояемого азота (Б.Н.Волков и авт.,1957; В.Л.Кретович и В.И.Яковлева,1960; А.Д.Гололобов,1966).

О все большем использовании глутаминовой кислоты в питании свидетельствует рост ее производства. В СССР завезено для пищевых целей в 1959 г. 200 т, а в 1960 г. уже 1000 т глутаминовой кислоты, не считая все возрастающего производства ее на отечественных заводах (Н.А.Красильников,1961; Г.Б.Аймухамедова и К.П.Захаров,1962). 1970 г. планируется выработать 30-35 тыс.т этой аминокислоты (А.И.Скиртманский,1962).

Длительное введение глутаминовой кислоты в организм имеет место не только при использовании ее как пищевой добавки, но и как лечебного средства. При лечебном назначении глутаминовой кислоты количество препарата, вводимого больному, может достигать значительных величин: от 2-3 до 20 и более граммов в сутки в течение длительного времени. Для терапевтического использования глутаминовой кислоты характерным является курсовое лечение продолжительностью 3-6 месяцев (Л.Г.Членов и М.В.Руминцева-Русских, 1960; К.А.Вангенгейм и авт., 1962; Т.Э.Вогулкина и Т.В.Малюкова, 1966 и другие).

Значительный рост производства глутаминовой кислоты и все более широкое применение ее как пищевой добавки и лечебного средства не во всех случаях достаточно обоснованы. В последние годы появились сообщения об отрицательном эффекте длительного назначения глутаминовой кислоты (R.P.Abernathy a. J.Miller, 1965; J.T.Callo, 1968). Это вызвало широкую дискуссию на страницах журналов и газет о целесообразности использования глутаминовой кислоты вообще.

Можно считать, что наступила пора переоценки некоторых сторон действия глутаминовой кислоты, особенно при длительном ее применении. Возникает необходимость в широко поставленных экспериментах по изучению влияния глутаминовой кислоты как пищевой добавки на различные показатели обмена веществ и состояние нейроэндокринной системы с использованием современных методов исследования.

Настоящая работа посвящена изучению влияния глутаминовой кислоты на функциональное состояние цитовидной железы и связанные с ней показатели обмена веществ. Это изучение проводилось в острых опытах в условиях нормального атмосферного давления и при гипоксии, а также в хроническом эксперименте с выщелачиванием глутаминовой кислоты в корм подопытных животных. В последнем случае целенаправленное изменение функции цитовидной железы достигалось с помощью рационов, содержащих различное количество йода и белка, а также добавлением метилтиосура-

цила или тиреоидина.

Измененные условия среды (гипоксия, дефицит белка или йода, экспериментальный гипо- и гипертиреоз) открывают возможности не только более полно выявить реакцию щитовидной железы, но и с большей убедительностью оценить эффективность глутаминовой кислоты, так как в нормальных условиях ее действие проявляется слабее (А.М.Генкин и Н.А.Удинцев, 1959).

Задачей настоящей работы явилось не только установление факта действия глутаминовой кислоты на щитовидную железу и связанные с ней показатели обмена веществ в различных условиях эксперимента, но также, по возможности, вскрытие механизма этого эффекта путем исследования ферментных систем тиреоидной ткани, имеющих отношение к процессам гормонообразования.

Учитывая, что в основу работы положено изучение воздействия введенной глутаминовой кислоты на организм, изложению экспериментального материала предшествует обзор литературы, посвященный влиянию этой аминокислоты на обмен веществ и функциональное состояние нейроэндокринной системы.

## Г Л А В А I

## ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ( Обзор литературы )

Из природных аминокислот наибольшее клиническое применение получила глутаминовая кислота. Ее широкое использование при лечении различных заболеваний обосновано в экспериментальных исследованиях. Высокая эффективность глутаминовой кислоты при ряде патологических состояний связана с ее исключительной ролью в обмене веществ (А.Е. Браунштейн, 1949, 1957, 1967; Д.Л.Фердман, 1950, 1967; А.Майстер, 1961; П.А.Кометиани, 1967 и другие). Находясь в центре азотистого обмена (рис.1), глутаминовая кислота обеспечивает переаминирование и непрямо дезаминирование большинства аминокислот, участвует в синтезе азотистых оснований, гемоглобина, связывает токсичный аммиак, легко превращается в гамма-аминомасляную кислоту, способствует образованию ацетилхолина. Легко превращаясь в  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту, глутаминовая кислота участвует в цикле трикарбоновых кислот и процессах окисления. Глутаминовая кислота тесно связана с обменом углеводов и относится к глюконоэпистатическим аминокислотам. Через цикл трикарбоновых кислот она может участвовать в обмене жиров и липидов.

Глутаминовая кислота попадает в организм в значительном количестве с пищевыми белками. В различных белках животного происхождения глутаминовая кислота составляет 12-30% всех аминокислот (М.П.Черников, 1968). Еще больше ее содержится в растительных белках (В.Ф.Дмитриев, 1959). Углеродистый скелет глутаминовой кислоты легко образуется в тканях из углеводов и жиров через цикл Кребса и  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту. Многие аминокислоты (гистидин, пролин, оксипролин, орнитин, глицин, лизин) могут превращаться в глутаминовую кислоту (А.Е.Браунштейн, 1957; А.Майстер, 1961).

Все это объясняет высокий пул ( pool) глутаминовой кислоты в

тканях и крови, значительно превышающий уровень других аминокислот. Особенно высока концентрация глутаминовой кислоты и ее метаболитов — глутамина и гамма-аминомасляной кислоты — в ткани головного мозга и сердечной мышце, которые отличаются высоким уровнем обмена (Е.Э. Клейн, 1954; В.В. Мамзева, 1955; Н.С. Пилова, 1968; А.М. Силкина, 1967; П.А. Кометиани, 1967 и др.). Глутаминовая кислота обладает большой скоростью обмена и ее концентрация в крови и тканях меняется при различных физиологических и патологических состояниях (М.А. Черткова

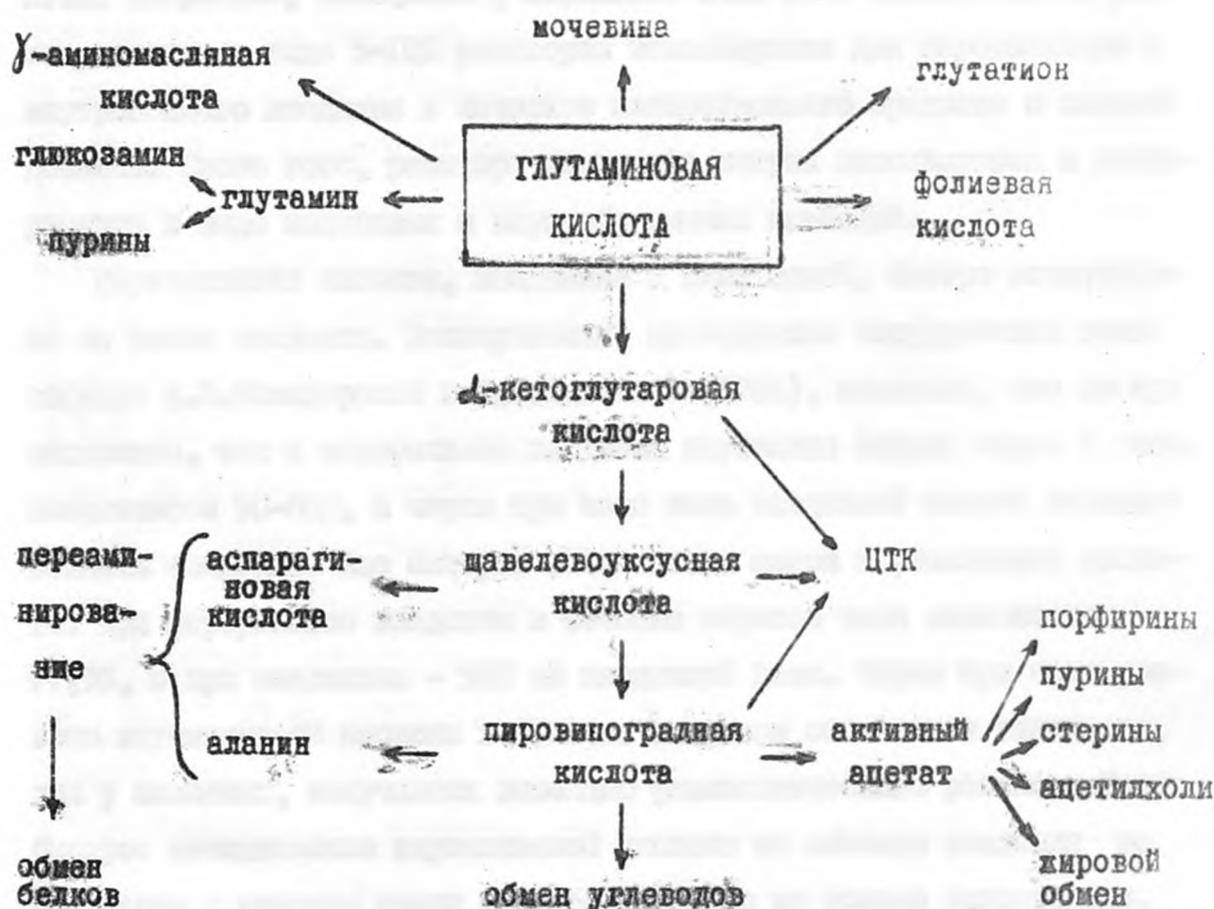


Рис. 1 Положение глутаминовой кислоты в интермедиарном обмене

и К.З.Характер, 1962; М.А.Бальян, 1965; А.Т.Пискулев и П.И.Довгалевиц, 1966; Е.М.Ларионова, 1968; M.Kulonen а. E.Kulonen, 1960 и др.), что еще раз подтверждает активную роль этой кислоты в многообразных процессах обмена веществ.

К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический материал о различных сторонах эффекта введения глутаминовой кислоты. Сама глутаминовая кислота трудно растворяется в воде и может применяться только в виде 1% раствора, обычно для внутривенных вливаний. Значительно чаще используют соли глутаминовой кислоты. Натриевые, кальциевые, магниевые соли этой кислоты легче растворяются и в виде 5-10% растворов используются для перорального и внутривенного введения в качестве лекарственного средства и пищевой добавки. Кроме того, растворы глутамата натрия используются в эксперименте в виде подкожных и внутривенных инъекций.

Глутаминовая кислота, введенная в виде солей, быстро всасывается из места введения. Эксперименты, проведенные сотрудниками нашей кафедры А.П.Никифоровым и К.С.Ждакиной (1966), показали, что как при подкожном, так и пероральном введении глутамата натрия через 1 час всасывается 50-60%, а через три часа весь введенный натрий покидает область введения. Еще быстрее всасывается анион глутаминовой кислоты. При пероральном введении в течение первого часа всасывается 77,9%, а при подкожном - 95% от введенной дозы. Через три часа уровень глутаминовой кислоты в области введения становится таким же, как у животных, получивших инъекцию физиологического раствора. Более быстрое исчезновение глутаминовой кислоты из области введения по сравнению с натрием может быть обусловлено не только всасыванием, но и метаболизмом ее уже в месте введения.

Подкожное введение глутаминовой кислоты крысам приводит, по данным А.М.Генкина и А.П.Никифорова (1967), к существенному воз-

растанию ее содержания в крови (в 2-3 раза) и в почках в течение первого часа после инъекции. В дальнейшем уровень глутаминовой кислоты быстро падает и к 4<sup>му</sup> часу исследования не отличается от исходных величин. Особенно быстро исчезает из крови глутаминовая кислота, введенная внутривенно. По данным A.R. Egan и A.L. Black (1968), уже через 4-6 минут после внутривенного введения C-14-глутаминовой кислоты лактирующим коровам ее концентрация в крови снижается в 2 раза, а через 30 минут в плазме остается около 10% введенного количества глутаминовой кислоты. Авторы отмечают, что снижение содержания глутаминовой кислоты в плазме после инъекции в яремную вену шло более медленно, чем в том случае, когда вливание проводилось в воротную вену. Это указывает на важную роль печени в метаболизме глутаминовой кислоты.

Быстрая нормализация уровня глутаминовой кислоты после введения отчасти связана с выведением ее с мочой. По данным А.П. Никифорова (1966) количество глутаминовой кислоты в моче через 3-4 часа после введения (1 мг на 1 г веса животного) возрастает в 30-100 раз, но это составляет лишь 4,2-7,0% введенной дозы. Следовательно, основное количество введенной глутаминовой кислоты быстро проникает в ткани, участвуя в процессах межклеточного обмена. Установлена способность глутаминовой кислоты легко проникать через гистогематические барьеры, клеточные оболочки и мембраны субклеточных образований (A. Azzi et al., 1967). Особенностью обмена введенной глутаминовой кислоты является исключительно быстрая инкорпорация в клетки, превышающая активность, например, гликозола в 70 раз (E. Heinz et al., 1965).

В настоящее время накоплен большой экспериментальный и клинический материал о влиянии введения глутаминовой кислоты на те или иные стороны обмена веществ. При этом глутаминовая кислота вводилась не только в нормальных условиях, но при различных формах пато-

логии, особенно часто при гипоксии, что позволяло наиболее полно выявить ее фармакодинамические возможности.

Являясь центральным метаболитом азотистого обмена, глутаминовая кислота при введении оказывает выраженное воздействие на эти процессы. Исследования, проведенные на нашей кафедре (А.П.Никифоров, 1966; А.П.Никифоров и К.С.Ждажина, 1966; А.М.Генкин и А.П.Никифоров, 1967), показали, что после введения глутаминовой кислоты не только возрастает содержание ее самой в крови и некоторых тканях, но меняется соотношение других аминокислот. После введения глутамата натрия возрастает содержание аланина, глутамина, аспарагина и аспарагиновой кислоты в почках, мозгу, сердечной и скелетных мышцах. Следовательно, наблюдается изменение концентрации в тканях тех аминокислот, промежуточный обмен которых связан с обменом глутаминовой кислоты и реакциями цикла Кребса. Выявлены сдвиги в содержании гистидина, лизина, аргинина, треонина, лейцина и фенилаланина после введения глутаминовой кислоты не обнаружено.

Хорошо известно о способности глутаминовой кислоты связывать аммиак с образованием глутамина. Обезвреживающее действие глутаминовой кислоты особенно выражено при повышенном содержании аммиака в крови и тканях, например, при действии холода (Т.Сакагути, 1965), перегреве (В.И.Панисяк и Б.Н.Козлов, 1960), гипоксии (А.Е.Жайкин и А.Агрест, 1966), гипероксии (З.С.Гершеневич и А.А.Кричевская, 1952; А.А.Кричевская и авт., 1959; З.Г.Броневицкая и авт., 1966), экспериментальном диабете (Н.Б.Козлов, 1962), аммиачном отравлении (А.И.Солнцев и Т.Ф.Костенко, 1968). Вместе с тем, детальное изучение обмена глутаминовой кислоты показывает (Е.П.Готовцева, 1964), что часть ее при дезаминировании образует аммиак, который может не полностью связываться избытком глутаминовой кислоты. Поэтому вве-

дение глутаминовой кислоты приводит к увеличению содержания в мозгу не только глутамина, но и аммиака.

Вопрос о соотношении образования и связывания аммиака изучался F.J.Hird а. D.J.Morton (1964) на митохондриях печени после введения в инкубационную среду меченой глутаминовой кислоты. Оказалось, что при увеличении концентрации глутаминовой кислоты снижается образование аммиака. Это обусловлено не только образованием глутамина, но также возникновением путем переаминирования аспарагиновой кислоты, которая вместе с аммиаком является предшественником для синтеза мочевины. Такое предположение подтверждают эксперименты J.I Hutchinsoa а. D.H.Labbi (1965), показавших, что длительное введение глутаминовой кислоты крысам стимулирует некоторые ферменты печени из цикла синтеза мочевины, особенно синтезу карбоамилофосфата.

Доказанная в эксперименте способность глутаминовой кислоты связывать аммиак и стимулировать обмен веществ в печени послужила обоснованием для широкого и успешного применения ее у больных с различными формами печеночной патологии. При болезни Боткина комплексное лечение с использованием глутаминовой кислоты улучшало течение заболевания, способствовало нормализации гликогенообразовательной, аммиак-нейтрализующей и мочевиносинтезирующей функций печени (М.Аминов, 1965, 1967). В ряде случаев получены благоприятные результаты при использовании больших доз глутаминовой кислоты для лечения больных с печеночной комой (Б.Г.Гордон и Т.О.Корякина, 1960; А.В.Мысляева, 1965; I.M.Waelsch, 1955; H.W.Chaikin et al. 1956), а также циррозом печени (S.P.Vesman et al., 1957). В целях связывания избыточного количества аммиака глутаминовая кислота применяется для снижения азотемии у больных с различными урологическими заболеваниями (A.Silento а. G.Guizanna, 1958), а также при бруцеллезе (Е.М.Губарев и авт., 1959).

Аммиаксвязывающее свойство глутаминовой кислоты служит основанием для использования ее вместе с некоторыми лекарственными препаратами, продуктом метаболизма которых является аммиак. Такое антитоксическое действие глутаминовой кислоты особенно хорошо выражено по отношению к изониазиду или фтивазиду (В.А.Щербатская и авт., 1966; M.Wenzel, 1957; F.Cedrangolo, 1957).

Антитоксическое влияние глутаминовой кислоты обнаружено также при отравлении метиловым спиртом (В.И.Иванов и П.А.Розенберг, 1954), сероуглеродом (С.Р.Розенберг и М.С.Толгская, 1960), окисью углерода (Л.И.Мищенко и С.Р.Френкель, 1966), семикарбозидом (С.Deltredici, 1965), гидразином (E.Roberts et al., 1965), четыреххлористым углеродом (Б.Г.Гордон, 1963), нейтегазами (Л.Л.Брагинская, 1962; Л.Л.Брагинская и Л.И.Гельер, 1965), хлористым марганцем (В.М.Верецагина, 1966, 1968).

Повышая концентрацию ряда аминокислот в крови и тканях, глутаминовая кислота обладает способностью стимулировать синтез белков и пептидов. Особенно четко такой эффект выявлен в отношении глутатиона. В опытах с меченой С-14-глутаминовой кислотой установлено (A.Laitha et al., 1959), что уже через 2-5 минут после ее введения радиоактивный глутатион появляется в мозгу, печени и почках. Выделение меченой глутаминовой кислоты в глутатион наблюдается и при ее инкубации с цельными эритроцитами или гемолизатами крови человека (A.Nochberg et al., 1964). Недостаток глутамата в опытах *in vitro* тормозит синтез глутатиона в крови (W.Hutchison et al., 1960). Введение глутаминовой кислоты особенно вместе с глицином и цистеином увеличивало концентрацию глутатиона в печени крыс (G.Wollers a. Aschkenazi, 1958).

Имеются данные о роли глутаминовой кислоты и ее амида в синтезе казеина в грудной железе (B.F.Sanson a.I.M.Vazgu, 1958; A.R.Egan a. A.L.Black, 1968). К тому же в молоке кормящих женщин най-

дено высокое содержание свободной глутаминовой кислоты (M.D. Armstrong a. K.N. Yates ,1963). Повидному, с этим связана способность глутаминовой кислоты стимулировать лактацию у кормящих матерей (Т.Э.Вогулина и Т.В.Малыкова,1966).

Обнаружено свойство глутаминовой кислоты увеличивать синтез белка и РНК в печеночной ткани (P. Feigelson a. M. Feigelson ,1963). На культуре печеночных клеток установлено, что отсутствие глутаминна в среде снижает включение предшественников в молекулу белка и РНК клеток, уменьшает активность рибосом (E. Eliasson et al. , 1967). Дикарбоновые аминокислоты и их амиды при введении в белок куриного яйца способствуют развитию эмбрионов и влияют на дифференциацию пола (Л.М.Дмурич,1966). По данным К.Н. Stenzel et al. (1966) в субклеточной системе головного мозга синтез белков сохраняется на уровне 90-95% после замены всего набора аминокислот одной глутаминовой кислотой. Аспарагиновая кислота, пролин, гомоцистеин либо не влияли, либо при высокой концентрации подавляли синтез белка. Близкая к глутаминовой гамма-аминомасляная кислота стимулирует включение радиоактивного лейцина в белки мозга (S. Tewari a. C.F. Baxter ,1969).

Стимуляция биосинтеза белка глутаминовой кислотой проявляется более четко при нарушении этих процессов. S. Baranski (1963) наблюдал увеличение включения меченого метионина и фосфора в белковые фракции и нуклеотиды мышей, подвергнутых кислородному голоданию.

В нормальных условиях это действие глутаминовой кислоты не проявлялось. При отравлении животных нефтегазами глутаминовая кислота стимулирует синтез мочевины и парных соединений фенола в печени (Л.Л.Брагинская,1962), а также оказывает нормализующее действие на белки крови (Л.Л.Брагинская и Л.И.Геллер,1965). В условиях недостатка биотина в среде добавление глутаминовой кислоты значительно увеличивает накопление биомассы пекарских дрожжей (Е.М.Запара

и Л.Г.Поткина,1967). У больных ожоговой болезнью глутаминовая кислота нормализует концентрацию ряда аминокислот в крови и активирует биосинтез белка (Л.А.Блинова-Липаткина,1967). По данным Б.А.Антифьевой (1962) глутаминовая кислота тормозит включение С-14-глицина в белки печени и почек мышей, пораженных раком, тогда как введение глутаминовой кислоты здоровым животными практически не влияет на скорость этого процесса.

Проведенные на нашей кафедре исследования на частично гепатэктомированных животных не выявили стимулирующего влияния глутаминовой кислоты на вес регенерата, синтез белков и нуклеиновых кислот в регенерирующей печени (В.Е.Высокогорский,1966; А.М.Гонкин и авт.,1966; Э.Т.Каминский,1966). Повидимому, после частичной гепатэктомии настолько мобилизуются защитные силы организма и интенсифицируются обменные процессы в регенерирующей печени, что дефицита глутаминовой кислоты, как и других аминокислот, не поступает, несмотря на усиление биосинтетических процессов. Поэтому дополнительное количество глутаминовой кислоты после частичной гепатэктомии не ускоряет регенерацию печени.

Приведенные факты только отчасти противоречивы и позволяют заключить, что глутаминовая кислота и ее амид имеют определенное значение в синтезе белка. Это связано, во-первых, со значительным содержанием глутаминовой кислоты в белке. Во-вторых, способность глутаминовой кислоты стимулировать синтез белка обусловлена так называемым "сберегающим" эффектом - предотвращением использования незаменимого азота для синтеза заменимых аминокислот (Ю.Н.Кремер, 1965). В-третьих, глутаминовая кислота, легко превращаясь в заменимые аминокислоты, обеспечивает достаточный набор всех аминокислот, необходимых для биосинтеза белка.

Следует учитывать, что некоторые заменимые аминокислоты становятся незаменимыми, если они не поступают с пищей, а клетки ор-

организма не справляются с быстрым их синтезом. Заменяемые аминокислоты могут оказаться лимитирующим фактором анаболических процессов в организме, поскольку введение только одних незаменимых аминокислот не поддерживает рост с нормальной скоростью, которая обычно наблюдается при полноценном белковом питании (В.Я.Кацманский, 1962; L.N. Greiner et al., 1964).

Заменяемые аминокислоты, таким образом, не только выполняют специфическую роль в обмене веществ и являются компонентами белковой молекулы, но и служат источником недифференцированного азота. В отношении последнего глутаминовой кислоте принадлежит особое место. В качестве источника легко усвояемого азота глутаминовая кислота превосходит аспарагиновую кислоту, аланин и др. (M. Rescheigl et al., 1957). С этих позиций становится понятна роль глутаминовой кислоты при выращивании животных на рационах со смесью аминокислот (F.N. Herbyrn et al., 1960, 1964; J.N. Williams, 1962). В ряде исследований установлено, что использование глутаминовой кислоты как пищевой добавки позволяло исключить из смеси все другие заменяемые аминокислоты, кроме небольшого количества глицина (W. Salmon, 1964).

"Сберегающий" эффект глутаминовой кислоты связан с ее исключительной метаболической активностью. Поэтому недостаток витамина B<sub>6</sub> прекращает рост животных, если источником заменимого азота была глутаминовая кислота (J.N. Williams, 1962). Высокая скорость обмена позволяет понять также, почему значительные количества глутаминовой кислоты не вызывают дисбаланса аминокислот (K. Lang a. W. Kieckebusch, 1957). По токсичности избытка аминокислот их располагают в таком порядке: метионин, триптофан, аспарагиновая кислота, а завершают ряд серин, пролин, глутаминовая кислота и аланин (H.E. Sauberlich, 1961). Имеются данные (A. Barak et al., 1962), что глутаминовая кислота устраняет ростоугнетающее действие глицина за счет ускорения его окисления в 15 раз, а также благодаря способ-

ности связывать аммиак.

Использование глутаминовой кислоты как пищевой добавки особенно эффективно на фоне малобелковой диеты и у растущих организмов, когда потребность в источниках азота возрастает (J.N.Hutchinson а. D.N.Labby, 1964). Напротив, при высоком содержании условного белка в рационе повышение доли заменного азота оказывается неэффективным (Ю.Н.Кремер, 1965; G.Leville а. H.Sauberlich, 1961). А.Н.Андриасов и Т.А.Бранка (1966) считают, что под действием глутаминовой кислоты компенсируется дефицит азота, происходит нормализация питания, не связанная с особыми специфическими свойствами этой аминокислоты.

По эффекту обогащения пищи азотом близко к глутаминовой кислоте стоит ее амид глутамин. F.N.Nerburn а. W.V.Bradley (1964) отмечают даже несколько большую способность глутамин стимулировать рост крысят-отъемышей, что, однако, противоречит результатам, полученным H.Rechoigl et al. (1957).

Замена глутаминовой кислоты в рационе  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой вызывает угнетение роста животных (F.N.Nerburn а. W.V.Bradley, 1964). Повидимому, мобильный азотистый компонент глутаминовой кислоты играет в этом случае более важную роль, чем ее углеродистый скелет. По этой причине роль источника азота могут выполнять соли аммония, обмен которых в значительной мере связан с глутаминовой кислотой.

Известно, что L-аминокислоты эффективнее D-аминокислот или рацематов. Это в полной мере относится и к глутаминовой кислоте. У крыс D-глутаминовая кислота превращается в D-пирролидон - карбоновую кислоту и в этой форме выделяется с мочой. В тканях человека такое превращение не происходит. Не атакуется D-глутаминовая кислота и оксидазой D-аминокислот. Поэтому из организма

человека D-глутаминовая кислота выделяется с мочой в неизмененном виде (Ю.Н.Кремер, 1965).

Способность глутаминовой кислоты поддерживать рост животных в значительной мере зависит от вида последних. Видовая принадлежность организма определяет нередко и сам факт незаменимости того или иного компонента пищи (Р.В.Чаговец, 1967). Применительно к глутаминовой кислоте известно (Х.Д.Алмивист, 1952; М. Sugahara a. S. Akiyoshi, 1968), что для цыплят она является незаменимой. При исключении глутаминовой кислоты из корма цыплята они падают в весе. Поэтому часто практически применяется и изучается глутаминовая кислота как пищевая добавка на цыплятах, а также на поросятах и крысках-отъемышах. Вообще исследования на молодых животных позволяют выявить большую эффективность глутаминовой кислоты. Так, в исследованиях Л.Н. Breuer et al. (1966) установлено, что добавление глутаминна к основному рациону крыс увеличивало их рост в первые 4 дня жизни. В период между 5 и 16<sup>м</sup> днем различие с контролем не обнаруживалось, а после 17 дня опыта добавка глутаминна вызвала уже торможение привеса у крыс. R.P. Albertathy a. J. Miller (1965), проведя исследования на 10-20 дневных крысках выявили снижение привеса животных после добавления к полноценному рациону глутаминовой кислоты, равно как и ряда других аминокислот.

Эффективность глутаминовой кислоты зависит от ее дозировки. Согласно исследованиям F.M. Herbut et al. (1960), на крысках-отъемышах для достижения максимального прироста веса содержание глутаминовой кислоты в рационе должно быть 5,66% и во всяком случае не менее 4%. К такому же выводу приходят С.Е. Askelson a. S.L. Balloun (1964), считая, что диета с 22% белка равноценна 18% белка с глутаматом натрия. Эти результаты примерно соответствуют расчетам А.Альбанезе (1952) о потребности в аминокислотах для человека. Из всей суммы необходимых аминокислот (579,6 мг/кг) на

долю глутаминовой кислоты приходится 136,3 мг/кг или 23,5%. Для человека весом в 70 кг потребность в глутаминовой кислоте составляет 9,541 г в день. С учетом оптимального содержания белка в рационе (18%) количество глутаминовой кислоты должно составлять 4,23%. В последние годы норма потребления глутаминовой кислоты пересмотрена в сторону увеличения. Согласно расчетам А.А.Покровского (1967), потребность человека в глутаминовой кислоте выше, чем во всех других аминокислотах и составляет 16 г в сутки. Следует учесть, что при некоторых чрезвычайных для организма обстоятельствах потребность в аминокислотах может непропорционально возрастать, и это в первую очередь происходит при дефиците белка в рационе.

Аминокислотный состав белков основного рациона также может оказывать влияние на способность глутаминовой кислоты поддерживать рост животных. В исследованиях В.Котрани и Р.Жекет (1964) проводились длительные наблюдения по изучению замены белков в диете людей неспецифическими пищевыми источниками азота. Найдено, что 67% яичного белка диеты может быть заменено глутаминовой кислотой или цитратом аммония без изменения биологической ценности рациона. При замене более 2/3 яичного белка глутаминовой кислотой или цитратом аммония биологическая ценность рациона быстро падала. Для белка молока адекватная замена глутаминовой кислотой возможно лишь в пределах 10-15%. Добавление даже небольших количеств глутаминовой кислоты к белку рыбы изменяло его биологическую ценность. Эта неоднозначность результатов при добавлении глутаминовой кислоты к качественно различным белкам требует особой осторожности при ее использовании как источника азота. Повидимому, высокое содержание глутаминовой кислоты в зерне кукурузы явилось причиной отсутствия эффекта добавки этой аминокислоты к кукурузному корму поросят-отъемышей, содержащему 11,5% белка (J.T.Gallo et al., 1968).

Таким образом, складывается впечатление, что глутаминовая кислота при включении в полноценный белковый рацион стимулирует рост животных только в ранний период жизни, а у взрослых анаболический эффект глутаминовой кислоты проявляется в основном на фоне дефицита белка в питании. Применение глутаминовой кислоты без учета этих многократно проверенных фактов может в ряде случаев дать отрицательный результат и привести к выводу о нецелесообразности использования глутаминовой кислоты вообще. Кроме того, вряд ли можно рассматривать глутаминовую кислоту только как источник азота, не учитывая ее специфического влияния на обмен веществ. Эффективность глутаминовой кислоты в значительной мере будет зависеть от протекания сцепленных с ней обменных процессов, от регулирующего влияния нейроэндокринной системы. Эти вопросы еще не получили достаточного освещения в литературе, что сдерживает более широкое и обоснованное применение глутаминовой кислоты как лекарства и пищевой добавки.

Изложенное анаболическое действие глутаминовой кислоты и влияние на азотистый обмен не исчерпывают всей многогранности воздействия этой аминокислоты на обменные процессы. Среди других видов обмена глутаминовая кислота более тесно связана с процессами метаболизма углеводов. Она относится к числу гликонеопластических аминокислот (А.Е. Браунштейн, 1949; Л.Р. Лейбсон, 1962; D. Yeung a. I. Olivez, 1967; B. D. Ross et al., 1967). Радиоактивная глутаминовая кислота, меченая по 2-С-14 и 4-С-14, при перфузии через печень превращается в основном в 3-С-14- и 4-С-14- глюкозу (А. F. D'Adamo a. D. E. Hart, 1965). Исследования на лактирующих коровах показали (А. R. Egan a. A. L. Black, 1968), что меченая глутаминовая кислота включается в лактозу молока в большем количестве, чем в казеин.

Рядом работ установлено, что введение глутаминовой кислоты ки-

вотным увеличивает содержание сахара в крови и гликогена в тканях. Этот эффект глутаминовой кислоты более выражен на фоне какого-либо патологического или физиологического состояния, нарушающего нормальное течение процессов углеводного обмена. Так, K.G. Prasad *et al.* (1964) обнаружили, что введение глутаминовой кислоты крысам после 24 часового голодания вдвое увеличивает содержание гликогена в мозгу. На уровень сахара в крови глутаминовая кислота оказывает адреналоподобное действие. По данным E. Gründig *et al.* (1963), однократное введение глутаминовой кислоты вызывает мобилизацию гликогена в печени и увеличение содержания сахара в крови. Гипергликемический эффект глутаминовой кислоты особенно четко проявляется на фоне инсулиновой гипогликемии (Н.Б. Козлов, 1962; A. Chodera *et al.* Mikiewicz, 1963). На этом основании глутаминовую кислоту используют для ослабления судорог, осложняющих инсулиновую гипогликемию при лечении психозов (К.А. Вангенгейм и авт., 1962). Глутаминовая кислота обладает свойством не только повышать уровень сахара в крови при гипогликемии, но и оказывать противоположное действие при гипергликемии, вызванной депанкреатизацией животных (Н.Б. Козлов, 1962). На этом основании глутаминовая кислота рекомендуется для лечения диабета и диабетической комы.

Особенно многогранное действие глутаминовой кислоты на показатели углеводного обмена обнаруживается при гипоксии. В этом случае предварительное введение глутаминовой кислоты препятствует накоплению в крови молочной и пировиноградной кислот, сохраняет на более высоком уровне содержание гликогена в печени и мышцах (А.М. Генкин и Н.А. Удинцев, 1959; М.С. Волков, А.М. Генкин и Н.А. Удинцев, 1959). Под влиянием глутаминовой кислоты при гипоксии наблюдается также нормализация содержания АТФ в тканях (А.М. Генкин и Н.А. Удинцев, 1959; А.В. Захарова, 1962).

Механизм воздействия глутаминовой кислоты на показатели угле-

водного обмена не может считаться полностью выясненным. Несомненно, что углеродистый скелет глутаминовой кислоты через метаболиты ЦТК ( $\alpha$ -кетоглутаровую, цавелевоуксусную, пировиноградную кислоты) легко может привести к образованию углеводов. Это доказано не только прямыми опытами с радиоактивной глутаминовой кислотой (В.Д.Росс et al. , 1967), но и по обратной реакции превращения меченой глюкозы в глутаминовую кислоту и близкие к ней аминокислоты (И.К.Гаитонде et al. , 1965).

Исследованиями последних лет установлено, что при сдвиге обменных процессов в сторону глюконеогенеза имеет место выраженное индуцирование аминотрансфераз (И.Оцука, 1965). Н.Катунума и авт. (1968) считают, что активация процессов глюконеогенеза кортикостероидами в значительной мере реализуется через увеличение активности аспарат- и аланинаминотрансферазы. Идя по этому пути, можно полагать, что и глутаминовая кислота может стимулировать процессы новообразования углеводов через аминотрансферазную реакцию.

Глутаминовая кислота не только сама включается в углеводные ресурсы тканей, но значительно стимулирует окисление углеводов и их метаболитов (М.Русак et al., 1964), что обеспечивает повышение адаптации организма к гипоксии. Имеются данные (С.Васкес а. Ж.Г. Ворбе, 1964), показывающие, что глутаминовая кислота ускоряет всасывание глюкозы из двенадцатиперстной кишки и поэтому увеличивает гипергликемию, вызванную введением глюкозы в кишечник.

Нельзя исключить и опосредованного влияния глутаминовой кислоты на показатели углеводного обмена через нейроэндокринную систему. В исследованиях И.Маркус а. С.Реавен (1967) установлено, что введение крысам глутаминовой кислоты (4 ммоль на 100 г веса) вызывает повышение содержания сахара в крови больше, чем от введения глюкозы. Эти же авторы в исследованиях с меченой 3,4-<sup>14</sup>C- глутаминовой кислотой установили, что она включается в глюкозу в меньшей степени,

чем пируват и аланин, хотя гипергликемическим действием последние не обладают. На основании полученных результатов авторы приходят к выводу, что действие глутаминовой кислоты проявляется через эндокринные механизмы, в частности, через надпочечники. Однако с таким же правом можно полагать, что в опосредованном влиянии глутаминовой кислоты на процессы углеводного обмена участвует цитовидная железа, гормоны которой, как известно, обладают гипергликемическим эффектом.

Тесная связь обмена глутаминовой кислоты с процессами цикла трикарбоновых кислот обеспечивает ей активное участие в реакциях липидного обмена. Обстоятельное изучение этого вопроса (J. Madson et al. 1964) показало, что в срезах эпидидимуса и лактирующей грудной железы крысы мечены 2-C-<sup>14</sup>- или 5-C-<sup>14</sup>- глутамат включается в состав жирных кислот. Авторы считают, что обратные реакции ЦТК приводят к образованию жирных кислот через альфа-кетоглутарат, изоцитрат, цис-аконитат и цитрат. Эти выводы подтверждаются также исследованиями G.A. Leveille и R.W. Hanson (1966).

Установленная способность глутаминовой кислоты превращаться в жирные кислоты через ЦТК и активный ацетат доказывается и тем, что введение C-<sup>14</sup>-ацетата животным приводит к появлению в мозгу меченых аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты (Г.А. Михайлов и авт., 1969). В рубце овец меченая I-C-<sup>14</sup>-глутаминовая кислота в значительной мере превращается в жирные кислоты с короткой цепью (A.V. Portugal и T.M. Sutherland, 1966). Причем превращение глутаминовой кислоты в микроорганизмах рубца протекает очень интенсивно. Период ее полураспада по данным авторов составляет всего 72 сек.

Показанная в приведенных работах принципиальная возможность превращения глутаминовой кислоты в липиды реализуется различно в зависимости от общей направленности метаболизма, особенно от состояния углеводного обмена. В обзоре М.Ф. Мережинского (1967) под-

черкивается, что в отсутствии глюкозы только 6% окисляющейся в ЦТК глутаминовой кислоты используется для образования ацетилко-энзима А и жирных кислот. При наличии глюкозы количество глутаминовой кислоты, утилизируемой в процессе липогенеза, повышается и составляет уже 17%. При наличии в тканях глюкозы и инсулина эта величина достигает 35%. Наиболее активное образование жирных кислот из глутаминовой кислоты в жировой ткани происходит у предварительно голодавших животных и возобновивших затем прием пищи. В таком случае в жирные кислоты превращается 60% глутаминовой кислоты, поступающей в ЦТК.

При определенных условиях введение глутаминовой кислоты может стимулировать окисление липидов, устранять нарушения жирового обмена. Согласно исследованиям А.М. Alexander et al. (1967), глутаминовая кислота наряду с метионином оказалась способна предупреждать жировое перерождение печени, вызванное введением четыреххлористого углерода. Это позволяет признать за глутаминовой кислотой липо-тропное действие. Участие глутаминовой кислоты в окислении липидов доказывается ее способностью снижать содержание ацетоновых тел в крови у депанкреатизированных животных (Н.Б. Козлов, 1962).

Механизм воздействия глутаминовой кислоты на липидный обмен, повидимому, многогранен. Здесь и стимуляция цикла трикарбоновых кислот и участие в транспорте липидов. В пользу последнего говорят исследования R.E. Hamilton a. I.O. Piligram (1960), показавших, что у больных атеросклерозом примерно вдвое снижается содержание связанной с липидами глутаминовой кислоты по сравнению со здоровыми лицами. При этом снижалось содержание глутаминовой кислоты как в составе бета-, так и особенно альфа-липопротеидов.

Общезвестная зависимость липидного и прежде всего холестеринного обмена от функционального состояния щитовидной железы наводит на мысль об опосредованном воздействии глутаминовой кислоты

на обмен жиров и липоидов. Доказательства в пользу такого предположения можно было бы получить сопоставляя функциональное состояние щитовидной железы и уровень холестерина в крови после введения глутаминовой кислоты. Таких исследований, насколько нам известно, не проводилось. Нет прямых данных и о влиянии глутаминовой кислоты на уровень холестерина в крови. Однако гипохолестеринемический эффект глутаминовой кислоты можно предполагать на основании данных А.П.Голикова (1967) о способности витамина В<sub>6</sub> задерживать избыточное накопление холестерина у кроликов. При этом следует учесть снижение уровня холестерина в крови и тканях под влиянием аспарагиновой (Х.Накамура, 1965), лимонной (Д.А.Кайдин, 1968) и яблочной кислот (Д.А.Кайдин, 1968а). Таким образом, возникает необходимость экспериментального изучения влияния глутаминовой кислоты на уровень холестерина в крови в связи с функциональным состоянием щитовидной железы.

Представленные материалы свидетельствуют об участии глутаминовой кислоты в обмене аминокислот, углеводов и жиров, а также влиянии ее введения на показатели этих видов обмена. Одно и то же соединение, проявляя воздействие на разные процессы метаболизма, может участвовать в каком-то общем для них звене обмена веществ. Таким общим этапом обмена углеводов, жиров и аминокислот являются процессы окисления и окислительного фосфорилирования.

Легко подвергаясь окислительному дезаминированию или переаминированию, глутаминовая кислота превращается в  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту, которая является одним из центральных участников цикла трикарбоновых кислот (Н.А.Кrebs а. D.Bellamy, 1960). Благодаря тесным функциональным связям с ЦТК глутаминовая кислота оказывает выраженное стимулирующее влияние на окислительные процессы. В качестве субстрата дыхания митохондрий глутаминовая кислота занимает особое место, так как при ее окислении происходит 4 фосфорилиро-

вания: одно субстратное и 3 в дыхательной цепи (А.А.Баев,1960). Поэтому глутаминовая кислота имеет расчетный коэффициент R/O, равный 4, тогда как для изолимонной, пировиноградной и яблочной кислот он равен 3, а для янтарной - 2 (С.В.Северин,1962). Фактическое измерение энергетической эффективности окисления различных субстратов митохондриями печени крысы показало следующие величины коэффициента R/O: пируват - 2,1, оксibuтират - 2,2, глутамат - 2,9 (R.S.Liljebrooт a. I.C.Hall,1965).

Отмеченная особенность обмена глутаминовой кислоты связана с тем, что коферментом глутаматдегидрогеназы является НАД (у остальных дегидрогеназ аминокислот - ФАД). Водород, отщепляющийся от глутаминовой кислоты, проходит полную дыхательную цепь, образуя максимальное количество АТФ. Роль НАД-зависимых дегидрогеназ в окислении глутаминовой кислоты хорошо видна в работе D.Gautheron et al. (1964). На изолированных саркосомах сердца и матки свиньи авторы установили, что в отсутствие НАД окисление глутаминовой кислоты происходит в основном в результате переаминирования со щавелевоуксусной кислотой с образованием аспартата. Добавление НАД к саркосомам стимулирует окисление глутаминовой кислоты за счет глутаматдегидрогеназы в ущерб аминотрансферазному пути ее превращения.

Таким образом, метаболизм глутаминовой кислоты тесно связан с процессами ЦТК и окислительного фосфорилирования. Многочисленные эксперименты показывают, что введение глутаминовой кислоты стимулирует процессы окисления и потребления кислорода. Наибольшая эффективность глутаминовой кислоты в этом отношении проявляется при нарушении окислительных процессов, особенно при гипоксии.

Коллективом нашей кафедры под руководством А.М.Генкина проведено подробное изучение влияния глутаминовой кислоты на различные стороны обмена веществ при гипоксии. В ранних работах А.М.Генкина и Н.А.Удинцева (1958,1959) установлено, что введение глутаминовой

кислоты крысам, находящимся в условиях гипоксии, приводит к увеличению потребления или кислорода. Из других изученных веществ только лимонная кислота, как важнейший компонент ЦТК, оказывает подобный эффект на потребление кислорода. На основании этих результатов высказано предположение, что под влиянием введения глутаминовой кислоты происходит стимуляция ЦТК и более полное "сжигание" недоокисленных продуктов обмена. Этому способствует возрастание активности дегидрогеназ под влиянием введения глутаминовой кислоты (Н.А.Удинцев, 1960).

В более поздних работах, проведенных на субклеточном уровне, установлено (Н.А.Глотов, 1966, 1967; А.М.Генкин и Н.А.Глотов, 1967), что глутаминовая кислота при гипоксии стимулирует потребление кислорода митохондриями печени без существенного изменения коэффициента P/O. Стимуляция окислительного фосфорилирования глутаминовой кислотой показана также и после частичной гепатэктомии (А.М.Генкин и Н.А.Глотов, 1966). Нормализующее действие глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях сердца и коркового слоя почек при гипоксии установлено в работе В.М.Маевского (1969, 1970).

В последние годы раскрыты новые стороны механизма стимуляции глутаминовой кислотой окислительных процессов при гипоксии. Установлено (Н.А.Глотов, 1970), что в условиях гипоксии после введения глутаминовой кислоты происходит увеличение активности глутамат- и малатдегидрогеназы, а также НАДН<sub>2</sub>: цитохром-С-редуктазы. Это не только подтверждает ранее полученные данные (Н.А.Удинцев, 1960), но и показывает, что митохондрии являются основной ареной действия глутаминовой кислоты. Увеличивая активность центральных ферментов ЦТК и дыхательной цепи, глутаминовая кислота обеспечивает ускорение окислительного фосфорилирования и повышает его эффективность.

Еще в 1955 году В.И.Иванов и П.А.Розенберг установили, что введение глутаминовой кислоты животным приводит к повышению содержания АТФ в мозгу с 59,7 до 82,0 мг%. Позднее И.З.Характер (1963) получила аналогичные данные при инъекции глутаминовой кислоты морским свинкам, зараженным туберкулезом. Этому соответствуют исследования А.Ф.Макаровой (1958), показавшей способность глутаминовой кислоты нормализовать АТФ-азную активность в мышцах при работе. Нормализующее действие глутаминовой кислоты на содержание АТФ и креатинфосфата в тканях животных при гипоксии отмечали П.М.Гейфтер и авт. (1962) и А.В.Захарова (1962). В последние годы установлено (Г.Х.Бунатян и А.С.Симомян, 1967; А.С.Симомян, 1968), что и близкая к глутаминовой гамма-аминомасляная кислота также обладает способностью стимулировать процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга. Влияние ее на митохондрии печени выражено слабее.

Свойство глутаминовой кислоты стимулировать окислительные процессы позволяет все более широко использовать ее при состояниях, сопровождающихся гипоксией.

Показана эффективность глутаминовой кислоты при пороках сердца (В.В.Русских, 1956; Г.П.Могилевская, 1967), недостаточности кровообращения (З.В.Горбунова и авт., 1960), у больных пневмосклерозом (И.П.Замотаев и Н.А.Удинцев, 1961, 1966; И.П.Замотаев, 1966, 1967), у детей, страдающих острой и хронической пневмонией (Т.Э.Вогулкина и Е.К.Буйнякова, 1963, 1966; Н.П.Демченко и А.М.Литвинова, 1970), экссудативным диатезом (Т.Э.Вогулкина, 1963, 1966; А.П.Колосова, 1966) и ревматизмом (В.М.Славкина и А.И.Трунякова, 1963; Л.М.Тупикова, 1964; Т.Э.Вогулкина, 1966). Глутаминовая кислота оказывает профилактическое действие при асфиксии плода во время родов (И.Н.Горлова, 1960; С.А.Адишова, 1962).

При указанных заболеваниях глутаминовая кислота оказывает ле-

чебный эффект в основном путем снижения тяжести гипоксии. В тех случаях, когда клинические наблюдения сопровождались биохимическими исследованиями, обнаружено снижение содержания в крови молочной и пировиноградной кислот, уменьшение вкаат кислорода в крови и моче, возрастание резервной щелочности крови, увеличение насыщения крови кислородом, а также повышение напряжения кислорода в миокарде. Все это свидетельствует, что введение глутаминовой кислоты в организм оказывает значительное влияние не только на реакции азотистого и углеводного обмена, но также и на процессы окисления. Стимулируя последние, глутаминовая кислота оказывает нормализующее влияние на обмен веществ в целом, облегчая, таким образом, адаптацию организма к условиям гипоксии.

Механизм стимулирующего действия глутаминовой кислоты и близких к ней соединений на окислительные процессы и состояние митохондрий в последние годы подвергается тщательному изучению. Оказалось, что глутаминовая кислота, являясь активным партнером процессов переаминирования, увеличивает активность аминотрансфераз (Н.А. Глотов, 1970). Преаминирование со щавелевоуксусной кислотой считается основным направлением биотрансформации глутаминовой кислоты (А.Е. Браунштейн, 1949, 1957, 1967; Н.А. Krebs a. D. Bellamy, 1960; P. Borst a. E. C. Slater, 1960; F. J. Hird a. D. J. Morton, 1964; R. Balazs, 1965; S. Para et al., 1967).

Согласно исследованиям E. Quagliariello (1965), а также F. J. Hird a. M. A. Marginson (1966) добавление к митохондриям печени таких стимуляторов окисления как сукцината, малата,  $\alpha$ -кетоглутарата, динитрофенола приводит к усилению переаминирования глутаминовой кислоты, подавляя ее дезаминирование. Блокирование ЦТК малонатом прекращает и процесс переаминирования глутаминовой кислоты (E. J. Naan et al., 1964).

Вступая на путь переаминирования со щавелевоуксусной кислотой,

глутаминовая кислота снижает ее концентрацию в тканях. Щавелевоуксусная кислота, как известно (А.Д.Виноградов, 1967; А.В. Wojtczak а. I. Wojtczak, 1964; А.В. Wojtczak, 1969), является мощным ингибитором сукциндегидрогеназы. Глутаминовая кислота, вступая в реакцию переаминирования со щавелевоуксусной кислотой, снижает ингибирование этого важнейшего фермента ЦТК. Следовательно, не только, а может быть, и не столько субстратным путем, сколько путем активации сукциндегидрогеназы глутаминовая кислота обеспечивает усиление трансевых окислительных процессов. Роль щавелевоуксусного торможения подтверждается также работой R. Balazs (1965), где показано, что добавление пирувата к митохондриям подавляет утилизацию глутаминовой кислоты, так как снижается ее переаминирование с оксалоацетатом.

По мнению М.Н. Кондрашовой (1968, 1968а) янтарной кислоте и сукциндегидрогеназе принадлежит специфическая роль регулятора интенсивности окислительных процессов. Причем эндогенно возникшая янтарная кислота эффективнее добавленной примерно в 100 раз. Эта особая роль эндогенной янтарной кислоты связана, повидимому, с образованием гуанозинтрифосфата, который называют "зажигателем" митохондрий. Интенсивное окисление жиров под действием янтарной и глутаминовой кислот и приводит к значительному возрастанию потребления кислорода и выводу макроэргических соединений. Высказанные положения находят подтверждение в работе В.М. Smith et al. (1965), где показана стимуляция окисления пропионата в митохондриях добавлением глутаминовой кислоты. Авторы считают, что глутаминовая кислота в данном случае выполняет роль стартера, включающего цепь реакций, которые становятся самоподдерживающимися по мере накопления промежуточных продуктов этих реакций.

Процессы окисления и образования энергии в значительной мере определяют интенсивность обмена веществ вообще. Поэтому можно,

считать, что многие эффекты, возникающие после введения глутаминовой кислоты в той или иной степени обусловлены стимуляцией окислительных процессов этой кислотой. С указанных позиций можно понять, почему именно при гипоксии наиболее четко проявляется влияние глутаминовой кислоты на различные стороны обмена веществ и функции организма. В условиях нормального атмосферного давления, когда окислительные процессы не лимитированы, действие глутаминовой кислоты проявляется слабо. При гипоксии образование энергии осуществляется, главным образом, мало эффективным гликолитическим путем, и дополнительное поступление глутаминовой кислоты, стимулируя процессы окислительного фосфорилирования, нормализует и ряд других показателей обмена веществ.

Рассматривая механизмы участия глутаминовой кислоты в процессах окислительного фосфорилирования на молекулярном и субклеточном уровне, нельзя не остановиться на роли катионов. В обстоятельной работе К. Ozawa et al. (1967) установлено, что добавление катионов калия к митохондриям мозга стимулирует их дыхание. Этот эффект калия сильно возрастает при добавлении в среду глутамата или сукцината. Авторы полагают, что ионы калия оказывают прямое стимулирующее действие на систему переноса электронов. С этих позиций следует признать, что глутаминовая кислота может влиять на процессы окислительного фосфорилирования путем изменения концентрации калия в клетке. К настоящему времени получено много доказательств участия глутаминовой кислоты в электролитном обмене. При метгемоглобинообразовании введение животным глутаминовой кислоты сохраняет на более высоком уровне содержание калия в эритроцитах (А.М. Генкин и М.С. Волков, 1962).

Подробное изучение распределения электролитов после введения различных солей глутаминовой кислоты проведено на нашей кафедре

К.С.Ждахиной (К.С.Ждахина, 1966, 1968; А.М.Генкин и авт., 1966; А.М.Генкин и К.С.Ждахина, 1969). Из исследованных солей наибольшее влияние на содержание натрия и калия в крови и тканях оказывает глутамат натрия. Пероральное введение этой соли в нормальных условиях приводит к увеличению содержания калия в сердце, печени и почках при одновременном снижении его уровня в плазме. В условиях гипоксии глутаматы натрия и магния оказывают нормализующее действие на обмен катионов. В клинических наблюдениях И.П.Замотаев и К.С.Ждахина (1966) установили, что введение большим пневмосклерозом глутамата кальция способствует нормализации содержания калия в крови. Изложенные результаты исследований позволяют считать, что глутаминовая кислота и ее соли оказывают выраженное воздействие на обмен калия, и это может быть одной из точек приложения в механизме действия глутаминовой кислоты на окислительные процессы.

Говоря о механизме воздействия глутаминовой кислоты на окислительные процессы и энергетический обмен, следует сказать о возможном опосредованном ее влиянии через нейроэндокринную систему. В этом отношении особая роль может быть отведена щитовидной железе, гормоны которой в физиологических дозах оказывают стимулирующее воздействие на процессы окисления, энергетический обмен и потребление кислорода. Решение этого вопроса можно получить, исследуя влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы и сопоставляя интенсивность процессов окислительного фосфорилирования и потребление кислорода с функцией тиреоидной ткани.

Способность глутаминовой кислоты стимулировать окислительные процессы и потребление кислорода особенно в условиях гипоксии предполагает мобилизацию механизмов транспорта кислорода от легких к тканям. Действительно, в ряде работ установлено, что введение глу-

таминовой кислоты животным при различных формах гипоксии улучшает дыхательную функцию крови. При гемической гипоксии, вызванной метгемоглобинообразователями, глутаминовая кислота тормозит образование метгемоглобина в крови и препятствует гибели животных (А.Н.Генкин и М.С.Волков, 1959, 1960, 1962). Позднее способность глутаминовой кислоты тормозить процессы метгемоглобинообразования подтверждена G. Ciaceri (1965). Дальнейшее изучение дыхательной функции крови при гемической гипоксии показало, что глутаминовая кислота не только тормозит образование метгемоглобина, но и облегчает присоединение кислорода к оставшемуся гемоглобину, снижая тем самым кислородное голодание тканей (М.С.Волков, 1961). Увеличение степени насыщения гемоглобина кислородом после введения глутаминовой кислоты при физической нагрузке у здоровых людей наблюдали Н.А.Удинцев и авт. (1961). У больных пневмосклерозом И.П.Замотаев (1967) выявил свойство глутаминовой кислоты повышать насыщение артериальной крови кислородом и кислородную емкость гемоглобина. Наряду с этим, глутаминовая кислота улучшает функцию внешнего дыхания и деятельность сердечно-сосудистой системы. Нормализация дыхательной функции крови при гипоксии способствует также удлинению времени свертывания крови и возрастание общего белка в сыворотке под влиянием глутаминовой кислоты (М.Г.Быстрицкая, 1968).

Улучшение дыхательной функции крови может быть связано также с усилением выброса эритроцитов из депо и увеличением гемопоза<sup>3</sup> под воздействием глутаминовой кислоты. При лечебном применении глутаминовой кислоты в ряде работ показана ее способность увеличивать количество эритроцитов и гемоглобина в крови (А.Л.Андреев, 1958; Т.Н.Волкова, 1960; Т.Э.Вогулкина, 1968). Однако П.В.Симаков (1958) при длительном введении в пищу молодых крыс глутаминовой кислоты (1 г в день) нашел, что наряду с уменьшением прироста веса животных несколько снижается количество гемоглобина в крови. Проведен-

ные нами (М.С.Волков, 1962) эксперименты на кроликах с постгеморрагической и фенилгидразиновой анемией показали, что введение глутаминовой кислоты в этом случае ускоряет прирост гемоглобина и эритроцитов в крови, а также поддерживает более высокий ретикулоцитоз.

Стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на гемопоэз и синтез гемоглобина связано, повидимому, не только с поступлением дополнительного количества "строительного материала", но и с активацией других регуляторов кроветворения. За это говорит факт усиления гемопоэтической роли витамина  $B_{12}$  при его совместном введении с глутаминовой кислотой (J.G.Heathcote а. P.S.Mooney, 1962), хотя последняя и не усиливает всасывания антианемического витамина (G.H.Spray а. G.W.Warner, 1966). Следует учесть также, что глутаминовая кислота входит в состав фолиевой кислоты (V.Klingdaller, 1955).

Приведенные данные позволяют считать, что однократное и курсовое применение глутаминовой кислоты улучшает двигательную функцию крови при различных формах гипоксии, что облегчает поступление кислорода в ткани. Полярнографическое исследование напряжения кислорода в тканях, проведенное на нашей кафедре А.П.Валовым (1968, 1970), показало, что введение глутаминовой кислоты животным, находящимся в условиях гипоксии, препятствует падению напряжения кислорода в скелетных мышцах, ткани печени и почек. Эти выводы подтверждаются исследованиями А.В.Сапожкова (1968), который наблюдал увеличение напряжения кислорода в миокарде после внутривенного введения глутаминовой и в меньшей степени аспарагиновой кислоты. Одновременно отмечалось существенное увеличение коронарного кровотока.

Известно, что обменные процессы, функциональное состояние органов и систем находятся под регулирующим влиянием центральной

нервной и эндокринной систем. Такие явления, как перестройка обмена веществ при гипоксии, процессы кроветворения, деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, кровоснабжение органов и тканей происходят под контролем нейроэндокринных механизмов. Поэтому вполне обосновано можно предположить, что и ряд эффектов действия глутаминовой кислоты осуществляется опосредованно через изменение функционального состояния нервной и эндокринной систем.

Участие нервной системы в механизме действия глутаминовой кислоты вытекает из особой роли этой аминокислоты в обмене веществ головного мозга. В последние годы в этом отношении получены новые убедительные данные. В энергетическом обмене нервной системы глутаминовая кислота занимает центральное место, так как не только способна окисляться в мозгу наравне с глюкозой (В.А.Энгельгардт и Н.Т.Лисовская, 1955; Е.Л.Доведова, 1966; K. Swainan et al., 1963), но и введенная радиоактивная глюкоза в значительной мере превращается в глутаминовую кислоту и ее метаболиты (S. Berl et al., 1961; H. Vrba et al., 1962, 1962a; I. Cremer, 1964; В. Haber, 1965; M. K. Gaitonde, 1965; G. J. Van den Berg et al., 1966; N. Seiler et al., 1967). В последнее время появились данные о том, что глутаминовая кислота в мозгу может возникать из ацетата (Г.А.Михайлов и авт., 1969). Интенсивный синтез глутаминовой кислоты в нервной ткани, а также высокая скорость ассимиляции ее из крови поддерживают весьма значительный градиент концентрации глутаминовой кислоты. По данным Е. Робертс (1967) концентрация глутаминовой кислоты в мозгу в 80 раз превышает концентрацию в крови. Из всех отделов мозга наибольшее количество глутаминовой кислоты приходится на область двигательного анализатора (Y. Yamamoto et al., 1963).

Изучение распределения (компартиментализации) глутаминовой кислоты и глутаминна между субклеточными структурами показало, что уровень глутаминовой кислоты в митохондриях клеток мозга почти в два

раза выше, чем в микросомах, тогда как в ядрах ее содержание весьма незначительно (Н.Ф.Шатунова, 1964). Данные литературы и собственные эксперименты позволили М.К. Gaitonde (1965) говорить о существовании глутаминовой кислоты в виде метаболического котла, одна часть которого более реакционно активна.

Чрезвычайно высокая скорость биотрансформации глутаминовой кислоты в мозговой ткани создавала впечатление о непроницаемости гемато-энцефалического барьера, так как после перорального или внутривенного введения глутаминовой кислоты ее концентрация в ткани мозга не менялась (Д.С.Гурович и И.Г.Беспалов, 1956; А.П.Никифоров, 1967). Однако использование более тонких методов с применением меченой по углероду глутаминовой кислоты позволило выяснить, что уже через несколько минут после введения препарата глутаминовая кислота обнаруживается во всех исследованных отделах мозга и гипофизе, частично превращаясь в  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (В.Ф.Маркелова, 1966; A. Lajtha et al., 1959; E. Gröndig et al., 1963; P. Wieschert a. P. Schröter, 1964; W.E. Lange a. E.F. Currey, 1966). Расчеты, проведенные A. Lajtha et al. (1959), показывают, что глутаминовая кислота метаболизируется в мозгу со скоростью до  $4 \mu$  на 1 г ткани в 1 минуту. Основным направлением обмена глутаминовой кислоты в нервной ткани следует считать пераминирование (Р.Г.Камалян и С.Г. Мовсесян, 1966). Глутаматдегидрогеназа в мозгу участвует не столько в окислении, сколько в синтезе глутаминовой кислоты из  $\alpha$ -кетоглутарата (Н.Е. Lofruento et al., 1967). По данным Y. Tsukada et al. (1963), транспорт глутаминовой кислоты через гемато-энцефалический барьер и ее превращения в клетках головного мозга тесно связаны с обменом калия.

Декарбоксилирование глутаминовой кислоты и образование гамма-аминомасляной кислоты является реакцией специфичной для нервной ткани. В настоящее время накопилась обширная литература о роли

гамма-аминомасляной кислоты в обмене веществ центральной нервной системы. Этому вопросу посвящено большое число обзоров (Г.Е.Владимиров и И.А.Сытинский, 1961; Г.Х.Бунатян, 1964; З.С.Гершеневич и авт., 1964; А.С.Батуев и И.А.Сытинский, 1965; И.А.Сытинский и Е.Л.Авенирова, 1967). С.Е.Северин (1968) подчеркивает, что превращение глутаминовой в гамма-аминомасляную кислоту в значительной мере определяется величиной рН ткани мозга. Можно полагать, что не только образование, но и функциональная роль гамма-аминомасляной кислоты в обмене мозга связана с глутаминовой кислотой. В работе M. Vasila et al. (1964) установлено, что  $\gamma$ -аминомасляная кислота не является субстратом дыхания митохондрий мозга и мозжечка, но стимулирует дыхание митохондрий при добавлении ее к системе в присутствии  $\alpha$ -кетоглутарата. Стимулирующее влияние гамма-аминомасляной кислоты на обмен глюкозы и глутаминовой кислоты подтверждается и в работе Г.Х.Бунатяна (1963).

Роль глутаминовой кислоты и ее метаболитов в деятельности мозга четко подытожил крупнейший специалист в области нейрохимии Е.Робертс (1967): "В настоящее время известно два вещества, сохраняющих репутацию возбуждающих медиаторов центральной нервной системы позвоночных — ацетилхолин и глутаминовая кислота. Единственно вероятным кандидатом на роль тормозящего медиатора является гамма-аминомасляная кислота" (стр.63). Этому же взгляда придерживаются и другие авторы (Н.С.Нилова, 1966; Л.М.Герштейн и Е.Л.Доведова, 1968; P. Wiechert a. A. Herst, 1966; A. Galindo et al., 1967; L. T. Graham et al., 1967). Функцию центрального метаболита выполняет глутаминовая кислота не только в мозгу, но и в периферических нервах (П.Е.Дяблова, 1960, 1960а; D. D. Wheeler a. L. L. Boyarsky, 1968).

Важное значение глутаминовой кислоты в деятельности нервной системы связано с ее способностью обезвреживать аммиак с образованием глутамина (Д.Л.Фердман, 1941, 1967; А.Майстер, 1961). По данным

Э.Э.Мартинсон и Л.Я.Тяжельмид (1961), глутаминовая кислота может превращаться в глутамин даже находясь в составе белков мозга. Способность глутаминовой кислоты устранять избыток аммиака в нервной ткани неоднократно подтверждалась в экспериментальных и клинических наблюдениях (Н.А.Одаев и В.Н.Гончарова, 1959; З.С.Гершеневич и А.А.Кричевская, 1960; В.И.Понисяк и Н.Б.Козлов, 1960; У.С.Тарве, 1962; Д.Г.Узбекова, 1962; Б.Г.Гордон, 1963; К.И.Погодаев, 1964).

Важная роль глутаминовой кислоты в обмене веществ головного мозга подтверждается ее участием в синтезе ацетилхолина (D.A.Nachmanson et al., 1943; C.Klotzsche, 1956; J.Dennosuke a. Akitane, 1960). Работы последних лет позволяют полагать, что глутаминовая кислота не только способствует образованию ацетилхолина, но и препятствует его распаду, угнетая холинэстеразу в мозговой ткани (А.Ангелов, 1967). К этому следует добавить участие глутаминовой кислоты в окислительных процессах в нервной ткани (К.И.Погодаев, 1964) и синтезе макроэргических соединений (Н.А.Кометиани и В.Э.Клейн, 1955).

Таким образом, глутаминовая кислота относится к числу центральных метаболитов нервной системы, легко образуется в мозгу и может проникать через гемато-энцефалический барьер. Поэтому введение глутаминовой кислоты в организм оказывает отчетливое воздействие на состояние нервной системы. Т.А.Браки (1957, 1960), А.Н.Андриасов и Т.А.Браки (1966) изучали условно-рефлекторную деятельность и азотистый обмен собак после перорального введения им глутаминовой кислоты в дозе 1 г на 1 кг веса. Оказалось, что на фоне полноценного белкового питания дополнительное введение глутаминовой кислоты не приводит к существенным изменениям в деятельности центральной нервной системы, в то время как включение ее в малобелковый рацион способствует устранению нарушений высшей нервной деятельности у собак. Нормализация рефлексов дыхания, работы сердца обнаруживается после

введения глутаминовой кислоты при срыве нервной системы у собак (В.М. Касьянов и Е.И. Данилина, 1960). Способность глутаминовой кислоты увеличивать работоспособность и снижать утомляемость рабочих линогишников отмечена в работе К.А. Чазовой (1966). Следовательно, введение глутаминовой кислоты оказывает регулирующее влияние на состояние нервных процессов, особенно в измененных условиях среды. Изложенное выше благоприятное влияние глутаминовой кислоты на обмен веществ и состояние организма при гипоксии может в какой-то мере реализоваться путем улучшения регуляторной функции центральной нервной системы.

В связи с этим широкое применение нашла глутаминовая кислота при лечении болезней центральной нервной системы. Со значительным лечебным эффектом глутаминовую кислоту используют при эпилепсии (И.Г. Беспалов и В.В. Русских, 1956; А.А. Андреев, 1958; Г.М. Гельман, 1958; Л.В. Чепрунова, 1958; Л.Г. Членов и М.В. Румянцева-Русских, 1960; F.T. Zimmerman a. V.V. Burgemeister, 1949), олигофрении и болезни Дауна (Б.Н. Косовский и В.В. Русских, 1955; Т.Н. Волкова и В.В. Русских, 1956; В.Н. Александровская, 1958; Л.С. Щембелев, 1959; A. Maister a. S. Tice, 1950), черепно мозговых травмах новорожденных и нарушении мозгового кровообращения (А.А. Бенедикт и В.С. Дашковская, 1955; Э.М. Кравец и А.А. Бенедикт, 1956; А.М. Генкин и авт., 1957; Л.С. Степанова, 1961; А.М. Сумская, 1961; С.И. Павшукова, 1961), шизофрении (В.Е. Галенко и авт., 1955; Э.Я. Скудиль, 1956; F.T. Zimmerman a. V.V. Burgemeister, 1959), арахноэнцефалите (Ф.А. Поемный и З.А. Никольская, 1956; А.Н. Квитковская, 1958), туберкулезном менингите (Э.М. Назарова, 1955), параличах (Н.С. Драгунова, 1955; Т.А. Шутова и М.В. Румянцева-Русских, 1956; Н.К. Белая, 1961) и заболеваниях мышц (Л.Т. Малыгина, 1963).

Благоприятное влияние глутаминовой кислоты на состояние мышц и обмен веществ в мышечной ткани подтверждено в экспериментальных

исследованиях (Е.И.Гусев,1967; R.O.Laferte et al.,1963). Увеличение сократительной способности миокарда под влиянием глутаминовой кислоты обнаружено в эксперименте (Т.А.Браки,1960) и подтверждено в клинических наблюдениях у больных пневмосклерозом (И.П.Замотаев, 1967). Показана способность глутаминовой кислоты увеличивать силу сокращения матки (К.Баруашвили и авт.,1958). Изучение механизма этого эффекта позволило установить, что действие глутаминовой кислоты связано с усилением биоэлектрической активности матки (Г.М.Лисовская и авт.,1960; Г.М.Лисовская,1963; M.Gersch et al.,1967), а величина эффекта зависит от состояния нервной системы (Г.М.Лисовская и авт.,1962). На основании полученных экспериментальных данных глутаминовая кислота стала с успехом применяться в клинической практике как биологический стимулятор при слабости родовой деятельности, а также для профилактики интранатальной асфиксии плода (Н.И.Владимирова и Э.С.Малкина,1960; С.А.Адинцова,1962; М.Чингарадзе и Ю.М.Дордания,1963).

Особый интерес представляют данные об участии глутаминовой кислоты и ее производных в обмене веществ гипоталамуса. Согласно исследованиям S.Curti a. M.Serban(1966) в гипоталамусе содержится немного свободных аминокислот, среди которых обнаруживается значительное количество глутаминовой и аспарагиновой кислот. Важная роль фонда глутаминовой кислоты в метаболизме гипоталамуса видна из того, что содержание в этой области мозга глутамин, глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот значительно меняется во время пробуждения сусликов от зимней спячки (L.T.Mihallovic et al., (1965).

Можно полагать, что и для гипофиза обмен глутаминовой кислоты является функционально необходимым. За это говорит не только высокая скорость поступления глутаминовой кислоты в гипофиз (В.Ф.Маркелова,1966), но и данные о том, что активными субстратами

Окисления в гипофизе являются янтарная и  $\alpha$ -кетоглутаровая кислоты (Г.Мак-Илвайн, 1962). Введенная С-14-глутаминовая кислота быстро метаболизируется в гипофизе, образуя  $\text{CO}_2$ , аспарат и глутамин (М.А. Viselu а. F. Poeschiari, 1964). Учитывая изложенное, можно полагать, что глутаминовая кислота и ее метаболиты не только активно участвуют в обмене мозга, но имеют немаловажное значение в гипоталамо-гипофизарных процессах трансформации нервного импульса в гуморальные факторы.

К настоящему времени накопилось достаточно много данных, говорящих о влиянии глутаминовой кислоты на функциональное состояние желез внутренней секреции. Некоторые стороны эффекта введения глутаминовой кислоты напоминают результат действия гормональных препаратов. Способность глутаминовой кислоты увеличивать артериальное давление, повышать уровень сахара в крови, обеспечивать мобилизацию гликогена в печени и выводить больных из состояния гипогликемической комы позволяет говорить об ее адреналоподобном действии (М.Б. Козлов, 1962; Z. Tanaka а. T. Sakurada, 1958; E. Gründig et al. , 1963; A. Chodera а. M. Mrozikiewicz, 1963; R. Marcis а. C. Reaven, 1967).

Изучение роли надпочечников в механизме действия глутаминовой кислоты на обмен веществ проведено на нашей кафедре В.М. Верещагиной (1966, 1968). Установлено, что глутаминовая кислота не только снижает тяжесть отравления животных марганцем, но и препятствует окислению адреналина моноаминоксидазой в гомогенатах сердечной мышцы. Влияние глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях в известной мере зависят от состояния надпочечников. В исследованиях Н.А. Глотова (1966, 1967) показано, что двухсторонняя адреналэктомия крыс вызывает разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях печени. Введение глутаминовой кислоты нормализует этот процесс. С другой стороны, у ин -

таких крыс при гипоксии глутаминовая кислота увеличивает потребление кислорода митохондриями на 19,6%, а у адреналэктомированных крыс только на 10%. Введение кортизона в этих условиях приводит к увеличению поглощения кислорода митохондриями печени на 44%. Полученные результаты позволили автору сделать заключение, что действие глутаминовой кислоты хотя бы частично проявляется через надпочечники.

Однако в данной постановке эксперимента нельзя было дифференцировать роль мозгового и коркового вещества надпочечников в механизме действия глутаминовой кислоты. Между тем, среди двух гормонально-активных зон надпочечника корковому слою следует отдать предпочтение. Это вытекает из анаболического и глюконеогенного действия, присущего как глутаминовой кислоте, так и гормонам коры надпочечников. При гипоксии глутаминовая кислота препятствует падению гликогена в печени и мышцах и накоплению молочной кислоты в крови и тканях (Н.А.Удинцев, 1959; М.А.Добринская, 1962; Ю.М.Гефтер и авт., 1962). Подобным действием при гипоксии обладает и АКГГ (М.М.Петухов, 1960; Ю.М.Гефтер и авт., 1962).

Подробное изучение влияния глутаминовой и некоторых других аминокислот на функциональное состояние коры надпочечников проведено в нашей лаборатории Н.А.Удинцевым (1964, 1965, 1966, 1967, 1968). Установлено, что однократное введение глутаминовой кислоты (1 мг на 1 г веса) стимулирует функцию коры надпочечников, что проявилось в снижении содержания аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечнике крыс, возрастании уровня гидрокортизона в крови морских свинок. Изучение механизма этого эффекта позволило выяснить, что стимулирующее действие глутаминовой кислоты проявляется путем влияния как на центральное гипоталамо-гипофизарное звено, так и непосредственно на процессы стероидогенеза в коре надпочечников.

В последнем случае действие глутаминовой кислоты реализуется путем стимуляции ЦТК и пентозного цикла. Выяснено также, что в условиях гипоксии или малобелкового питания глутаминовая кислота оказывает нормализующее и регулирующее воздействие на гипофизарно-надпочечниковую систему.

Полученные результаты позволили заключить, что глутаминовая кислота обладает стимулирующим действием на систему гипофиз-кора надпочечников. Поэтому эффект введения глутаминовой кислоты по ряду показателей напоминает действие глюкокортикоидов или адренкортикотропного гормона гипофиза, что позволяет говорить об АКТГ-подобном действии глутаминовой кислоты (Н.А.Удинцев, 1964). Можно считать, что действие глутаминовой кислоты на обмен веществ и функции организма в какой-то мере реализуются через активацию гипофизарно-надпочечниковой системы. Такое представление находит подтверждение в ряде работ. Так, M. Feigelson a. Ph. Feigelson (1966) обнаружили, что кортизон стимулирует синтез пуриновых нуклеотидов в печени и подавляет их синтез в селезенке. Такое же воздействие оказывает введение глутаминовой кислоты. Подметив аналогию действия глутаминовой кислоты и кортизона, указанные авторы считают, что влияние глюкокортикоидов может проявляться через глутаминовую кислоту. Согласно этому представлению гормоны индуцируют тирозинаминотрансферазу в печени. Появляющийся в результате переаминирования глутамат частично принимает участие в биосинтезе нуклеотидов. Кроме того, глутамат через высокоактивные аспартат- и аланинаминотрансферазы образует аспарагиновую кислоту и аланин, которые также включаются в процессы анаболизма. Таким образом, "глутаминовая кислота выступает как межклеточный медиатор глюкокортикоидного действия" (M. Feigelson a. Ph. Feigelson, 1966, стр. 5825)

Способность стимулировать функцию коры надпочечников не является привилегией только одной глутаминовой кислоты. По данным Н. Со-

hen et al. (1959), АКГР-подобным действием обладает кроме  $\ell$ -глутаминовой кислоты, ее рацемат, гидролизат казеина, в меньшей степени лизин, пирролидон. По наблюдениям А. Гот (1962) адренкортикотропной активностью обладают метионин, лейцин и аргинин. Н.Н. Мурро et al. (1963), исследуя функции коры надпочечников после перорального введения 6 аминокислот (глицин, метионин, лейцин, аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты) обнаружили наибольшее возрастание кортикостерона в надпочечнике и крови под влиянием метионина. Стимулирующее влияние метионина, а также цистеина на секрецию 17-оксикортикостероидов отмечено в работе Д.А. Безарашвили (1967).

Однако приведенные представления о возможном воздействии глутаминовой кислоты на функциональное состояние гипофиз-адреналовой системы не позволяют полностью объяснить влияние этой аминокислоты на обмен веществ. Наиболее выраженное воздействие глутаминовой кислоты обнаружено на показатели углеводного обмена, окислительные и энергетические процессы, потребление кислорода (А.М. Генкин и Н.А. Удинцев, 1959; Ю.М. Рейтер и авт., 1962; А.М. Генкин и авт., 1965; А.М. Генкин и Н.А. Глотов, 1967; Н.А. Глотов, 1966, 1970). Как известно, эти процессы находятся под регулирующим воздействием гормонов щитовидной железы. Тироксин и трийодтиронин обеспечивают повышение уровня сахара в крови и мобилизацию гликогена печени, стимулируют потребление кислорода и окислительный распад субстратов. Усматривая аналогию действия глутаминовой кислоты и тиреоидных гормонов на некоторые показатели обмена веществ, можно предположить, что в механизме действия глутаминовой кислоты есть не только путь ее непосредственного участия в тканевых процессах метаболизма, но также и опосредованное влияние через изменение функционального состояния щитовидной железы.

Для предположения о возможном воздействии глутаминовой кислоты на функцию щитовидной железы имеются некоторые литературные предпосылки. Процессы обмена в щитовидной железе протекают при непосредственном участии глутаминовой кислоты. Образование этой кислоты в срезах щитовидной железы из равномерно меченой глукосы обнаружено Н. Hammer et al. (1963). Выделенные митохондрии щитовидной железы активно окисляют глутаминовую кислоту с высоким выходом АТФ (J. Gonze a. D. D. Tyger, 1965). Добавление глутаминовой кислоты к изолированным митохондриям щитовидной железы полностью снимает цавелевоуксусное торможение (F. M. Lamy et al. 1967). По данным ряда авторов (A. Horvath, 1962; A. G. Fischer et al., 1965; M. G. Karmarkar a. J. B. Stanbury, 1967), определенная роль в процессе тироксигенеза отводится аминотрансферазам, активным партнером которых является глутаминовая кислота. Функционирующие полирибосомы из щитовидной железы быка включают меченую глутаминовую кислоту и глутамин в белок, хотя и с меньшей скоростью, чем фенилаланин и тирозин (Y. Kondo et al., 1968).

При нарушении функции щитовидной железы меняется аминокислотный состав тканей и крови. Так, Д. А. Макара (1965) у больных, оперированных по поводу тиреотоксикоза, обнаружил снижение содержания всех аминокислот в щитовидной железе, особенно тирозина. Эти результаты нашли подтверждение в экспериментах (G. Wellers a. M. Leblanc (1967), показавших, что тиреоидэктомия значительно уменьшает содержание свободных аминокислот в скелете и во всем организме за исключением аргинина и валина, уровень которых не меняется. Гипофизэктомия оказывает противоположное воздействие на содержание аминокислот. В плазме крови при тиреотоксикозе возрастает содержание тирозина, а также глутаминовой кислоты (K. L. Melton et al., 1964). Стабильно высокие цифры содержания тирозина в крови боль-

ных гипертиреозом и снижение его уровня при гипотиреозе позволили K.Siersbaek-Nielsen (1966) рекомендовать определение тирозина в плазме крови для диагностических целей. G.M.Besser (1968), кроме того, отмечает сниженную толерантность к тирозину у больных тиреотоксикозом.

В последние годы получены экспериментальные данные, показывающие, что содержание глутаминовой кислоты в мозгу возрастает при гипертиреозе и падает после тиреоидэктомии (E.M.Мискич и авт., 1969). Возможно, что изменение содержания аминокислот в крови и тканях при указанных состояниях связано с активностью аминотрансфераз, обнаруживающих выраженную зависимость от гормонов щитовидной железы (Л.Л.Алиевская, 1965; Л.Л.Алиевская и С.Я.Манланский, 1967; Ж.И.Акопян, 1965; W.Rotzsch, 1966; G.Hellthaler et al., 1967; G.Schäfer a. L.Nägel, 1968).

Введение аминокислот оказывает существенное воздействие на функциональное состояние щитовидной железы. Включение в рацион с недостаточным количеством белка смеси всех незаменимых аминокислот и глицина нормализует поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. Однако один глицин оказывает угнетающее действие (A.Cantone et al., 1964). У больных тиреотоксикозом тирозин увеличивает содержание в крови связанного с белком йода (H.E.Farran a. E.S.Shalom, 1966). Введение крысам цистаминна или цистеаминна увеличивает аккумуляцию радиоактивного йода щитовидной железой, блокированную тиоурацилом или метилтиоурацилом (J.Wolff a. J.E.Rall, 1965). Четкое антигипертиреоидное действие обнаружено у метионина. Под влиянием этой аминокислоты снижается катаболическое действие тироксина (М.Д.Ильченко и В.А.Першин, 1969), усиливается антигипертиреоидное действие метилтиоурацила (A.K.Kano et al., 1968). Возможно, что метионин оказывает воздействие на щитовидную железу через центральные механизмы, так как установлено его активное включение в

ядра гипоталамуса и переднего гипофиза (А.И. Попов, 1968). Все это является основанием для успешного применения метионина при лечении больных тиреотоксикозом (Г.А. Кулиева и авт., 1960).

Проведены лишь единичные исследования по изучению влияния глутаминовой кислоты на состояние щитовидной железы. К. Jao et al. (1957), скармливая кроликам глутаминовую кислоту, обнаружили инволюцию щитовидной железы, а также яичек. Авторы полагают, что механизм действия глутаминовой кислоты состоит в том, что она через  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту и ЦГК образует янтарную, далее фумаровую кислоту, которая и вызывает перерождение щитовидной железы. С другой стороны, J. Ionek (1960) выявил гиперфункцию щитовидной железы под влиянием глутаминовой кислоты. Эти единичные и противоречивые факты не позволяют составить представление о характере изменений щитовидной железы под влиянием глутаминовой кислоты. Нуждается в раскрытии и механизм этого воздействия.

Можно предположить, что действие глутаминовой кислоты осуществляется не только непосредственно на ткань щитовидной железы, но и на ее центральные регуляторные механизмы. Уже говорилось о роли глутаминовой кислоты в обмене гипофиза и гипоталамуса. К этому следует добавить, что в тиреотропном гормоне гипофиза из всех аминокислот наибольшая доля (16,5%) приходится на глутаминовую кислоту (J.G. Pierce et al., 1960), а выделяющийся в гипоталамусе тиреотропин стимулирующий фактор (TRF) среди шести аминокислот содержит глутаминовую кислоту (V. Schreiber, 1963).

Изложенные данные литературы о биологической роли глутаминовой кислоты и эффектах ее введения позволяют заключить, что действие глутаминовой кислоты на различные стороны обмена веществ проявляется двумя путями.

I. Непосредственным участием глутаминовой кислоты в многооб-

разных реакциях обмена веществ (источник легко усвояемого азота, связывание избытка аммиака, субстрат окисления и т.д.).

2. Учитывая важную роль глутаминовой кислоты в деятельности нейроэндокринного аппарата, можно полагать, что ее влияние на процессы тканевого метаболизма совершается путем изменения функционального состояния центральной нервной системы и желез внутренней секреции. Среди последних известная роль в механизме действия глутаминовой кислоты может быть отведена щитовидной железе, гормоны которой оказывают регулирующее влияние на активность многих ферментов, на процессы углеводного, жирового, белкового, энергетического и других видов обмена.

Этот вопрос о роли щитовидной железы в механизме действия глутаминовой кислоты не нашел достаточного освещения в литературе. Между тем, изучение воздействия глутаминовой кислоты на щитовидную железу и связанные с ней показатели обмена веществ имеет не только теоретическое значение, но представляет и практический интерес, поскольку решение этого вопроса позволит уточнить показания и противопоказания к применению глутаминовой кислоты в связи с функциональным состоянием щитовидной железы. Решение поставленной задачи особенно важно в условиях Урала, который относится к эндемичным по зобу геохимическим областям. Наконец, в случае выявления выраженного воздействия глутаминовой кислоты на функцию и состояние щитовидной железы можно будет ставить вопрос об испытании этой аминокислоты в клинических условиях для лечения больных с тиреоидной патологией.

Учитывая изложенное, в настоящей работе были поставлены следующие задачи:

I. Изучить некоторые показатели обмена веществ и функциональное состояние щитовидной железы при длительном включении глутами-

новой кислоты в рацион с различным содержанием белка и йода.

2. Исследовать действие глутаминовой кислоты как пищевой добавки при нарушении функции щитовидной железы и обмена веществ у животных с экспериментальным гипер- и гипотиреозом.

3. Выяснить влияние глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях печени в условиях гипоксии и тиреоидэктомии.

4. Определить воздействие глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы при различных формах гипоксии.

5. Осветить некоторые стороны механизма действия глутаминовой кислоты на процессы гормонаобразования в щитовидной железе.

## Г Л А В А 2

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поставленные в работе задачи по изучению функционального состояния щитовидной железы после введения глутаминовой кислоты решались с использованием комплекса методов, которые взаимно дополняли и уточняли друг друга. Применялись только методы, которые дают ту или иную информацию о функции щитовидной железы. Поэтому основное количество освоенных методик посвящено непосредственно изучению щитовидной железы, ее состояния и функции. Исследование показателей обмена веществ имело лишь вспомогательное значение и касалось тех процессов, которые в той или иной мере зависят от функционального состояния щитовидной железы.

Все исследования проведены на беспородных взрослых крысах - самцах весом от 150 до 300 г. Для отдельных серий эксперимента подбирались крысы одного завоза с небольшими колебаниями веса. Крысы до опыта содержались на обычном смешанном виварном рационе, включающем мясо, молоко, хлеб, овощи, витамины, мел и др.

Крысы использовались в качестве экспериментального животного в силу того, что по общему мнению их характер питания и обмен веществ ближе всего соответствует таковым у человека (А.Е. Браун - штейн, 1957). Являясь всеядными животными, крысы позволяют тем самым широко варьировать состав пищевого рациона в эксперименте. Выбор белых крыс представлял еще и то преимущество, что на этих животных проведены обширные исследования по изучению влияния питания как на организм в целом, так и на отдельные его органы. Таким образом, создавались благоприятные условия для сравнительного анализа результатов дальнейших исследований.

Использование в эксперименте самцов обусловлено стремлением исключить другие гормональные влияния, возможные у самок в связи с течкой (Б.В. Алешин и Н.Г. Цариковская, 1965; М.Ш. Садыкова и авт.,

1969). Учитывая сезонные колебания функциональной активности щитовидной железы (Л.А.Исаакян и А.Л.Избинский, 1951; M.Yoshimura et al., 1966), все исследования проводились в зимнее время (с октября по май месяц).

Изучение влияния глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы проводилось в условиях хронического и острого опыта. Это имеет значение для возможного использования результатов в клинической практике, так как глутаминовую кислоту применяют в лечебных целях не только однократно, но и в течение длительного времени, иногда до 2-8 месяцев (Г.Мак-Ильвейн, 1962). Кроме того, было учтено все расширяющееся применение глутаминовой кислоты как пищевой добавки в питании здоровых и больных людей (Е.Н.Волков и авт., 1957; А.А.Андреев, 1960; В.Л.Кретович и В.И.Яковлева, 1960; А.Д.Гололобов, 1966).

Острый опыт на крысах проводился в условиях нормального атмосферного давления и при гипоксической гипоксии. В последнем случае крыс (по 2 шт.) помещали на 1 час в приточно-вытяжную барокамеру емкостью 3920 см<sup>3</sup>, где создавали разрежение, соответствующее высоте 8 тыс.м. Исследования по изучению процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях печени проводили с учетом результатов Н.А.Глотова (1966, 1967) при 2-х часовой гипоксии. Степень разрежения воздуха контролировали аэтиметром. Подъем на заданную "высоту" производили в течение 3-5 минут, спуск длился около 1 минуты. В одной из серий опытов крысы подвергались плаванию в течение 1 часа в ванне с температурой воды 33-34°.

Для изучения роли щитовидной железы в механизме действия глутаминовой кислоты на обменные процессы часть животных была подвергнута тиреоидэктомии. Техника операции была следующей. После дачи эфирного наркоза производили удаление шерсти на шее в области

щитовидного края. Операционное поле обрабатывали 96° этиловым спиртом и, придерживаясь средней линии, делали рассечение кожных покровов от переднего угла нижней челюсти длиной 1,5-2 см., кожу отводили крючками в стороны, тупым путем раздвигали мышцы и фасции и обнажали щитовидную железу. Пинцетом захватывали за нижний край левой доли этой железы и отсепаровывали ее тупым способом. Одновременно с этой долей удаляли и перешеек. Затем таким же образом удаляли правую долю. Кровотечение останавливали, прижимая кровоточащие сосуды стерильными ватными шариками. После этого накладывали непрерывный шов на кожу. В послеоперационном периоде животных содержали на обычной диете и через 6-7 дней брали в опыт.

Глутаминовую кислоту вводили подкожно в паховую область крысы из расчета 1 г на 1 кг веса (6,7 миллимоля 1 кг). Эта доза многократно испытана в эксперименте (А.М.Генкин и Н.А.Удинцев, 1959; А.М.Генкин и М.С.Волков, 1959; Т.А.Браков, 1960; Ю.М.Гефтер и авт. 1962; А.М.Генкин и Н.А.Глотов, 1967 и Н.А.Удинцев, 1968 и др.) и примерно соответствует дозировкам глутаминовой кислоты в клинике (Т.Н.Волкова, 1960; З.В.Горбунова и авт., 1960; Г.Мак-Ильвейн, 1962; Т.Э.Вогуликина, 1963 и др.). Поскольку чистая глутаминовая кислота слабо растворима, готовили ее мононатриевую соль путем растворения в  $\text{H}_2\text{O}$   $\text{NaOH}$ . Полученный 10% раствор глутаминовой кислоты доводили до нейтральной реакции и использовали для введения животным в объеме 1 мл на 100 г веса. При дальнейшем изложении под термином "глутаминовая кислота" понимается нейтральный ее раствор мононатриевой соли. Контрольным животным вместо глутаминовой кислоты подкожно вводили равновеликий объем физиологического раствора. С учетом скорости всасывания глутаминовой кислоты (А.П.Никифоров и К.С.Ждакина, 1966; А.М.Генкин и А.П.Никифоров, 1967) гипоксию создавали через 30 минут после инъекции и забивали крыс декапитацией тотчас после извлечения из барокамеры.

Опыты с длительным введением глутаминовой кислоты проводились на крысах, которые содержались в индивидуальных клетках. Каждая клетка имела сетчатое дно, что необходимо для исключения копрофагии. В целях адаптации крыс к условиям индивидуального содержания их после взвешивания рассаживали в клетки и кормили оптимальным полусинтетическим рационом. Исследуемый рацион начинали давать через 7-8 дней, когда вес крыс стабилизировался. Опыт продолжался 2 месяца. Состав полусинтетического рациона, разработанного институтом питания АМН СССР, приведен в таблице I. В качестве белкового компонента избран животный белок казеин, который согласно последним данным (М.П.Черников, 1967; Д.М. Hegsted, 1968) легко гидролизуется в нативном состоянии и обладает максимальной биологической ценностью. Витамины водорастворимой группы поступали с дрожжами

Таблица I  
Состав полусинтетического рациона (в г на крысу в сутки)

Компоненты	Полноценный рацион (18% белка)	Малобелковый рацион (3,5% белка)
Казеин	3,87	0,13
Крахмал	9,75	13,36
Сахар-песок	2,70	2,77
Масло растительное	2,41	2,47
Дрожжи	1,30	1,30
Бумага фильтровальная	0,20	0,20
Солевая смесь	0,80	0,80
Общий вес	21,03	21,03

Витамины А и Д добавлялись в растительное масло в количестве 20 и 4 ед на крысу в день соответственно.

Солевая смесь, разработанная R.W.Hubbell et al. (1937) и

одобренная инструкцией института питания АМН СССР от 27/ХІ-52 г., имела состав, представленный в таблице 2.

Таблица 2  
Состав солевой смеси полусинтетического рациона для крыс

Название соли	Количество в г
Углекислый кальций ( $\text{CaCO}_3$ )	547,0
Углекислый натрий ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )	25,0
Хлористый натрий ( $\text{NaCl}$ )	69,0
Хлористый калий ( $\text{KCl}$ )	112,0
Фосфорнокислый калий однозамещенный ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )	212,0
Иодистый калий ( $\text{KI}$ )	0,08
Фосфорнокислое железо $(\text{Fe}_3\text{PO}_4)_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$	20,05
Фтористый натрий ( $\text{NaF}$ )	1,0
Сернокислый магний ( $\text{MgSO}_4$ )	16,0
Сернокислый марганец ( $\text{MnSO}_4$ )	0,35
Сернокислый калий ( $\text{K}_2\text{SO}_4$ )	0,17
Сернокислая медь ( $\text{CuSO}_4$ )	0,9
Сернокислый цинк ( $\text{ZnSO}_4$ )	0,9

В оптимальном суточном рационе крысы содержание белков составляет 3,82, жиров - 2,46, углеводов - 11,40 г. Из общей калорийности - 85,2 килокалорий - на долю белков приходится 18%, углеводов - 55 и жиров - 27%.

В зависимости от задачи эксперимента состав рациона менялся. Полноценный рацион содержал достаточное количество белка (18% калорийности рациона). Помимо этого использовался малобелковый рацион (3,5% белка от калорийности). В этом случае для создания изокалорийности рационов вместо белка добавлялось соответствующее количество крахмала. В малобелковом рационе из общей калорийности -

85,2 ккал — на долю белков приходится 3,5%, углеводов — 69,5, жиров — 27%.

Изучение малобелкового питания проводилось в связи с тем, что согласно литературным данным анаболическое действие глутаминовой кислоты более четко проявляется на фоне недостаточного содержания белка в диете (E. Kofrani a. F. Jekat, 1964; J. H. Hutchinson a. D. H. Labbi, 1964; I. H. Asley a. H. Fisher, 1967), а также учитывая выраженное воздействие дефицита белка на структуру и функцию цитовидной железы (Ю. М. Окорокова, 1962; А. И. Штенберг, 1962; А. И. Штенберг и авт., 1963).

Как известно, количество йода в рационе оказывает выраженное воздействие на функциональное состояние, размеры и морфологию цитовидной железы. В связи с этим использовались рационы с достаточным количеством йода (йодистый рацион) и его дефицитом (малойодистый рацион). В последнем случае из солевой смеси исключался йодистый калий. Йодистый рацион крыс содержал 65 гамм йодистого калия на крысу в сутки, что в пересчете на йод составляет 49 гамм. В малойодистом рационе йод поступал лишь с компонентами пищи и согласно исследованиям Ю. М. Плотниковой (1958) его количество составило 0,45—0,50 гамм на крысу в сутки.

Экспериментальный тиреотоксикоз вызывался внесением в рацион измельченного тиреоидина из расчета 20 мг на 100 г веса в сутки. По мере снижения веса крыс в ходе эксперимента в количество добавляемого тиреоидина вносилась поправка. Доза тиреоидина выбрана в соответствии с опытом многих авторов (Д. С. Саркисов и П. И. Ремезов, 1960; Г. А. Доста, 1963; В. Н. Славнов, 1963) и вызывает тиреотоксикоз средней тяжести. По литературным данным (М. П. Горбунова, 1965), в цитовидной железе молодой крысы ежедневно образуется 5—7 мкг тироксина. В 1 г тиреоидина содержится около 1 мг тироксина (А. В. Азявчик, 1949). В пересчете на примененную дозу это со-

ставляет около 20 мкг в день. Таким образом вводимое количество тироксина лишь в 3-4 раза превышает его эндогенный синтез. Тиреоидный токсикоз у крыс вызывался на фоне полноценного и малобелкового рационов. При планировании последней серии экспериментов было учтено выраженное неблагоприятное влияние сочетанного воздействия дефицита белка и тиреоидина и слабую выживаемость животных в этих условиях. Поэтому первый месяц опыта тиреоидин вводился в рацион с достаточным количеством белка, а в течение второго месяца крысы получали тиреоидин с диетой, содержащей 3,5% белка.

Экспериментальный гипотиреоз создавался добавлением в корм 6-метилтиоурацила из расчета 15 мг на 100 г веса. Примерно такие дозы применяли для создания экспериментального гипотиреоза другие исследователи (Д.С.Саркисов и П.И.Ремезов, 1960; Л.В.Бурцева и авт., 1962; В.Н.Славнов, 1963; В.Л.Кардашев и авт., 1964; Р.П.Ольнянская, 1964).

Во всех хронических наблюдениях опытным группам крыс в отличие от контрольных в корм примешивалась нейтрализованная глутаминовая кислота в количестве 100 мг на крысу в день.

Смесь всех ингредиентов диеты, составленную в соответствии с таблицами I и 2, вместе с изучаемыми добавками взвешивали всегда в одну и ту же посуду отдельно для йодистого и малоiodистого рациона и, помешивая, заливали кипящей дистиллированной водой до образования густой клейкообразной массы. По охлаждении ее развешивали по порциям для каждой крысы, оформляя в виде шарика. Двухсуточную норму рациона животные получали через день утром. Дистиллированную воду для питья крысы получали неограниченно. В течение 2-х месячного содержания животных за ними велось систематическое наблюдение. Оценивалось состояние и поведение крыс, поедаемость корма, характер экскрементов и т.д.

Для характеристики функционального состояния щитовидной желе-

зы и обмена веществ определяли: вес животных в динамике, потребление кислорода, стандартный обмен и дыхательный коэффициент, поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, ее вес, гистологическое строение и гистохимические показатели, определение белковосвязанного йода в крови и распределение радиоактивных гормонов в щитовидной железе. Кроме того, проводилось определение содержания холестерина, сахара, **белка** в крови и гликогена в печени и мышцах. В отдельных сериях опытов изучалась интенсивность дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени, определялась активность аланин-, аспартат- и тирозинамиотрансфераз в печени и щитовидной железе, а также протеолитическая активность, пероксидаза и каталаза в тиреоидной ткани. Для получения сравнимых биохимических показателей животных перед забоем или прижизненным исследованием лишали корма на 12-16 часов.

1. Взвешивание животных в динамике позволяет оценивать преобладание процессов анаболизма или катаболизма, интенсивность которых может меняться в зависимости от функционального состояния щитовидной железы, а также под действием малобелковой диеты и глутаминовой кислоты. Крыс взвешивали при рассаживании в индивидуальные клетки, после периода адаптации (исходный вес) и затем через каждые 10 дней. Результаты выражались в величине абсолютного веса, а также в процентах к исходному.

2. Поглощение кислорода и стандартный обмен достаточно точно характеризует направленность обмена веществ, общую интенсивность окислительных процессов, зависящую, главным образом, от функционального состояния щитовидной железы (Е.М. Беркович, 1964; Р.П. Ольнянская, 1964; J.R. Tata et al., 1962, 1963; J.R. Tata, 1964). При выборе данного показателя имело значение участие глутаминовой кислоты в окислительных процессах (H.A. Krebs a. D. Bellamy, 1960) и ее влияние на поглощение кислорода (А.М. Генкин и Н.А. Удильцев, 1958, 1959).

Понятие основной обмен (*basal metabolism*) возникло в результате исследований на человеке и означало первоначально ту минимальную энергию, которую расходует ночью неподвижный спящий голодный человек в термонеutralной зоне. Использование этого показателя на животных оказалось невозможным (сон, подвижность и т.д.). Поэтому аналогичный показатель, определяемый у животных, обозначается как стандартный обмен (*standart metabolism*), то есть обмен в доступных для исследователя, но строго стандартных условиях (В.Р.Дольник, 1968). Он почти в два раза выше гипотетического основного обмена.

Исследование стандартного обмена проводилось до опыта, через 30 и 60 дней содержания крыс на экспериментальном рационе. При проведении острых опытов поглощение кислорода и стандартный обмен определялись дважды у одних и тех же животных: до инъекции глутаминовой кислоты или физиологического раствора и через три часа после нее. В случае гипоксии повторное определение поглощения кислорода производили сразу после удаления крыс из барокамеры или через 30 минут. Такой 30-минутный интервал необходим для ликвидации кислородной задолженности, вызванной пребыванием животных в условиях гипоксии. Определение стандартного обмена и поглощения кислорода проводилось после 12-16 часов голодания крыс и обязательно в утренние часы.

Для определения поглощения кислорода животными использовался несколько измененный метод О.В.Шевченко (1962) с учетом усовершенствований, внесенных Г.П.Смирновым (1963). В установке открытого типа (рис.2) определенный объем воздуха (5 л) вытеснялся водой и пропусклся с постоянной скоростью (0,5 л в 1 мин.) через камеру с животным. Емкость камеры 1670 мл. На десятой минуте опыта выходящий из камеры воздух ("выдыхаемый") отбирался в сосуд емкостью 250 мл и затем исследовался в газоанализаторе Холдена

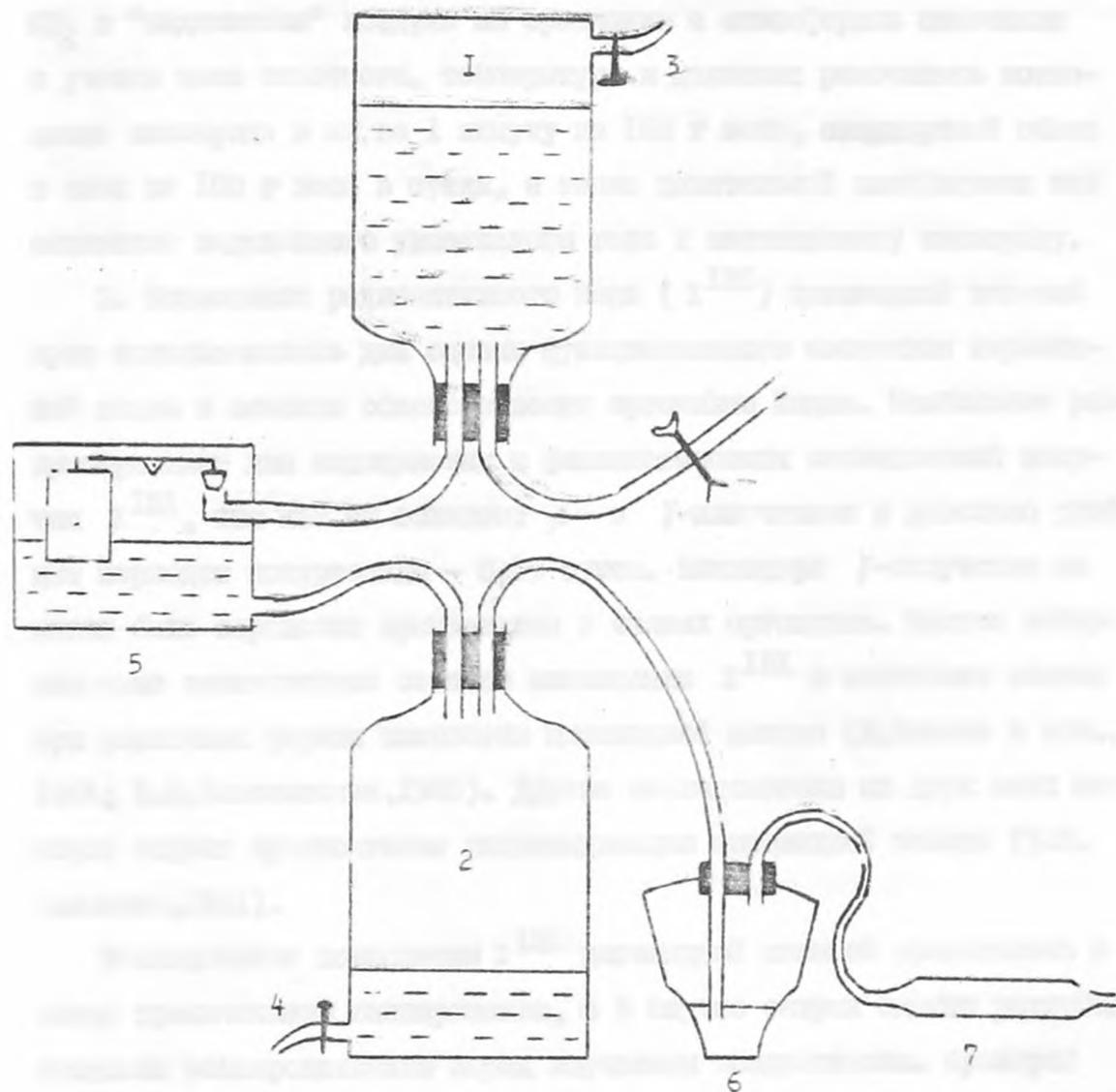


Рис. 2. Схема аппарата для определения поглощения кислорода у крысы. 1, 2 - бутылки, в которых подкисленная вода выливается из верхней в нижнюю, 3, 4 - краны для поступления воздуха в бутылку, из которой выливается вода, 5 - распределительный бачок, обеспечивающий постоянную скорость подачи воды, 6 - эксикатор с животным, 7 - ампула для забора "выдыхаемого" воздуха.

(П.Е.Сыркина,1956). Полученная разница в содержании кислорода и  $CO_2$  в "выдыхаемом" воздухе по сравнению с атмосферным позволяла с учетом веса животного, температуры и давления рассчитать поглощение кислорода в мл за 1 минуту на 100 г веса, стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки, а также дыхательный коэффициент как отношение выделенного углекислого газа к поглощенному кислороду.

3. Поглощение радиоактивного йода ( $I^{131}$ ) щитовидной железой крыс использовалось для оценки функционального состояния тиреоидной ткани и степени обеспеченности организма йодом. Наибольшее распространение для медицинских и физиологических исследований получили  $I^{131}$ , так как он обладает  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучением и довольно удобным периодом полураспада - 8,05 суток. Благодаря  $\gamma$ -излучению он может быть определен приблизительно в тканях организма. Многие авторы отмечают соответствие степени поглощения  $I^{131}$  и основного обмена при различных формах патологии щитовидной железы (Б.Палиев и авт., 1964; В.Ф.Колосовская,1965). Другие исследователи из двух этих методов отдадут предпочтение радиоиндикации щитовидной железы (К.П.Калинина,1961).

Исследование поглощения  $I^{131}$  щитовидной железой проводилось в конце хронического эксперимента, а в случае острых опытов радиоiod вводился непосредственно перед изучаемым воздействием. Препарат вводили внутрибрюшинно в количестве 0,2 микрои на крысу в 1-2 мл физиологического раствора. Такие небольшие дозы радиоактивного йода при изучении функции щитовидной железы прошли серьезную апробацию на кафедре гигиены питания Свердловского медицинского института (Ю.И.Плотникова,1958; Ю.Н.Еремин,1959) и в других лабораториях (В.В.Натаров,1964; J.R.Cameron a. D.V.Bell,1962). Малые дозы йода давая полную информацию о состоянии щитовидной железы, исключают ее радиационное повреждение. Радиоактивный йод вводился без носи-

теля, поскольку дополнительное количество стабильного изотопа препятствует связыванию  $^{59}\text{Fe}$  цитовидной железой (А.И.Войнер, 1960; R.D. Stewart and I.P.Murray, 1967).

Измерение радиоактивности проводилось путем прикладывания  $\gamma$ -щупа к области шеи животного на установке ПП-3 ("Волна"). Кривые фиксировали около  $\gamma$ -щупа со счетной трубкой ИС-4 вручную, реже используя специальное приспособление, описанное Г.К.Герсамия и С.В.Шолоховым (1960), а также В.В.Натаровым и И.И.Швайко (1964). Подсчет вели в течение 2-3 минут. Результаты за вычетом фона выражались в импульсах в минуту и в процентах к введенной дозе.

В первоначальных исследованиях измерение поглощения  $^{59}\text{Fe}$  проводилось через 1, 2, 4 и 24 часа после введения радиоактивного йода, как это практикуется часто в эксперименте и клинике (К.К.Маслова, 1959; М.Н.Фатеева, 1960; Я.Х.Туракулов, 1961; Н.М.Дразнин, 1961; П.И.Егоров и А.З.Цфасман, 1962, 1967; И.Т.Калицкий, 1966; М.М.Петрова и Л.И.Курбатова, 1968; B.Klein, 1965).

Для получения более полного представления о функции цитовидной железы предложено производить измерение радиоактивности с короткими интервалами и длительное время (Ю.И.Плотникова, 1958; Ю.Н.Бремин, 1959; А.Х.Мирходжаев и Н.К.Муратходжаев, 1964). В настоящее время разработаны методы и непрерывной регистрации активности радиоизотопа в цитовидной железе (В.К.Модестов и авт., 1966). В наших исследованиях измерение радиоактивности проводили через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 48 и 72 часа после введения  $^{59}\text{Fe}$ . Такое подробное исследование позволяет установить скорость поглощения изотопа цитовидной железой, максимальную концентрацию и момент ее получения, темп выхождения радиоактивного йода из железы. Это имеет принципиальное значение для оценки результатов в условиях различной йодной обеспеченности. Согласно установившимся представлениям (А.И.Штенберг и Ю.И.Огорокова, 1961; Н.М.Шинкерман, 1963) уровень

поглощения  $I^{131}$  рассматривается как показатель содержания йода в организме, а скорость наступления максимума считают показателем функции щитовидной железы.

4. Вес щитовидной железы крыс отражает ее реакцию на тирео-тропные и антитиреоидные вещества, дефицит или избыток йода, а также содержание белка в рационе. После декапитации крыс щитовидные железы выделяли, фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 3 суток, отсепаровывали от гортани и окружающих тканей и взвешивали на торсионных весах с точностью до 0,5 мг. Рассчитывали относительный вес щитовидной железы в мг на 100 г веса. Гипофиз извлекали тотчас после декапитации крыс, высушивали между фильтрами и взвешивали. Результаты выражали в мг на 100 г веса.

5. Гистологическое исследование является полноправным методом для оценки не только структуры, но и функции щитовидной железы. Для приготовления гистологических препаратов щитовидные железы, фиксированные в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы в количестве около 50 для каждой железы делались микротомом толщиной 10-12 микрон. Использовали для исследования срезы из средней части железы. Окраска производилась гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

При микроскопировании препаратов обращалось внимание на величину и форму фолликулов, состояние коллоида, интенсивность его окраски, наличие вакуолизации, высоту стояния фолликулярного эпителия, состояние цитоплазмы и ядра, развитие межфолликулярной тиреоидной ткани и кровеносных сосудов.

В сериях опытов с добавлением тиреоидина и метилтиоурацила проводилось также взвешивание и гистологическое изучение гипофиза с обращением внимания на структуру передней доли. Препараты гипофизов фиксировались в течение суток в жидкости Буайена, а затем в 70° спирте.

6. Гистохимическое исследование цитовидной железы служит ценным дополнением к гистологическому анализу. В последние годы работами отечественных авторов (В.Б.Золотаревский и В.М.Левинсон, 1960; К.А.Зуфаров и авт., 1961; Б.С.Касавина и авт., 1963, 1964, 1969; Г.П.Рушковский, 1964; Н.М.Шликерман и Г.П.Рушковский, 1968; В.С.Прокопчук, 1969) установлено диагностическое и функциональное значение нуклеиновых кислот и мукополисахаридов цитовидной железы. Считается общепризнанным, что возрастание содержания РНК в коллоиде и цитоплазме эпителиальных клеток свидетельствует об увеличении функциональной активности цитовидной железы (Б.С.Касавина и авт., 1964; Г.П.Рушковский, 1964; А.Д.Южнец, 1965; Р.К.Исламбеков и И.К.Кадыров, 1968; Г.П.Рушковский и А.Д.Южнец, 1968; В.С.Прокопчук, 1969). Возрастание содержания РНК в гипертиреоидных узлах цитовидной железы установлено и химическим методом (С.К.Халиков, 1969).

Что касается ДНК, то ряд авторов также наблюдал возрастание ее содержания в ядрах эпителия при гиперфункции цитовидной железы (С.А.Петрова, 1965; А.Д.Южнец, 1965; Р.К.Исламбеков и И.К.Кадыров, 1968). Однако детальное изучение этого вопроса показало (В.С.Прокопчук, 1969), что такое увеличение содержания ДНК является кажущимся и определяется изменением формы и величины клеточных ядер. Неизменность содержания ДНК в цитовидной железе с разной функциональной активностью показана и химическим методом (Я.Х.Туракулов и авт., 1968).

Большое диагностическое значение придается определению мукополисахаридов (гликозаминогликанов) в цитовидной железе. Основной белок цитовидной железы тиреоглобулин по химическому составу представляет собой мукопротеид, в состав которого входят нейтральные мукополисахариды. Поэтому содержание последних отражает количество коллоида в фолликулах и снижается при гиперфункции ци-

товидной железы (Э.Н.Александрова, 1968; Г.П.Рушковский и А.Д.Жилец, 1968; Н.М.Шинкерман и Г.П.Рушковский, 1968; Б.С.Касавина и авт., 1969). Кроме того, в коллоиде присутствуют в небольшом количестве кислые или сульфатированные мукополисахариды, содержание которых меняется параллельно изменениям функции цитовидной железы (Г.П.Рушковский и А.Д.Жилец, 1968; Н.М.Шинкерман и Г.П.Рушковский, 1968; Б.С.Касавина и авт., 1969).

В наших исследованиях нейтральные мукополисахариды выявлялись ШИК-реакцией (окраска реактивом Шиффа). В качестве контроля использовалась амилаза слюны. Кислые мукополисахариды обнаруживались реакцией Хейла и толудиновым синим (Э.Пирс, 1962). Контроль проводили с бактериальной гиалуронидазой. Выявление нуклеиновых кислот (РНК и ДНК) производили по методу Бреше и Фельгена. Для контроля использовались рибо- и дезоксирибонуклеазы.

7. Определение высоты фолликулярного эпителия позволяет объективно оценивать функцию цитовидной железы по гистологическим препаратам. Измерение высоты эпителия проводилось у каждой крысы на 1-2 срединных срезах путем промера 40-50 эпителиальных клеток окулярным микрометром ММ-9-2. Результаты выражались в микронах.

8. Определение относительного веса внутренних органов может характеризовать реакцию организма в целом и отдельных его систем на дефицит белка. Взвешивание печени, почек, сердца, легких и селезенки проводилось тотчас после умерщвления животных. Результаты выражали в мг на 100 г веса.

9. Определение влаги в печени имеет значение в связи с реакцией этого органа на дефицит белка. Для этой цели навеску печени высушивали до постоянного веса при температуре 105°. Результаты выражали в процентах.

10. Определение белковосвязанного йода (СВЙ) рассматривается как современный и точный метод, характеризующий функцию цитовид-

ной железы. Ценность метода возрастает в связи с тем, что уровень СБМ не зависит от содержания йода в пище (М.Л.Ионин и В.Р.Слободской, 1967). Гормоны щитовидной железы циркулируют в крови в связанной с белком форме. Тироксина связывающей способностью обладают преальбумин, альбумин, и  $\gamma$ -глобулин (Я.Х.Туракулов, 1963; Г.С.Степанов, 1969; K.Levina a. S.Linde, 1963; A.Cantera et al., 1966; G.Crouzat-Reynes et al, 1967). В последние годы установлено, что содержание белковосвязанного йода четко отражает количество тироксина в крови (B.G.Anderson, 1968; P.P.Smyth a. D.K.O'Donovan, 1968).

Среди методов определения СБМ кроме классического метода S.V.Barker et al. (1951) существует большое число модификаций (Т.Ф.Комарова и авт., 1964; А.А.Великосельская, 1965; S.Natelson, 1961; J.I.Routh, 1963; S.G.Chakrabarti a. D.White, 1964; M.A.Lopez et al., 1964; A.Lepp et al, 1965; J.B.Ispla, 1967), вплоть до автоматического варианта (J.Benotti a. N.Benotti, 1963; C.O.Stevens a. N.G.Levandoski, 1963; E.Austin a. J.A.Коерке, 1966). Нами использовалась модификация, описанная Г.С.Степановым (1965).

Реактивы: 1. 10%  $ZnO_4 \cdot 2H_2O$

2. 0,5N NaOH (на титрование 10,0 мл  $ZnO_4$  с 2-3 кап. фенол-фталейна идет 10,8-11,2 мл NaOH).

3. 2N KOH.

4. 7N раствор серной кислоты.

5. Серно-солянокислый реактив. 300 мл бидистиллированной воды смешивают с 98 мл конц.  $H_2SO_4$  (Савеля). После охлаждения добавляют 27 мл конц. HCl, перемешивают и доводят водой до 500 мл.

6. Стандартные растворы йода: 1) 130,8 мг KI в 1 л воды, 2) 2 мл раствора 1 в 1 л. воды, 3) 10 мл раствора 2 в 50 мл воды. Рабочий раствор содержит 0,04 мкг йода в 1 мл.

7. 0,02N раствор церия аммония сульфата в 1,6N  $H_2SO_4$ . 12,65 г  $Ce(SO_4)_2 \cdot 2(NH_4)_2 SO_4 \cdot 4H_2O$  растворяют в 500 мл воды, после чего добавляют 230 мл 7N  $H_2SO_4$ . Когда раствор посветлеет, доводят водой до 1 л. Хранят в темной склянке.

8. 0,1N арсенит натрия ( $NaAs_2O_2$ ). Для приготовления 4,95 г мышьяковистого ангидрида ( $As_2O_3$ ) растворяют при нагревании в 25 мл 1N  $NaOH$ , после чего приливают около 300 мл воды. Добавляют 7N  $H_2SO_4$  до pH 3-4 и доводят водой до 1 л. Хранят в темной склянке.

Ход определения: в пробирки из пирекса диаметром 2,0-2,2 см помещают 0,5 мл сыворотки, добавляют 7,5 мл бидистиллированной воды, 1 мл 10% сернокислого цинка. После перемешивания приливают 1,0 мл 0,5N раствора едкого натра и вновь перемешивают палочкой. Содержимое пробирок центрифугируют при 3 тыс.об/мин. 20 минут. Надосадочную жидкость сливают, к осадку приливают 10,0 мл бидистиллята, перемешивают палочкой и вновь центрифугируют. Промывание осадка проводят три раза. К промытому осадку добавляют 1,0 мл 2N  $KOH$ , перемешивают палочкой до растворения осадка. Пробы сушат 16-18 часов при  $90 \pm 5^\circ$ , а затем сжигают 1 час при  $600 \pm 25^\circ$ . Для этого пробирки укладываются на дно муфельной печи в слегка наклонном положении и после достижения требуемой температуры выдерживают 1 час, периодически открывая дверку для выхода газов. Заданная температура поддерживается автоматическим устройством, смонтированным на пирометрическом милливольтметре типа МПЩр-54, и термопары хромель-алюмель. После окончания сжигания в охлажденную пробирку приливают 10,0 мл воды, тщательно перемешивают палочкой и центрифугируют при 3 тыс.об/мин. 20 минут. 4,0 мл центрифугата отмеривают в чистую пробирку, прибавляют 0,5 мл арсенита, 1,0 мл серно-солянокислого реактива. Смесь помещают в ультратермостат при температуре  $37 \pm 0,1^\circ$ . Через 10 минут добавляют 1,0 мл раствора

церию, перемешивают и оставляют стоять в термостате. Ровно через 20 минут определяют экстинцию на СФ-4 при 420 мик против воды. Количество йода в пробе оценивают с помощью кривой, которую определяют каждый раз вместе с опытом. Расчет:  $СБ/В = \frac{a}{b} \times 250$ , где  $a$  - количество микрограмм йода в пробе,  $b$  - количество плазмы, 250 - коэффициент, учитывающий разведение. Результаты выражают в мкг%.

II. Хроматографический анализ радиоактивных гормонов щитовидной железы позволяет оценивать отдельные звенья тироксиногенеза, характеризовать механизм действия тех или иных тиреотропных веществ, наиболее полно определять функциональное состояние тиреоидной ткани. Основные этапы метода - гидролиз тиреоглобулина, разделение аминокислот, подсчет радиоактивности - подверглись в последние годы тщательному изучению и усовершенствованию. В настоящее время помимо классического метода на фильтровальной бумаге (R.J. Block et al., 1958) существуют модификации хроматографии в тонком слое (G. Schneider a. C. Schneider, 1963; M.A. Faircloth et al., 1965; H. Schorn a. C. Winkler, 1965; C.D. West et al., 1965; O. Shapiro a. A. Gordon, 1966), с помощью активированного угля (I. Posner a. E. Pimental, 1963), ионообменных смол (G. Ponchon et al., 1963; K.E. Arosenius a. A. Parrow, 1964; N. Rigandiere, 1968), газожидкостная хроматография (L.V. Hansen, 1968). Учитывая, что щелочной, а тем более кислотный гидролиз тиреоглобулина приводит к частичному деиодированию гормонов (E.A. Колин, 1959; K. Inoue a. A. Taugog, 1967), проводилось переваривание белков щитовидной железы трипсином. Гидролизат обогащался экстракцией бутанолом. Для разделения йодсодержащих компонентов бутанолового экстракта использовали восходящую хроматографию на фильтровальной бумаге.

Реактивы: I, 0,15 M фосфатный буфер, pH 8,4.

2. Растворитель: н-бутанол - уксусная кислота - вода в соотношении 68:5:27.

3. Кислый н-бутанол, насыщенный водой, рН 3,0.
4. 0,5% нингидрин в ацетоне с добавлением 1% ледяной уксусной кислоты.
5. Трипсин лиофилизированный.
6. Тoluол.
7. 0,15% раствор хлористого калия.
8. Реактивы для обработки рентгеновской пленки.

Ход определения: Крысе внутрибрюшинно вводится  $I^{131}$  без носителя в 1,0-2,0 мл физиологического раствора из расчета 500 имп. в 1 минуту на 1 г веса (около 1 микрокури на крысу). Через 24 часа крысу забивают декапитированием. Щитовидную железу выделяют, промывают в 0,15% растворе хлористого калия, высушивают между фильтрами и гомогенизируют в 2,0 мл 0,15 м фосфатного буфера рН 8,4. К гомогенату добавляют 20 мг трипсина, 2 капли толуола для предупреждения микробного обсеменения и помещают в термостат при 37° на 48 часов. Экстракцию водистых компонентов из гидролизата щитовидной железы осуществляют бутиловым спиртом, насыщенным 2N HCL. Для этого к гидролизату добавляют 2-3 мл кислого бутанола, встряхивают на шуттель-апарате в течение 3-5 минут и после центрифугирования (1500 об/мин. в течение 7-10 минут) отсасывают слой бутанола в чистую пробирку. Экстракцию повторяют 3 раза. К объединенному бутаноловому экстракту приливают раствор аммиака до отчетливой щелочной реакции. Экстракт выпаривают досуха в водяной бане при 50-60° в токе азота. Сухой экстракт растворяют в 0,2 мл бутанола. Для хроматографического разделения используется такое количество экстракта, которое способно дать не менее 1-2 тыс. имп. в 1 минуту.

Хроматографическое разделение проводилось на ленинградской бумаге № 1 восходящим способом. Длина разгона 10 см. Бумага обрабатывалась 1% трилоном Б, разрезалась на листы размером 130x230 мм и расчерчивалась на 7 полос по 30 мм шириной. Экстракт наносился

полосой 25 мм на расстоянии 2 см от края бумаги. После высушивания края бумаги сшивались, чтобы образовался полый цилиндр, который помещался в эксикатор, на дно которого налит растворитель. После 2-х кратной разгонки хроматограмму высушивали и проявляли 0,5% раствором нингидрина. Для идентификации пятен на хроматограмме использовали метод свидетелей. Препараты моноидтирозина, диидтирозина, триидтиронина, и тироксина разводили в 0,1N NaOH, а затем добавляли 75° спирт до конечной концентрации 1 мг на 1 мл каждого вещества. Наносили на хроматографическую бумагу 0,04 мл стандартного раствора. В качестве свидетеля использовался и  $I^{131}$ .

Для количественной оценки йодсодержащих компонентов хроматограмму разрезали на полосы шириной 3 см и подсчитывали радиоактивность в 5-ти миллиметровых отрезках каждой полосы на радиометре ПП-8 ("Волна"), используя торцовый счетчик Т-25-БФЛ. Результаты выражались в процентах от общей радиоактивности хроматограммы. Полученные цифры использовались для вычерчивания кривой распределения радиоактивного йода на хроматограмме. Площадь всей кривой и отдельных пиков измерялась планиметром полярным ПП-2к, что позволяло узнать долю каждого радиоактивного компонента хроматограммы в процентах. В ряде случаев измерение площади проводилось весовым методом. Проведенное сравнение весового метода с планиметрией дало совпадающие результаты. При наличии достаточного количества радиоактивности хроматограмму заряжали в кассету с рентгеновской пленкой и экспонировали в течение 7-10 дней. Пленку обрабатывали контрастным проявителем.

12. Определение общего холестерина в крови является общепризнанным биохимическим критерием функции щитовидной железы. Особенно четко регистрируется гиперхолестеринемия при гипотиреозе (Ф.Л.Лейтес, 1962; Ф.А.Абдурахманов, 1965; В.Н.Славнов, 1965; Т.Н.Ловягина и Т.А.Синицина, 1967; P.Coeur et al., 1968). Гипертиреоз

часто, но не всегда, сопровождается снижением уровня холестерина в крови (Е.И. Ганелина и авт., 1965; П.И. Федорова и И.Г. Терехова, 1966). Кроме того, исследование содержания холестерина в крови позволяет получить представление об участии глутаминовой кислоты в липидном обмене, что не нашло отражения в литературе.

Имеется большой ассортимент методов определения холестерина и его фракций (К.И. Розенцвейг, 1962; М.Н. Маркова и А.А. Покровский, 1964 и др.). Для наших целей исследование фракций холестерина не представляло большой ценности, поэтому выбор пал на метод M. Mrcsov a. J. Tovarek (1958). Проведенное рядом авторов (М.В. Бавина и Г.А. Иванова, 1963; И. Горанов и И. Апостолов, 1967; А.И. Перцовский и П.И. Писаренко, 1967) сравнение этого метода с другими выявило его высокую точность, сочетающуюся с простотой и доступностью.

Реактивы: 1. 12% сульфосалициловая кислота в ледяной уксусной кислоте.

2. Ледяная уксусная кислота.

3. Ацетангидрид.

4. Серная кислота конц.

Ход определения: К 0,2 мл сыворотки крови прибавляют 0,2 мл ледяной уксусной кислоты, 1,0 мл сульфосалициловой кислоты и 3,0 мл ацетангидрида. Не размешивая, дают остыть, после чего прибавляют 0,4 мл концентрированной серной кислоты и размешивают. Пробы оставляют в темноте на 20 минут, после этого колориметрируют на ФЭК-М с красным фильтром в кювете 10 мм. Компенсационная жидкость: контрольная проба, содержащая воду вместо сыворотки. Расчет количества холестерина в мг% проводится с помощью калибровочного графика.

13. Определение сахара в крови проводилось как дополнительный тест свидетельствующий о состоянии углеводного обмена. При этом была учтена способность гормонов щитовидной железы вызывать ги-

пергликемию (Л.Г.Лейбсон,1962) и известный из литературы адреналоподобный эффект глутаминовой кислоты. Из большого числа методов определения сахара в крови (А.Е.Берман,1965; А.Н.Волков, 1965; А.М.Кац и авт.,1965; Ш.М.Шахмамудов,1966 и др.) нами использовался классический метод Хаттедорна-Ленсена, подробно описанный во многих руководствах (Н.Н.Пушкина,1963; А.Гиттер и Л.Гельмейер,1966 и др.).

14. Определение общего белка в сыворотке крови проводилось в связи с использованием малобелковой диеты. Кроме того, учтены данные литературы об анаболическом действии глутаминовой кислоты, а также изменение уровня белков крови при патологии щитовидной железы. Повидимому, изменение белковой картины крови не является патогномичным для различных форм тиреоидной патологии (К.И. Степанкина,1963; Г.С.Саралидзе,1964). Поэтому сочтено возможным ограничиться определением общего белка сыворотки крови. Исследование проводилось рефрактометрическим методом с помощью погружного рефрактометра.

15. Содержание гликогена в мышцах и печени является косвенным показателем направленности процессов обмена и функции щитовидной железы. Такое исследование необходимо также в связи с тем, что глутаминовой кислоте приписывают гликогенопластическую способность (А.М.Генкин и Н.А.Удинцев,1959; B.D.Ross et al,1967), а также адреналоподобное действие (R.Marcus a. C.Reaven,1967). Эти две точки зрения можно оценить в эксперименте с длительным включением глутаминовой кислоты в рацион животных. К тому же нет полной ясности в вопросе о содержании гликогена в тканях животных, получавших малобелковую диету. Из методов определения гликогена, в большинстве своем трудоемких (М.Е.Преображенская и В.М.Кузнецова,1963), выбран быстрый и точный метод по A.Kemp a. A.I.Kits van Heijningen (1954).

Реактивы: 1. 5% трихлоруксусная кислота (ТХУ) в 0,1% растворе сернокислого серебра.

2. Серная кислота конц.

Ход определения: По 1 г ткани (печень и мышца) растирается в ступке с кварцевым песком и 10 мл 5% ТХУ до получения хорошей суспензии. Весь гомогенат количественно переносится в пробирку, на которой отмечается уровень жидкости. Затем на 15 минут пробирку помещают в кипящую водяную баню для лучшей экстракции гликогена, после чего объем жидкости доводится до исходного. Содержимое пробирки вновь выливается в ступку, где повторно растирается, а затем центрифугируется 10 минут при 3 тыс. об/мин. К 1,0 мл прозрачного центрифугата добавляется 3,0 мл концентрированной серной кислоты и на 7 минут смесь помещается в кипящую водяную баню. После охлаждения раствор немедленно колориметрируется в ФЭК-М с зеленым фильтром. При большой концентрации гликогена, особенно в печени, центрифугат разводится в 2-10 раз. Концентрацию гликогена в мг% рассчитывают по калибровочной кривой с учетом разведения.

16. Изучение интенсивности дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени позволяет наиболее полно раскрыть механизм действия глутаминовой кислоты на субклеточном уровне. При этом было учтено участие гормонов щитовидной железы в регуляции окислительных процессов и их изменение при гипоксии. Печень выбрана как объект исследования в связи с тем, что тиреоидные гормоны оказывают наибольшее стимулирующее воздействие на процессы окислительного фосфорилирования, а в больших дозах и наоборот, именно в печеночных клетках, не влияя на этот процесс в скелетных мышцах (Г.И. Медведева, 1963).

Митохондрии из печени выделяли по методу Д. Хогебума и В. Шнейдера (1957) с небольшой модификацией. После декапитации животных быстро брали нужное количество печени и погружали ее в ледяной

0,25 М раствор сахарозы. Затем печень осушали фильтровальной бумагой, помещали в охлажденную ступку и измельчали ножницами до кашцеобразной консистенции. Два грамма измельченной печени помещали в охлажденный гомогенизатор Поттера, добавляли 8,0 мл 0,25 М раствора сахарозы и гомогенизировали на холоду в течение 2-х минут при 600-800 об/мин. Затем добавляли охлажденный 0,25 М раствор сахарозы до получения 10% гомогената и вновь гомогенизировали 30 секунд при тех же оборотах. Полученный гомогенат центрифугировали на рефрижераторной центрифуге типа ЦР-1 (г.Фрунзе) при 800 в в течение 10 минут. Надосадочную жидкость сливали в другие пробирки и центрифугировали 15 минут при 8000-9000 в. Полученный осадок митохондрий взвешивали в 3,0-3,5 мл 0,25 М раствора сахарозы. Для исследования брали 0,5 мл этой взвеси, содержащей 1,5-2,0 мг азота. Температура выделения митохондрий не превышала +4°. Контроль за целостностью структуры митохондрий осуществлялся электронной микроскопией (Н.А.Глозов, 1967).

Дыхание митохондрий изучали манометрическим методом в аппарате Варбурга типа АГ-1 (г.Фрунзе) прямым способом по методике, описанной В.В.Умрейтом и авт. (1951). Калибровку сосудиков и манометров производили ртутным методом. Инкубационная среда для изучения дыхания и окислительного фосфорилирования содержала: 40 ммМ фосфатного буфера, pH 7,4; 10 ммМ хлористого магния; 5 ммМ АТФ, pH 7,4; 2 ммМ ЭДТА, pH 7,4; 80 ммМ глюкозы; 10 ммМ  $\alpha$ -кетоглутарата, pH 7,4; 20 ммМ фторида калия; 3 единицы дрожжевой гексокиназы. Конечный объем смеси 2,0 мл. Газовая среда - атмосферный воздух.

В главное пространство сосудиков наливали 1,5 мл инкубационной смеси, в боковые отростки - 0,5 мл взвеси митохондрий, а в центральные стаканчики - 0,2 мл 15% раствора едкой щелочи. Сосудики присоединяли к манометрам и помещали на 10 минут в термостат

Варбурга для выравнивания температуры. Затем устанавливали уровень манометрической жидкости в правом колене на деление 150,0, перекрывали краны, смешивали взвесь митохондрий с инкубационной средой и отмечали время. Дыхание в этих гранулах определяли в течение 15 минут при температуре 26°. Реакцию останавливали путем добавления 2,0 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты. Количество поглощенного кислорода определяли по изменению уровня манометрической жидкости. Неорганический фосфат определяли по методу Фиске-Суббароу (Н.И.Пушкина, 1963), азот митохондрий — колориметрическим методом с реактивом Несслера (L. Strauch, 1965).

17. Аланин- и аспартатаминотрансферазы определялись в связи с тем, что их активность находится под регулирующим контролем гормонов щитовидной железы (Ж.И.Анопин, 1965; Л.А.Алиевская, 1965; Л.А.Алиевская и С.Я.Кашианский, 1967; А.И.Неймарк, 1969; V. Jolles-Bergeret a. F. Chatagner, 1961; H. H. Mazerean, 1966; W. Rotzsch, 1966; G. Hellthaler et al., 1967; V. Smejkal a. E. Smejkalova, 1967), а также учитывая выраженное сродство глутаминовой кислоты к пиридоксальфосфату (В.Ю.Васильев и В.И.Морозов, 1966; P. Scotto a. V. Scardi, 1965) и активирующее влияние последнего на апофермент аминотрансфераз (Ю.М.Торчинский, 1963). Все изложенное позволяло предполагать активирующее влияние глутаминовой кислоты на ферменты переаминирования и этим самым объяснить некоторые стороны в механизме действия изучаемой кислоты.

Среди субклеточных образований печеночной ткани аминотрансферазы распределены неравномерно. Большинство авторов сходится на том, аспартатаминотрансфераза находится преимущественно в митохондриях, а аланинаминотрансфераза в надосадочной жидкости (А.А.Покровский и авт., 1964; B. Sheid et al., 1965; R. W. Swick et al., 1965; S. Bengmark et al., 1967). Учитывая это, и стремясь к полу-

чению сравнимых результатов, определение активности обеих трансаминаз проводилось в гомогенатах тканей. Большинство методов определения аланин- и аспаргатаминотрансферазы основано на образовании красно-оранжевого окрашивания при взаимодействии пировиноградной кислоты с 2,4-динитрофенилгидразином. Сюда относится и часто используемый метод Т.С.Паскиной (1959) и различные его модификации. (Л.И.Гольдберг, 1965; А.М.Ошерович и Б.И.Мильнер, 1965; П.М.Бабаскин, 1966). З.К.Трушинский (1965), рассматривая причины разногласий при определении активности сывороточных аминотрансфераз, указывает, что методика не имеет существенного значения. Для определения аланинаминотрансферазы (К.Ф. 2.6.1.2) и аспаргатаминотрансферазы (К.Ф. 2.6.1.1) в сыворотке крови в печени и цитозольной фазе нами использовался метод, описанный Т.С.Паскиной (1959).

Реактивы: 1. Субстратная смесь № 1. 1,33 г DL-аспарагиновой кислоты, 0,073 г L-кетоглутаровой кислоты в 50,0 мл 1/15 М фосфатного буфера. Конечное значение pH 7,5.

2. Субстратная смесь № 2. 0,89 г DL-аланина, 0,073 г L-кетоглутаровой кислоты в 50,0 мл 1/15 М фосфатного буфера. Конечное значение pH 7,5.

3. 10% раствор NaOH.

4. 0,1% раствор 2,4-динитрофенилгидразина.

5. Аммиачный раствор.

6. 2,5% спиртовой раствор KOH.

7. Водонасыщенный толуол.

Ход определения: Для определения активности аспаргатаминотрансферазы в центрифужную пробирку вносят 0,5 мл субстратной смеси № 1. Пробирку выдерживают 4-5 минут в водяной бане 25° и добавляют 0,5 мл сыворотки или гомогената ткани. Пробу инкубируют 20 минут при 25°. Затем в пробирку добавляют 3 капли раствора

анилинигидрата, перемешивают и оставляют на 20 минут при комнатной температуре. Добавляют 0,5 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина, перемешивают и оставляют на 5 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 2,5 мл водонасыщенного толуола. Пробирку плотно закрывают пробкой и встряхивают 0,5 минуты. Полученную эмульсию центрифугируют при 2 тыс. об/мин. в течение 5 минут. Сухой пипеткой отбирают 1,5 мл толуолового экстракта (верхний слой) и переносят в чистую пробирку. Добавляют 4,5 мл 2,5% раствора спиртовой щелочи. Перемешивают и оставляют на 10 минут при комнатной температуре. Экстинцию измеряют на ФЭК-М с синим фильтром в кювете 10 мм против контрольной пробы, содержащей 0,5 мл воды вместо сыворотки.

Для определения аланинаминотрансферазы в центрифужную пробирку вносят 0,5 мл субстратной смеси № 2. Прогревают в водяной бане 4-5 минут, добавляют 0,5 мл сыворотки или гомогената ткани и инкубируют 10 минут при 25°. По окончании инкубации добавляют 0,5 мл 0,1% раствора динитрофенилгидразина. Дальнейший ход анализа осуществляется так же, как и при определении аспартатаминотрансферазы.

Расчет проводится с помощью предварительно построенного калибровочного графика. Активность ферментов выражается в микромолях пирувата на 1 г ткани или 1 мл сыворотки в 1 минуту.

18. Тирозин-аминотрансфераза не только обнаруживает выраженную зависимость от функционального состояния щитовидной железы (R.S.Rivlin, 1963; F.Cacioppo et al., 1964; G.Litwack et al., 1964; S.Ferri a. I.Galatulas, 1965; R.S.Rivlin a. S.Kaufman, 1965; F.Chargner et al., 1968), но и принимает участие в синтезе тиреоидных гормонов (R.S.Rivlin et al., 1962; A.Horvath, 1962; G.Litwack, 1966; M.G.Karmarkar a. J.B.Stanbury, 1967; R.P.Igo et al., 1968).

Интерес к изучению этого фермента в печени обусловлен также его способностью к субстратной индукции (С.Я.Капланский и Ж.И.Акопян, 1966).

Существует несколько методов определения активности тирозинаминотрансферазы. Метод С.С. Lin et al. (1958) основан на спектрофотометрическом определении энольной формы *p*-оксибензилпирувата в боратном буфере при длине волны 310 мк. Перевод кетоформы продукта в энольную осуществляется с помощью добавляемого в инкубационную среду фермента кетознолтаутомеразы. Метод является высоко специфичным, но трудоемким и малодоступным в связи с отсутствием коммерческих препаратов кетознолтаутомеразы. Возникшие позднее микромодификации метода (В.Н. La Du et al., 1963) не устраняют указанных недостатков. Для определения активности тирозинаминотрансферазы (К.Ф. 2.6.1.5) нами использовался недавно описанный Ф.Б. Левиним (1969) простой и точный метод, основанный на спектрофотометрическом определении *p*-оксибензилпирувата в щелочной среде при 330 мк.

Реактивы: 1. Насыщенный раствор DL-тирозина в 0,2 М фосфатном буфере рН 8,0.

2. 0,068 М раствор  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, нейтрализованный по бром-тимол блау.

3. 0,002 М раствор пиридоксальфосфата.

4. 50% раствор трихлоруксусной кислоты.

5. 0,029 М водный раствор диэтилдитиокарбамата.

6. 0,5N NaOH.

7. Серия растворов *p*-оксибензилпирувата в 0,5N NaOH в концентрации 1-8 мкг на мл.

8. Водный гомогенат ткани, содержащий фермент и белок в пределах 0,4-50 мг на мл.

Ход определения: Всю щитовидную железу и навеску печени 50 мг выделяют на холоду, гомогенизируют соответственно в 2 и 3 мл холодной воды и фильтруют через 2 слоя капронового фильтра. Состав инкубационной смеси: 0,5 мл раствора тирозина; 0,1 мл раствора  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты; 0,1 мл раствора пиродоксальфосфата; 0,1 мл раствора диэтилдитиокарбомата; 0,2 мл гомогената ткани. Инкубацию проводят при температуре 37° в течение 20 минут. Одновременно с полной пробой ставят два контроля: пробу, не содержащую субстрата, и пробу, не содержащую фермента. По окончании инкубации ко всем пробам приливают по 0,2 мл 50% трихлоруксусной кислоты, к контрольным пробам, кроме того, добавляют недостающие компоненты. Выпавший белок отделяют центрифугированием в течение 7 минут при 3 тыс. об/мин. К 0,6 мл центрифугата приливают 0,5 раствора NaOH до объема 3,0 мл. Пробу тщательно взбалтывают и оставляют при комнатной температуре на 50 минут, после чего измеряют оптическую плотность при длине волны 330 мк. Для построения калибровочной кривой измеряют оптическую плотность щелочных растворов п-оксибензилирувата (1-3 мкг на мл) при длине волны 330 мк против 0,5N раствора NaOH.

Расчет: 
$$A = \frac{a \times I_{1,2} \times 60}{v \times c \times t},$$

где A - активность фермента в микромолях образовавшегося п-оксибензилирувата на 1 мг белка за 1 час инкубации; a - количество мкг п-оксибензилирувата в 3,0 мл раствора, найденное по калибровочной кривой (при этом из величин оптической плотности опытной пробы вычитают средний контроль); v - количество центрифугата (0,6 мл); c - количество белка в пробе (в мг); t - время инкубации (20 минут); I<sub>1,2</sub> - объем всей надосадочной жидкости (в мл); 60 - число минут в часе.

19. Определение протеолитической активности в щитовидной железе позволяет оценивать заключительную фазу гормонообразования, совершающуюся путем ферментативного гидролиза тиреоглобулина. Интенсивность протеолиза в щитовидной железе соответствует показателям белковосвязанного йода в крови (Р.М.Усманова, 1965), а также распределению радиоактивных гормонов в щитовидной железе (Р.М.Усманова и Я.Х.Туракулов, 1966). Поэтому определение протеолитической активности тиреоидной ткани используется для оценки функционального состояния щитовидной железы (Я.Х.Туракулов, 1960; Н.А.Миртумова, 1965; 1967; А.В.Антелава, 1969; D.Reinwein a. A.Englhardt, 1964).

Активность протеолитических ферментов (катепсинов, К.Ф. З.4.4.9) в щитовидной железе крыс определялась по методу Р.М.Усмановой (1963) с небольшими изменениями. В процессе освоения метода сделана попытка определять скорость протеолиза по приросту остаточного азота, как это принято для ряда тканей и биологических жидкостей (А.Н.Соринов и В.А.Филов, 1967). Однако от этого пути пришлось отказаться в виду того, что по ходу опыта животным вводятся значительные количества глутаминовой кислоты, которая, проникая в щитовидную железу, заметно повышает первоначальное количество остаточного азота и делает исследование неточным. Поэтому в работе интенсивность протеолиза оценивалась по приросту тирозина, который содержится в тиреоглобулине в значительном количестве. С учетом оптимального рН тканевых катепсинов и протеаз (Р.М.Усманова, 1963; Н.А.Миртумова, 1965; В.Н.Орекович и М.И.Левянт, 1969; G.Lundblad et al., 1966), инкубация проводилась в кислой среде при рН 3,6. Для инактивации антипротеаз в пробу добавлялся хлороформ (А.Н.Соринов и В.А.Филов, 1967). Количество тирозина в надосадочной жидкости определялось колориметрически с реактивом Фолина-Чокальтеу.

Реактивы: 1. Трис-буфер pH 3,6.

2. 0,0025 M  $CuSO_4$ .

3. Хлороформ.

4. 10% трихлоруксусная кислота.

5. 0,1N NaOH.

6. Реактив Фолина-Чиокальтеу, разбавленный водой 1:2. Для приготовления 100 г вольфрамата натрия ( $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ ) и 25 г молибдата натрия ( $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ ) растворяют в 700 мл дистиллированной воды. К смеси добавляют 50 мл 85% раствора  $H_3PO_4$  и 100 мл конц. соляной кислоты. К колбе присоединяют обратный холодильник и смесь кипятят в течение 10 часов. Затем в колбу добавляют 150 г сернокислого лития ( $Li_2SO_4$ ), 50 мл дистиллированной воды, 5 капель бромной воды и смесь кипятят 15 минут без холодильника. После охлаждения объем смеси доводят до 1 л. Раствор фильтруют и хранят в темной склянке с притертой пробкой.

Ход определения: Цитовидную железу крысы выделяют на холоду, гомогенизируют в 3,0 мл трис-буфера pH 3,6. В две пробирки отмеривают по 1,0 мл гомогената и добавляют по 0,1 мл хлороформа. В одну пробирку приливают 1,0 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты, а другую ставят в термостат при температуре  $37^{\circ}$  на 4 часа. После окончания инкубации в пробирку добавляют 1,0 мл трихлоруксусной кислоты. Содержимое обеих пробирок фильтруют через бумажный фильтр. Для определения тирозина к 0,5 мл фильтрата приливают 0,5 мл раствора  $CuSO_4$ , 4 мл NaOH и 1,5 мл реактива Фолина-Чиокальтеу. Экстинция определяют через 2 минуты на ФЭК-И с красным фильтром в кювете 10 мм против контроля, где вместо фильтрата 0,5 мл воды. Количество тирозина рассчитывают с помощью калибровочной кривой. Протеолитическую активность цитовидной железы выражают в микромолях тирозина на 1 г ткани за 4 часа при  $37^{\circ}$ .

20. Пероксидазе цитовидной железы отводится важная роль в

процессе гормонообразования. Считается установленным, что при участии пероксидазы (Йодидпероксидазы или тироксидазы) в щитовидной железе происходит окисление йодида в молекулярный йод (Е.А. Кошки, 1953, 1959; А.П. Калликори, 1965; Н.Б. Штанге, 1968; J.-G. Ljunggren, 1965). Возможно, пероксидаза участвует и в деградации тиреоидных гормонов (V.A. Galton and S.H. Ingbar, 1963). Учитывая участие glutaminовой кислоты в окислительных процессах, можно было ожидать ее воздействие на активность пероксидазы в щитовидной железе, особенно при гипоксии. Активность пероксидазы (К.Ф. I, II, I.7) определяли по скорости окисления бензидина в присутствии перекиси водорода (А.Н. Бояркин, 1951).

Реактивы: 1. 0,04 М  $H_2O_2$ .

2. 0,2 М ацетатный буфер, pH 4,7.

3. Раствор бензидина. В колбу на 200 мл наливают на 2/3 воды, приливают 2,3 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют 184 мг основного бензидина. Смесь подогревают на водяной бане при 50-60° до растворения, после чего добавляют 4,45 г уксусно-кислого натрия. После растворения и охлаждения доливают водой до метки. Раствор хранится в темном месте 7-10 дней.

4. Исследуемая вытяжка. Выделенную на колоду щитовидную железу промывают в холодной воде для освобождения от крови, осушают между фильтрами и гомогенизируют в 1,0 мл ацетатного буфера pH 4,7. Гомогенат центрифугируют 5 минут при 3 тыс. об/мин. Центрифугат используют для определения активности пероксидазы.

Ход определения: В кювету фотоэлектроколориметра (ФЭК-М) наливают 2,0 мл  $H_2O$ , 1,0 мл 0,04 М  $H_2O_2$ , 0,2 мл центрифугата (вытяжка фермента) и 1,0 мл бензидина. Содержимое кюветы смешивается палочкой. Экстинция с зеленым фильтром измеряется через 1 и 2 минуты.

Расчет:  $A = \frac{a}{b}$ ,

где  $A$  — активность пероксидазы в единицах экстинции бензидина в 1 минуту на 1 мг белка;  $a$  — разница в экстинции между 2-й и 1-й минутами;  $b$  — количество белка в 0,2 мл центрифугата в мг.

21. Каталаза в щитовидной железе исследовалась как дополнительный тест вместе с пероксидазой. Каталазной активности тканей в настоящее время придают значительную биологическую роль (С.Е. Манойлов и В.И. Желудов, 1964; С.Я. Давыдова и авт., 1966; С.Е. Манойлов, 1969). Кроме того, каталаза участвует в дейодировании тиреоидных гормонов (V.A. Galton a. S.H. Ingbar, 1963).

Активность каталазы (К.Ф. I.II.I.6) определяют по убыли перекиси водорода в растворе. В настоящее время на смену марганометрическому методу все большее распространение получает метод P. Patti a. P. Bonet-Maury (1953), подробно разработанный S. Fujimoto (1965). Метод основан на образовании цветной реакции между сернистым титаном и перекисью водорода. Поскольку активность каталазы мало зависит от pH среды (С.И. Крайнев, 1962), определение проводилось, как и для пероксидазы, в ацетатном буфере, pH 4,7. При этом было учтено, что в щелочной среде происходит диссоциация каталазы на субъединицы. (А.П. Пурмаль и авт., 1969). С.И. Крайнев (1962, 1964) указывает на необходимость измерения активности каталазы в течение короткого времени (15 секунд и менее). Специальная проверка в процессе отработки метода позволила установить, что в течение двух часов сохраняется пропорциональная зависимость между временем и количеством разрушенной под действием каталазы перекиси водорода. Это позволило использовать инкубацию в течение 1 часа.

Реактивы: 1. 0,2 М ацетатный буфер, pH 4,7.

2. Серная кислота конц.

3. 0,003 М  $H_2O_2$ .

4. 1,0% раствор сернистого титана.

5. Исследуемая вытяжка фермента. Готовится также, как и при определении пероксидазы.

Ход определения: В пробирку наливают 2,0 мл ацетатного буфера, рН 4,7, 0,2 мл центрифугата (вытяжка фермента) и 3,0 мл 0,003 М перекиси водорода. Инкубация 60 минут при комнатной температуре. Затем добавляется 4 капли конц. серной кислоты для остановки реакции. В контрольную пробу сначала наливают серную кислоту, а затем все остальные ингредиенты. В пробѣ (контроль и опыт) добавляют по 0,5 мл раствора сернистого титана и определяют экстинцию на ФЭК-М с синим фильтром в кювете 10 мм против воды. Количество перекиси водорода в пробах рассчитывают с помощью заранее построенного калибровочного графика.

Расчет активности каталазы по формуле:  $A = \frac{a}{b \times 60}$ ,

где А — активность каталазы в микромолях разрушенной перекиси водорода на 1 мг белка в 1 минуту; а — разница в содержании перекиси водорода между контрольной и опытной пробами в микромолях; в — количество белка в 0,2 мл центрифугата в мг; 60 — количество минут в 1 часе.

22. Определение белка в тканевых вытяжках проводилось при необходимости рассчитать активность фермента на единицу белка. Для этой цели использован метод О.Н. Lowry et al. (1951), который сочетает в себе простоту, точность и высокую чувствительность, позволяющую определять до 0,1 мг белка. Кроме того, данный метод представляет возможность обнаруживать прирост тирозина в процессе протелиза гомогената цитовидной железы.

Реактивы: 1. 0,5% раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в 1,0% цитрате натрия.

2. 2,0% раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 0,1N NaOH.

3. Реактив Фолина-Чиокальтеу.

Ход определения: К 0,1 мл исследуемого раствора, содержащего 0,1-0,3 мг белка, приливают 5,0 мл смеси 1 и 2 реактивов (1:50) и оставляют стоять при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем быстро добавляют 0,1 мл реактива Фолина-Чокальтеу, энергично встряхивают и через 30 минут измеряют величину экстинкции на ФЭК-М с красным фильтром в кювете 10 мм против контроля, не содержащего белка. Количество белка в растворе рассчитывают с помощью калибровочной кривой.

23. Математическая обработка результатов проводилась по общепринятой методике (И.А.Ойвин, 1960; М.Л.Беленький, 1963; Б.С. Бессмертный, 1967). Средняя арифметическая определялась по формуле:

$$M = \frac{\sum V}{n},$$

где  $M$  - средняя арифметического вариационного ряда,  $V$  - варианты,  $n$  - количество наблюдений.

Среднюю ошибку средней арифметической находили по следующей формуле:  $m = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-1)}}$ , где  $m$  - средняя ошибка средней арифметической,  $d$  - отклонение от средней арифметической. При наличии малого числа наблюдений ( $n < 10$ ) использовали формулу В.Ю.Урбаха (1960):  $m = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-2)}}$ .

Достоверность разности между двумя вариационными рядами определялась по формуле:

$$t = \frac{(M_1 - M_2) \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}}{\sqrt{\frac{\sum d_1^2 + \sum d_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

При равенстве случаев в сравниваемых рядах формула приобретает упрощенный вид:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Определение, проведенное у одних и тех же животных до и после воздействия, позволяло использовать разностный метод статистической обработки (Н.Бейли,1963). В этом случае:

$$m = \pm \sqrt{\frac{\sum w^2 - [\sum \bar{w}]^2}{n(n-1)}} , \text{ где } w - \text{ арифметическая разность между}$$

двумя определениями до и после воздействия. Для определения достоверности разности пользовались формулой:  $t = \frac{M_1 - M_2}{m}$

Показатель возможной ошибки (Р) вычислялся по таблице Стьюдента-Фишера. Различие между сравниваемыми средними величинами считалось достоверным при  $P < 0,05$ .

## Г Л А В А 3

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВКЛЮЧЕНИИ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЦИОН С ДОСТАТОЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА И РАЗЛИЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ЙОДА

Среди различных факторов питания, влияющих на функциональное состояние щитовидной железы, решающая роль принадлежит степени обеспеченности организма йодом. Всего в теле человека содержится около 25 мг йода, из них в щитовидной железе — 15 мг. Щитовидная железа обладает исключительно высокой йодконцентрирующей способностью: содержание йода в тиреоидной ткани в 10 тыс. раз больше, чем в крови (А.И.Войнар, 1960). Потребность организма человека в йоде относительно невелика — 100–200 мкг в сутки. Это связано с наличием почти замкнутого кругооборота йода внутри организма. Тиреоидные гормоны, образовавшись в щитовидной железе и проявив свое физиологическое действие, дейодируются, главным образом, в печени и йод вновь улавливается тиреоидной тканью. Потребность человека в йоде покрывается в основном за счет поступлений его с пищей. Значительно меньшее количество йода поступает с воздухом и с водой. Однако, содержание йода в воде является важным индикатором наличия свободного йода в данной местности. Биогеохимические провинции характеризуются низким содержанием йода в воде и почве, а следовательно, и в пищевых продуктах. При недостатке йода в организме возникает "физиологическая мера" (Б.В.Алешин и В.В. Мамина, 1961; А.И.Штенберг, 1962) в виде пролиферации секреторной ткани щитовидной железы, что клинически обнаруживается в форме эндемического зоба. Согласно последним данным, компенсация йодной недостаточности в щитовидной железе осуществляется путем синтеза более активных гормональных начал, что проявляется в увеличении отношения  $T_3/T_4$  (M.A.Greer et al., 1968). Одновременно воз —

растает включение меченых аминокислот в белки щитовидной железы (S.W. Neuwold, 1966), что способствует росту зоба. Однако йодная недостаточность играет роль начального провоцирующего фактора, в дальнейшем рост струмы определяется нарушенными регуляторными отношениями щитовидной железы с центральной нервной системой, гипофизом и гипоталамусом (Б.В. Алешин, 1960, 1965, 1966). Поэтому йодная терапия эффективна лишь в начальных стадиях зоба (Б.В. Алешин, 1960; А.С. Вфремов, 1960; О.В. Николаев, 1960; И.Б. Хавин и О.Н. Николаев, 1961). Значительно чаще в борьбе с зобом йод применяется как профилактическое средство. Особенно большие успехи в этом отношении достигнуты в СССР, где изучение зоба и борьба с ним подняты до уровня задач государственного значения (В.А. Харитонов, 1961; З.В. Перфильева, 1961; О.В. Николаев, 1962, 1963; Д. Облиров, 1964; З.М. Мамедов, 1964; М.Я. Собко, 1965).

Степень обеспеченности организма йодом оказывает выраженное влияние на скорость и характер обмена йода в щитовидной железе. При дефиците йода его кругооборот значительно возрастает, что при исследовании с применением  $I^{131}$  проявляется в раннем наступлении максимума, большей величине поглощения и быстром выведении йода из щитовидной железы (В.А. Флоринский, 1965; G.A. Robinson, 1963; L.E. Braverman a. H. Ingbar, 1963; J.A. Maisterana et al., 1964; E. Williams a. A.E. Vickery, 1965). Такой характер кривой поглощения  $I^{131}$  свидетельствует о том, что недостаток йода может симулировать гипертиреозидное состояние щитовидной железы, хотя количество гормонов в крови в этом случае не повышено (R.H. Parkes a. W.H. Veierwaltes, 1963). Избыток йода в рационе снижает аккумуляцию  $I^{131}$  щитовидной железой (T. Onaya et al., 1966). Следовательно, степень поглощения радиоiodа без учета йодной обеспеченности организма не всегда может служить доказательством интенсивности гормонообразования в щитовидной железе.

Введение в организмы малых доз йода стимулирует процессы синтеза тиреоидных гормонов (Е.А.Колли, 1959; В.В.Ковальский и М.Н. Густун, 1966; А.И.Караев и авт., 1968; Н.А.Миртумова и Л.К.Старосельцева, 1969). Возможно, этому способствует усиленное окисление глюкозы в цитовидной железе, наблюдаемое под влиянием йодидов (G. Burke, 1968). Напротив, большие дозы йода не только тормозят поглощение  $I^{131}$  цитовидной железой, но и снижают образование йодотиронинов (Е.А.Колли, 1959; 1963; В.М.Сорокин, 1961; Sh. Nagataki a. S.H. Ingbar, 1964; T. Onaya et al., 1966). Синтез тиреоглобулина также задерживается, о чем говорит обнаруженное S.M. Heywood (1966) снижение выделения C- $I^4$ -валина в белки срезов цитовидной железы при содержании животных на диете с избытком йода. Блокирование цитовидной железы высокими концентрациями йода связано также с подавлением оксидаз и общего энергетического обмена в тиреоидной ткани (В.М.Сорокин, 1962). Причем кратковременное введение йодидов вызывает более выраженное торможение биосинтеза тиронинов, чем длительное (Е.А.Колли, 1963). Судя по гистологическим признакам, И.А.Арбузов (1967), а также E. Graham et al. (1963) наблюдали угнетение цитовидной железы под воздействием йодистого калия. Однако в исследованиях А.И.Арбузова при более длительном применении препарата это угнетение сменялось. Повидимому, в последнем случае наступает частичная адаптация к избытку йода. Блокирующее действие избыточных доз йода (0,5 мг в день) на цитовидную железу показано и на людях добровольцах J. Ramsden et al., 1967). У больных бронхитом и бронхиальной астмой, длительно леченных отхаркивающей микстурой с йодистым калием H. Frey (1964) наблюдал гипофункцию цитовидной железы и зоб. Большие дозы йода действуют именно на цитовидную железу, так как периферический обмен меченого тироксина под их воздействием не изменяется V. A. Galton a. S.H. Ingbar, 1967). По данным S.I. Shimoda et al. (1966), под влиянием высоких кон -

центраций йода снижается синтез йодированных аминокислот в изолированных фолликулярных клетках щитовидной железы и ее срезах. Благодаря способности тормозить гормонообразование в щитовидной железе, большие дозы йода используются в клинике для лечения тиреотоксикоза.

Йод оказывает влияние на обмен веществ, не только участвуя в процессах тироксиногенеза. Сам йод ( $I_2$ ) и в меньшей степени йодид ( $I^-$ ) обладает действием, подобным гормону щитовидной железы (R.A. Freedland, 1965). Препараты йода давно применяются для лечения атеросклероза. Терапевтическое действие йода при атеросклерозе склонны объяснять его стимулирующим влиянием на функцию щитовидной железы (Л.А. Мясников, 1960). Однако данные о том, что йод у животных с экспериментальным атеросклерозом остается действенным и после удаления щитовидной железы (H.V. Brown and I.H. Page, 1954), а также клинические наблюдения Г.М. Мерешевского (1960) и Н.Я. Пителя (1962), противоречат выше указанному мнению. Противосклеротический и гипохолестеринемический эффект йода связан не только со стимуляцией гормонообразования в щитовидной железе. R.M. Paz and R.S. Leal (1969) показали, что йоны йода тормозят выделение I-C-I<sub>4</sub> ацетата в холестерин и почти в два раза повышают его окисление до CO<sub>2</sub> в срезах печени крыс. A. Taugog and E.S. Evans (1967) приводят данные о том, что молодые тиреоидэктомированные крысы могут нормально развиваться, если им ежедневно вводят по 5 мг йодистого калия. Повидимому, это возможно за счет экстращитовидного образования гормонов. В пользу такой точки зрения говорят опыты *in vitro*, где добавление йода к казеину приводило к образованию тироксина (А. Гроллман, 1969).

Способность йода увеличивать продуктивность птиц (З.Ф. Джафарова, 1965), свиней (Н.И. Смирнова, 1964) и коров (Ф.М. Гаджиев,

1965) связана не только со стимуляцией функции щитовидной железы, но и участием йода в тканевых обменных процессах.

Таким образом, йод играет важную физиологическую роль как компонент тиреоидных гормонов, а также в тканевых обменных процессах. От степени обеспеченности организма йодом зависят многие проявления функционального состояния щитовидной железы и обмена веществ. Учитывая изложенное, изучение действия глутаминовой кислоты на щитовидную железу и связанные с ней показатели обмена веществ проводилось на животных, получавших рацион с достаточным количеством йода и его дефицитом.

Установлено, что в течение двух месяцев содержания крыс на полусинтетическом йодистом рационе их поведение и состояние оставалось обычным и примерно одинаковым у контрольных и опытных животных, получавших по 100 мг глутаминовой кислоты в день. При содержании животных на мало-йодистом рационе крысы к середине опыта стали вялыми, слабо поедали корм, что особенно было заметно у контрольных животных.

В таблице 3 представлено изменение веса крыс в граммах, а на рисунке 3 — в процентах к исходному весу. Из этих материалов видно, что содержание крыс на оптимальном рационе с достаточным количеством белка и йода обеспечивает хорошую выживаемость животных и прибавку веса. Уже к 20-му дню опыта средний вес крыс увеличился на 13,5% к исходному ( $P < 0,01$ ), а к 60-му дню наблюдения — на 38,9%. Включение глутаминовой кислоты в полноценный рацион крыс приводит к еще более интенсивному увеличению веса (на 43,1% к исходному). Начиная с 20-го дня опыта и до конца его, различие в средних величинах веса опытных и контрольных животных составляет 8,2–11,9% и является статистически достоверным. Из этого можно сделать вывод, что глутаминовая кислота стимули-

рует анаболические процессы в организме, так как является источником легко усвояемого азота.

Иная картина наблюдается при содержании крыс на рационе с недостаточным количеством йода. В этом случае отмечается заметное снижение выживаемости крыс к концу опыта (7 из 10). Средний вес контрольных крыс в течение наблюдения практически не изменяется. Это можно, по видимому, связать прежде всего со снижением функциональной активности щитовидной железы, вызванной дефицитом йода в

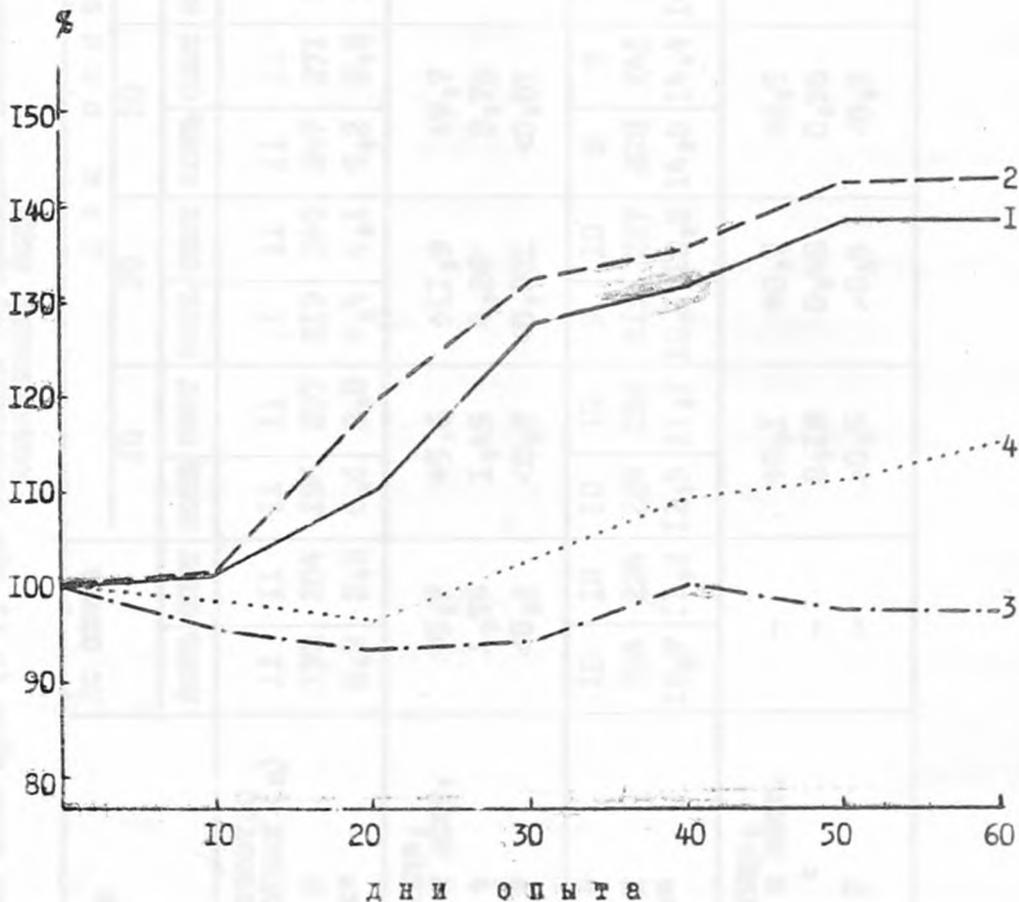


Рис. 3 Изменение веса крыс (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством белка и различным содержанием йода. 1 - достаточное количество йода, 2 - достаточное количество йода и глутаминовая кислота, 3 - дефицит йода, 4 - дефицит йода и глутаминовая кислота.

Таблица 3

Изменение веса крыс (в г) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием йода

Показатели		До опыта		Дни опыта											
				10		20		30		40		50		60	
		конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт
Нормальный рацион	Количество животных (n)	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
	M	193	204	196	207	219	245	247	271	255	276	268	291	268	392
	±m	6,3	3,3	6,6	3,8	4,4	4,1	5,2	3,8	5,9	5,4	4,5	6,9	7,0	4,9
	Разница, в % к конт.	+5,7		+5,6		+11,9		+9,7		+8,2		+8,6		+8,9	
t	1,55		1,45		4,26		3,73		2,62		2,93		2,81		
P	<0,2		<0,2		<0,001		<0,01		<0,02		<0,01		<0,02		
Налоговый рацион	n	10	10	10	10	9	10	9	9	8	8	7	8	7	8
	M	234	234	224	231	219	227	223	242	236	256	229	261	229	271
	±m	18,7	11,2	12,5	11,1	13,1	13,3	14,3	14,4	18,7	13,2	17,0	12,9	16,3	14,2
	Разница, в % к конт.	-		+3,1		+3,7		+8,5		+9,5		+14,0		+18,3	
t	-		0,18		0,43		0,93		0,88		1,50		1,97		
P	-		>0,5		>0,5		<0,5		<0,5		<0,2		<0,1		

рационе. Такое предположение согласуется с известными фактами, что гормоны щитовидной железы в малых дозах и сам йод увеличивают привесы сельскохозяйственных животных и их продуктивность (П.М.Смирнова, 1964; Ф.М.Гаджиев, 1965; З.Ф.Джафарова, 1965).

Добавление глутаминовой кислоты в рацион с малым содержанием йода несколько стимулирует прибавку веса животных. У опытных крыс к концу наблюдения средний вес на 15,8% превышал исходные показатели и на 18,3% был выше, чем у контрольных животных. Однако вследствие гибели части крыс и значительных индивидуальных колебаний эти различия оказались недостоверными. Полученные результаты тем не менее, позволяют заключить, что при недостатке йода в рационе добавление глутаминовой кислоты способствует более интенсивному росту животных. Это, возможно, связано не только с включением самой глутаминовой кислоты в анаболические процессы, но частичным устранением неблагоприятного воздействия недостаточного содержания йода в рационе на организм.

Динамика поглощения кислорода, дыхательного коэффициента и стандартного обмена у крыс представлена в таблицах 4-6. Поглощение кислорода крысами в процентах к исходному уровню изображено, кроме того, на рис.4.

Как видно из представленных данных в течение 2-х месячного наблюдения поглощение кислорода у контрольных крыс прогрессивно снижается. При содержании крыс на йодистом рационе к 60-му дню опыта поглощение кислорода снизилось на 31,4, а в условиях мало-йодистого рациона на 36,9% от исходного уровня ( $P < 0,001$ ). Аналогично изменяется и стандартный обмен. Это снижение может быть связано с рядом причин. Во-первых, крысы длительное время находились в индивидуальных клетках, что исключало их общение друг с другом, снижало подвижность, мышечный тонус. Во-вторых, все

животные прибавили в весе, поэтому на единицу последнего поглощения кислорода падает. В-третьих, следует учесть сезонные колебания функционального состояния щитовидной железы. По данным Л.А.Исаакян и А.Л.Избинского (1951) наибольшие величины стандартного обмена наблюдаются в зимние месяцы года. Весной этот показатель начинает падать, достигая минимума к середине лета.

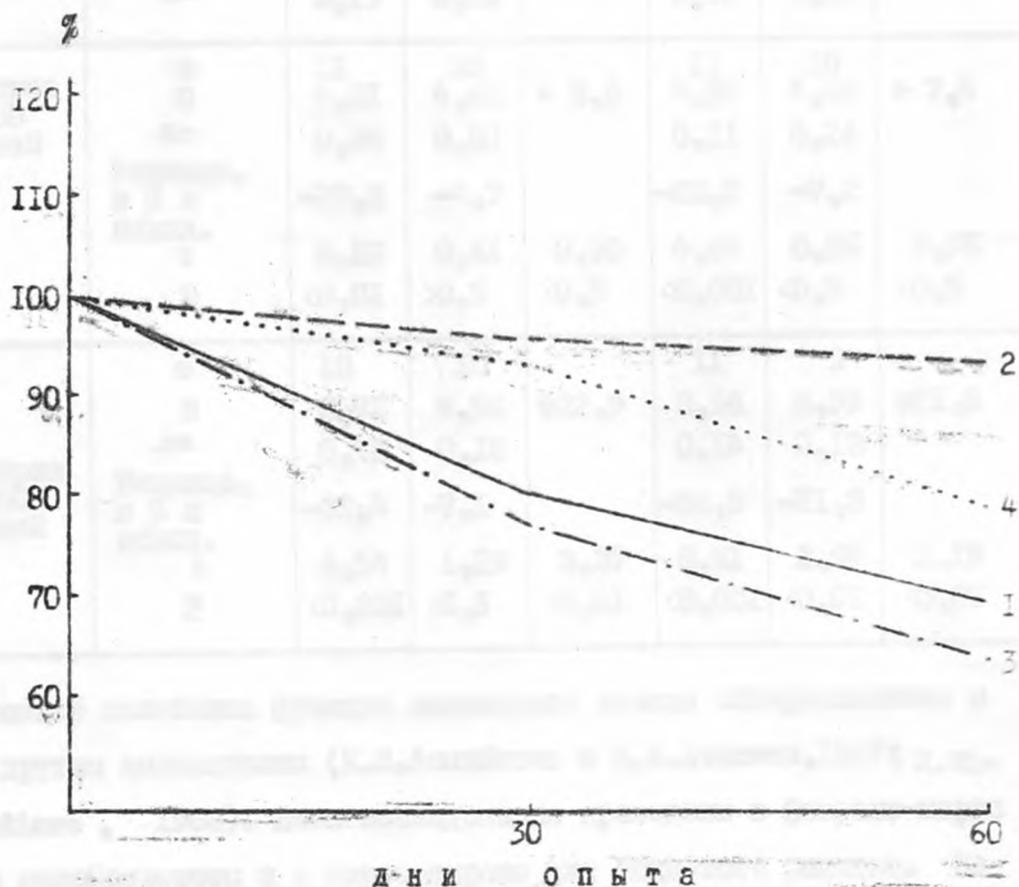


Рис.4 Поглощение кислорода крысами (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с достаточным содержанием белка и различным количеством йода. 1 - достаточное количество йода, 2 - достаточное количество йода и глутаминовая кислота, 3 - дефицит йода, 4 - дефицит йода и глутаминовая кислота.

Таблица 4

Изменение поглощения кислорода у крыс (в мл на 100 г веса в 1 минуту) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием йода

Показатели		Йодистый рацион			Малойодистый рацион		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	9	10		12	12	
	M	5,41	4,91	- 9,2	5,64	5,02	-11,0
	$\pm m$	0,19	0,20		0,19	0,34	
Через 30 дней	n	11	10		11	10	
	M	4,31	4,68	+ 8,6	4,34	4,66	+ 7,4
	$\pm m$	0,24	0,32		0,21	0,26	
	Разница, в % к исход.	-20,3	-4,7		-23,0	-7,2	
	t	3,33	0,61	0,90	4,64	0,86	0,96
P	<0,01	>0,5	<0,5	<0,001	<0,5	<0,5	
Через 60 дней	n	10	10		11	9	
	M	3,71	4,56	+22,9	3,56	3,95	+11,0
	$\pm m$	0,18	0,18		0,14	0,13	
	Разница, в % к исход.	-31,4	-7,1		-36,9	-21,3	
	t	6,54	1,29	3,37	8,81	2,94	2,15
P	<0,001	<0,5	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	

Сезонные колебания функции щитовидной железы обнаруживаются и по другим показателям (К.М. Асылбеков и Ш.И. Ачакеев, 1967; N. Rigaudiere, 1968). Наши исследования проведены в феврале-марте для малойодистого и в марте-апреле для йодистого рациона. За счет сезонных колебаний потребления кислорода и стандартного обмена следовало бы ожидать большее снижение потребления кислорода у животных, получавших йодистый рацион, обследование которых заканчивалось в разгар весны. Однако фактически рассматриваемые показатели снизились больше на фоне малойодистого рациона у крыс,

Таблица 5

Изменение стандартного обмена у крыс (в ккал на 100 г веса в сутки) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием йода

Показатели		Йодистый рацион			малойодистый рацион		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	9	10		12	12	
	M	37,35	33,84	- 9,4	38,71	34,74	-10,3
	$\pm m$	1,28	2,03		1,34	2,48	
Через 30 дней	n	11	10		11	10	
	M	29,92	32,56	+ 8,8	29,90	32,05	+ 7,2
	$\pm m$	1,42	2,09		1,43	1,71	
	Разница, в % к исход.	-19,9	-3,8		-22,8	-7,7	
	t	3,89	0,44	1,05	4,49	0,89	0,96
P	<0,01	>0,5	<0,5	<0,001	<0,5	<0,5	
Через 60 дней	n	10	10		11	9	
	M	25,51	31,23	+22,4	24,38	27,03	+10,9
	$\pm m$	1,31	1,38		0,96	0,80	
	Разница, в % к исход.	-31,7	-7,7		-37,0	-22,2	
	t	6,47	1,07	3,01	8,68	2,97	2,12
P	<0,001	<0,5	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	

которые обследовались в середине зима. Повидимому, здесь решающую роль сыграла йодная недостаточность и вызванное ею снижение функциональной активности щитовидной железы.

Включение глутаминовой кислоты в йодистый рацион крыс препятствует снижению потребления кислорода и стандартного обмена. У опытных животных к концу исследования эти показатели оказались на 22,4-22,9% выше, чем у контрольных ( $P < 0,01$ ).

На фоне малойодистого рациона действие глутаминовой кислоты проявляется в том же направлении, но выражено слабее. В этом слу-

Таблица 6

Изменение дыхательного коэффициента у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным количеством йода

Показатели		Йодистый рацион			малойодистый рацион		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	9	10		12	12	
	M	0,75	0,79	+ 5,3	0,77	0,80	+ 3,9
	$\pm m$	0,02	0,02		0,01	0,01	
Через 30 дней	n	11	10		11	10	
	M	0,82	0,82	-	0,78	0,78	-
	$\pm m$	0,02	0,02		0,02	0,01	
	Разница, в % к исход.	+9,3	+3,8		+1,3	-2,5	
	t	2,48	1,06	-	0,45	1,43	-
P	<0,05	<0,5		>0,5	<0,5		
Через 60 дней	n	10	10		11	9	
	M	0,78	0,76	- 2,6	0,76	0,76	-
	$\pm m$	0,01	0,02		0,02	0,02	
	Разница, в % к исход.	+4,0	-3,7		-1,3	-5,0	
	t	1,34	1,06	0,90	0,45	1,79	-
P	<0,2	<0,5	<0,5	>0,5	<0,1		

чае к концу наблюдения поглощение кислорода и стандартный обмен достоверно снижаются (на 21,3 и 22,2% соответственно,  $P < 0,01$ ), хотя и в меньшей степени, чем у контрольных крыс. Поэтому по сравнению с последними у опытных животных к концу исследования изучаемые показатели оказались выше на 10,9-11,0% ( $P < 0,05$ ). По-видимому, наличие йода в рационе является необходимым условием для стимулирующего воздействия глутаминовой кислоты на потребление кислорода животными и стандартный обмен, а воздействие ее на эти показатели реализуется, в известной мере, через щитовидную железу

Поглощение кислорода и стандартный обмен изменялись в данной серии опытов параллельно. Они рассчитываются из одного показателя, но могут расходиться в большей или меньшей степени в зависимости от величины дыхательного коэффициента. В рассматриваемых группах крыс дыхательный коэффициент менялся незначительно (табл.6). Только у контрольной йодистой группы отмечалось существенное возрастание дыхательного коэффициента к середине наблюдения (на 9,3%,  $P < 0,05$ ). Это может быть связано с преобладанием синтетических процессов в тканях и частичным переходом углеводов в жиры (Е.М.Беркович, 1964). Высказанное предположение согласуется со значительной прибавкой веса у этой группы животных.

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс в динамике представлено в таблицах 7,8 и на рис.5. При достаточном количестве йода в рационе  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе накапливается быстро, и его максимальное содержание в железе наступает через 1 час с момента введения изотопа. В дальнейшем происходит постепенное снижение содержания радиоактивного йода в щитовидной железе.

На этом фоне глутаминовая кислота, не изменяя характера кривой поглощения радиоактивного йода, снижает уровень его в щитовидной железе. Так, если максимальное накопление  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе у контрольных крыс принять за 100%, то под влиянием глутаминовой кислоты наблюдается снижение этого показателя на 23,3%. Различие статистически достоверно ( $P < 0,001$ ). Указанный факт свидетельствует о снижении способности щитовидной железы аккумулировать йод под влиянием глутаминовой кислоты.

Малойодистая диета резко изменяет характер накопления радиоактивного йода щитовидной железой. В этих условиях  $^{131}\text{I}$  накапливается в щитовидной железе в большем количестве и задерживается

в ней длительное время на высоком уровне. Максимальное накопление наступает через 10 часов после введения радиоактивного йода. Обнаруженное снижение скорости поступления радиоактивного йода соответствует данным других исследователей (А.И.Штенберг и Ю.И.Окорочкова, 1961; Ю.И.Окорочкова, 1962). Включение глутаминовой кислоты в малоiodистый рацион крыс ускоряет поступление радиоактивного йода в щитовидную железу, в связи с чем максимальное накопление его сдвигается с 10 на 6 часов. В этот период величина

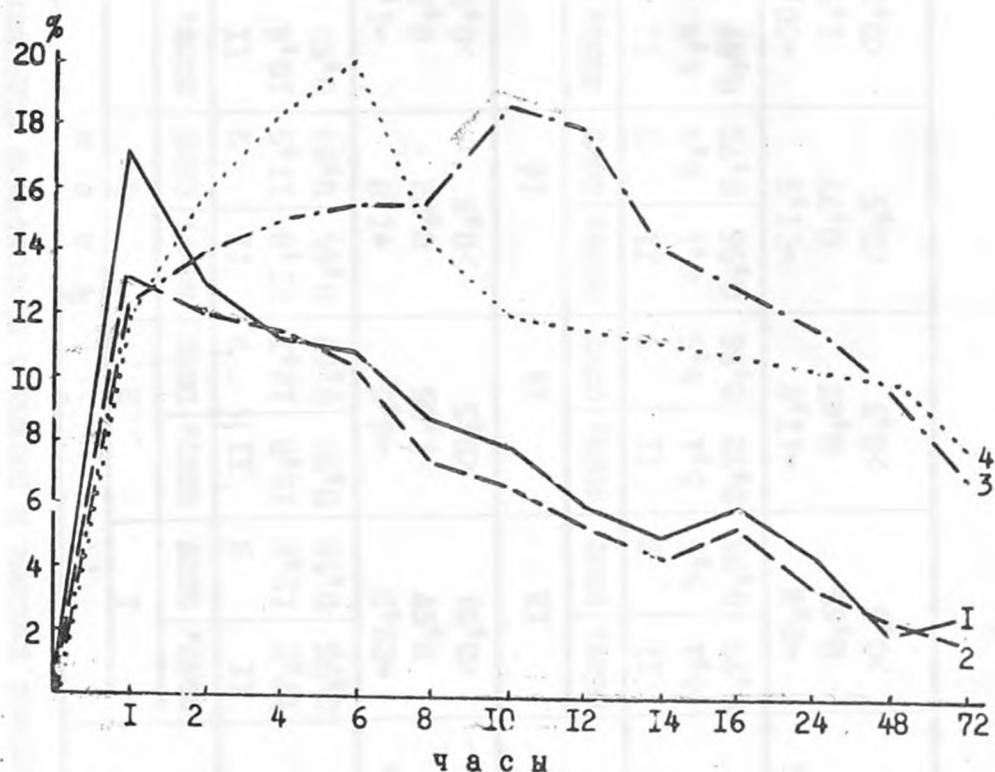


Рис. 5 Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс (в % от введенной дозы) при включении глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством белка и различным содержанием йода. 1 - достаточное количество йода, 2 - достаточное количество йода и глутаминовая кислота, 3 - дефицит йода, 4 - дефицит йода и глутаминовая кислота.

Таблица 7

Поглощение  $I^{131}$  щитовидной железой крыс (в % к введенной дозе) при включении  
глутаминовой кислоты в рацион с достаточным содержанием йода

Показатели	Ч а с ы											
	1		2		4		6		8		10	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	11	9	11	9	11	9	11	9	11	9	11	9
M	17,2	13,2	13,0	12,1	11,3	11,5	10,8	10,6	8,8	7,5	7,9	6,7
$\pm m$	0,96	0,58	0,50	0,69	0,64	0,63	0,50	0,67	0,88	0,30	0,83	0,44
Разница, в % к конт.	-23,3		-6,9		+1,8		-1,9		-14,8		-15,2	
t	3,57		1,05		0,22		0,24		1,40		1,28	
P	<0,01		<0,5		>0,5		>0,5		<0,2		<0,5	
	12		14		16		24		48		72	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	11	9	11	9	11	9	11	9	11	9	11	9
M	6,1	5,5	5,1	4,5	6,1	5,4	4,4	3,5	2,0	2,3	2,4	2,1
$\pm m$	0,75	0,55	0,72	0,58	0,56	0,70	0,47	0,36	0,36	0,38	0,29	0,45
Разница, в % к конт.	-9,8		-11,8		-11,5		-20,5		+15,0		-12,5	
t	0,65		0,65		0,77		1,53		0,58		0,57	
P	>0,5		>0,5		<0,5		<0,2		>0,5		>0,5	

Таблица 8

Поглощение  $^{59}\text{Fe}$  цитовидной железой крыс (в % к введенной дозе) при включении  
глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом йода

Показатели	Ч а с ы											
	1		2		4		6		8		10	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	7	6	7	6	7	6	7	6	7	6	7	6
M	12,4	12,0	14,0	15,6	15,0	18,3	15,5	20,2	15,5	14,4	18,7	12,2
$\pm m$	1,15	1,31	0,92	1,13	1,31	0,67	1,40	1,30	1,84	0,79	2,10	1,37
Разница, в % к КОНТ.	-3,2		+11,4		+22,0		+30,3		-7,1		-24,8	
t	0,23		1,10		1,94		2,60		0,55		3,00	
P	>0,5		<0,5		<0,1		<0,05		>0,5		<0,01	
	12		14		24		48		72			
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ		
n	7	-	7	-	7	6	7	6	7	6		
M	18,0	-	14,3	-	11,7	10,4	9,9	10,0	7,0	7,7		
$\pm m$	2,08	-	1,65	-	1,70	0,99	1,40	0,44	1,20	0,32		
Разница, в % к КОНТ.	-		-		-11,1		+1,0		+10,0			
t	-		-		0,66		0,07		0,56			
P	-		-		>0,5		>0,5		>0,5			

поглощения  $I^{131}$  щитовидной железой у опытных крыс на 30,3% выше, чем у контрольных ( $P < 0,05$ ). Под воздействием глутаминовой кислоты происходит также более быстрое выведение радиоактивного йода из щитовидной железы. Поэтому в 10 часовой интервал измерения, когда у контрольных крыс наступает максимум поглощения, у опытных животных уровень радиоактивного йода в щитовидной железе на 34,8% меньше ( $P < 0,01$ ). Обнаруженная в ходе исследования высокая скорость выведения радиоактивного йода из щитовидной железы позволила отказаться от измерения радиоактивности у опытных крыс через 12 и 14 часов после введения изотопа. На основании полученных результатов можно прийти к заключению, что глутаминовая кислота уменьшает неблагоприятное влияние малойодистого рациона на йодный обмен в щитовидной железе, повышает ее функциональное состояние.

Хроматографическое изучение радиоактивных гормонов в щитовидной железе, а также определение белковосвязанного йода (СВЙ) проведено в дополнительной серии только на крысах, получивших мало-йодистую диету, учитывая, что именно в этих условиях наиболее четко проявилось действие глутаминовой кислоты на йодный обмен в тиреоидной ткани. Установлено (табл.9), что у здоровых крыс, содержащихся 2 месяца на рационе с достаточным количеством белка и дефицитом йода, основное количество радиоактивности приходится на йодотирозины. По нашим данным монойодтирозин (МИТ) и дийодтирозин (ДИТ) в сумме составляет 68,5% общей радиоактивности хроматограммы. Значительно меньше приходится на долю тиронинов. Триодтиронины ( $T_3$ ) и тироксин ( $T_4$ ) вместе составляют 27,5% общей радиоактивности. Отношение тирозинов к тиронинам составляет в среднем 2,4. Содержание неорганического йода в нормальных условиях невелико (3,7%). Еще меньше неидентифицированного радиоактивного компонента (1,4%). Примерно такое же распределение радиоактивного

Таблица 9

Распределение  $I^{131}$  в гидролизате цитовидной железы (в % к общей радиоактивности хроматограммы) и содержание белковосвязанного йода в крови (СБЙ) в мкг%) при включении глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством белка и дефицитом йода

Показатели	Контроль M:п	Опыт M:п	Разница, в % к конт.	t	P
n	10	11			
X	1,4 0,30	1,2 0,19	-14,2	0,57	>0,5
I	3,7 0,28	5,4 0,77	+46,9	2,12	<0,05
МИТ	29,0 0,87	30,6 3,38	+ 5,6	0,46	>0,5
ДИТ	39,5 1,61	39,0 3,64	- 1,2	0,10	>0,5
МИТ + ДИТ	68,5 1,55	69,6 1,82	+ 0,2	0,01	>0,5
T <sub>3</sub> + T <sub>4</sub>	27,5 1,64	24,9 2,31	- 9,5	0,22	>0,5
$\frac{\text{МИТ} + \text{ДИТ}}{\text{T}_3 + \text{T}_4}$	2,4 0,25	2,8 0,33	+14,6	0,78	<0,2
СБЙ	2,03 0,19	2,08 0,18	+ 2,5	0,02	>0,5

Йода в цитовидной железе находят и другие исследователи (З.У. Бемлукамедова и авт., 1962; В.Е.Назырова, 1963; Б.В.Алешин и С.И. Чупринова, 1967; М.Мирахмедов и Р.Янгунаев, 1969; В.М.Самсонова, 1969; R.Pitt-Rivers a. J.S.Rall, 1961, I.Posner a. E.Pimentel, 1963).

В качестве иллюстрации нормального распределения  $I^{131}$  на хроматограмме бутанолового экстракта гидролизата цитовидной железы приводим случаи № II (рис.6) и № 8 (фото I).



Фото 1. Распределение радиоактивного йода на радиохроматограмме гидролизата щитовидной железы крысы (№8, контроль, 18% белка и дефицит йода в рационе)

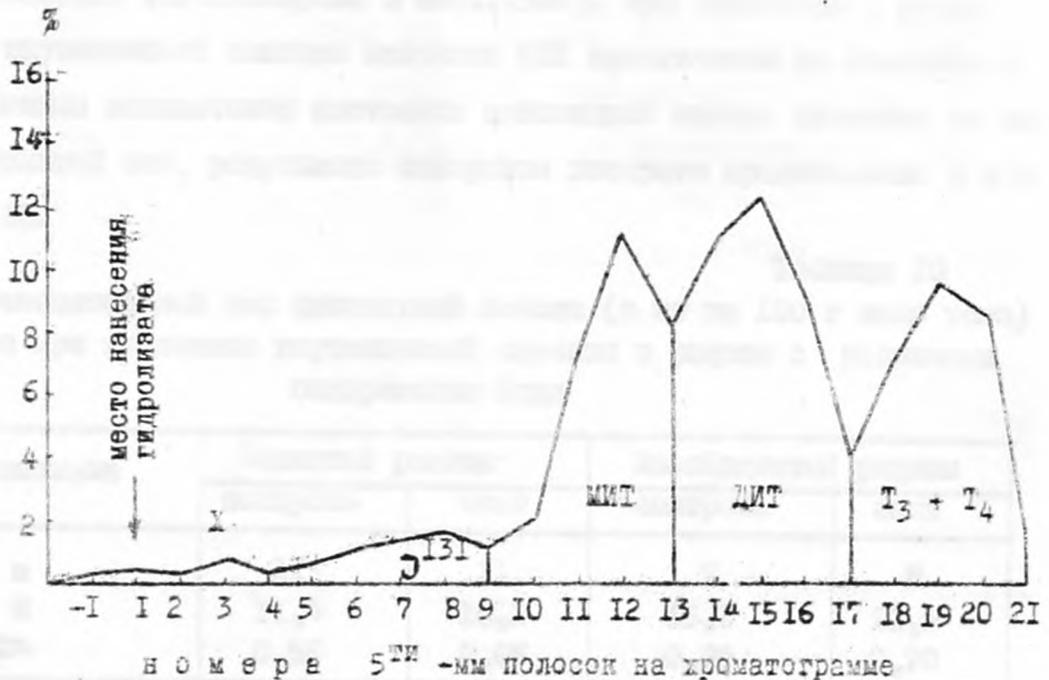


Рис. 6. Распределение радиоактивного йода (в % от общей радиоактивности) на хроматограмме гидролизата щитовидной железы крысы (№11, контроль, 18% белка и дефицит йода в рационе).

Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс с достаточным количеством белка и дефицитом йода мало изменяет процентное соотношение йодистых компонентов в щитовидной железе. Под воздействием глутаминовой кислоты наблюдается только достоверное увеличение содержания неорганического йода в щитовидной железе (на 46,9%,  $P < 0,05$ ). Это находится в соответствии с ранее описанным фактом, что глутаминовая кислота стимулирует поглощение радиоактивного йода щитовидной железой в аналогичных условиях питания. Остальные йодсодержащие компоненты щитовидной железы меняются незначительно.

Белковосвязанный йод в крови контрольных крыс составил в среднем 2,03 мкг%. Эта величина мало отличается от данных других исследователей (Т.Ф. Комарова и авт., 1964). При включении в рацион крыс глутаминовой кислоты величина СБЙ практически не изменяется.

Важным показателем состояния щитовидной железы является ее относительный вес, результаты измерения которого представлены в таблице 10.

Таблица 10

Относительный вес щитовидной железы (в мг на 100 г веса тела) у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием йода

Показатели	Йодистый рацион		Малойодистый рацион	
	контроль	опыт	контроль	опыт
n	11	11	7	8
M	11,4	10,2	15,1	12,5
$\pm m$	0,55	0,65	0,80	0,70
Разница, в % к конт.	-10,5		-17,3	
t	1,4		2,6	
P	>0,2		<0,02	

У контрольной группы крыс, получавших йодистый рацион, относительный вес щитовидной железы составил в среднем 11,4 мг/100 г. Полученные нами величины относительного веса щитовидной железы у здоровых крыс соответствуют результатам других авторов (К.Э.Кан, 1949; И.П.Тюрина и И.В.Шуст, 1963). При содержании крыс на мало-йодистом рационе наблюдается увеличение веса щитовидной железы, в среднем до 15,1 мг/100 г. Различие по сравнению с животными, получавшими йодистый рацион составляет 32,5% и является статистически достоверным ( $P < 0,001$ ). Полученное увеличение веса щитовидной железы следует рассматривать как обычную зобогенную реакцию на дефицит йода в рационе, что еще раз подтверждает роль йодной недостаточности в качестве главного этиологического фактора эндемического зоба.

Включение в рацион крыс глутаминовой кислоты приводит к снижению относительного веса щитовидной железы. Однако значительное и достоверное снижение (на 17,3%,  $P < 0,02$ ) наблюдается только у животных, получавших мало-йодистое питание. Это позволяет заключить, что глутаминовая кислота уменьшает гиперпластическую реакцию щитовидной железы на йодную недостаточность.

Проведенное гистологическое исследование показало, что у нормальных крыс, содержащихся на полноценном рационе, щитовидная железа (фото 2) состоит из фолликулов, равномерных по величине и форме. Лишь по периферии железы наблюдается полиморфизм фолликулов. Строма слабо развита, фолликулы плотно прилегают друг к другу. В межфолликулярной ткани полнокровные сосуды и скопления не дифференцированных клеточных элементов.

Эпителий, выстилающий фолликулы, однослойный, имеет неправильную кубическую форму, местами уплощен, особенно по периферии железы. В отдельных фолликулах эпителий находится в состоянии пролиферации. Коллоид, заполняющий фолликулы, гомогенный, окраши-

вается эозином неравномерно: от бледнорозового до ярко розового цвета. Коллоид умеренно вакуолизирован, в некоторых фолликулах находится в разжиженном состоянии.

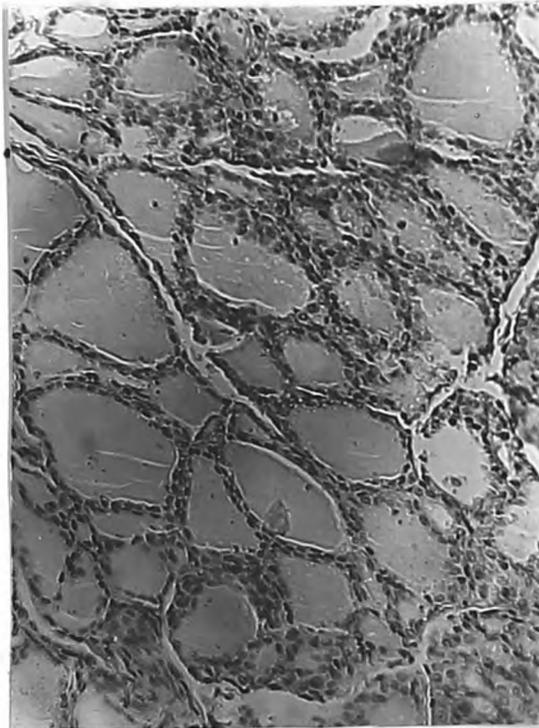


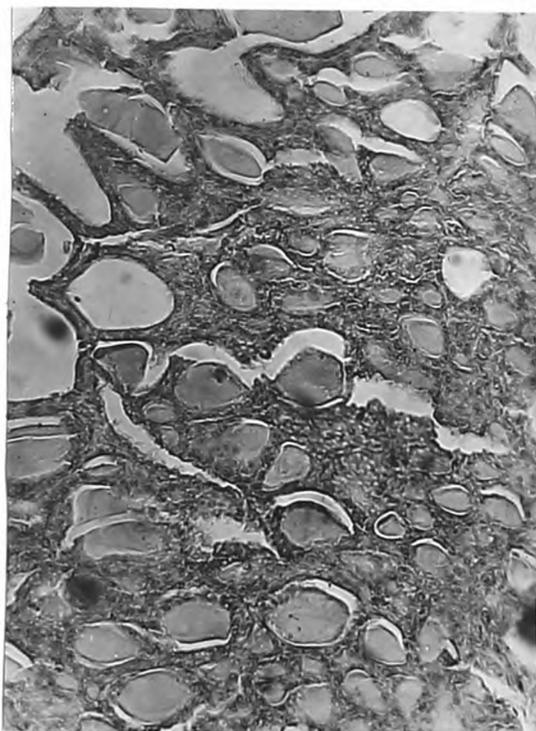
Фото 2. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка и йода в рационе. Равномерные фолликулы, заполненные коллоидом. Умеренная вакуолизация. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x 200.

Гистохимическое исследование щитовидной железы выявило при окраске по Фёлгену наличие ДНК в ядрах эпителиальных клеток и клеток стромы. При реакции по Браше РНК обнаруживается в значительном количестве в цитоплазме клеток. В коллоиде РНК содержится в умеренном количестве и распределена неравномерно. ШИК-реакция на нейтральные мукополисахариды в коллоиде резко положительна. Кислые мукополисахариды, выявляемые при окраске толуидиновым синим и по Хейлу, содержатся в коллоиде и эпителиальных клетках в небольшом количестве. Интенсивную реакцию на кислые мукополисахариды дают гранулы тучных клеток.

Включение глутаминовой кислоты в йодистый рацион крыс мало

изменило морфологическую картину щитовидной железы (фото 3).

Фото 3. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка и йода в рационе с добавлением глутаминовой кислоты. Содержание коллоида в фолликулах несколько больше, чем в контроле. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100



Во многих фолликулах отмечается только большее содержание коллоида по сравнению с контрольной группой животных, не получавших глутаминовой кислоты. Из гистохимических показателей следует, что в щитовидной железе опытных крыс увеличивается содержание кислых мукополисахаридов в коллоиде, выявляемых по Хейлу или при окраске толуидиновым синим. В коллоиде отчетливо возрастает и содержание РНК.

Гиперпластическая реакция щитовидной железы на йодную недостаточность находит свое отражение и в результатах гистологического исследования (фото 4).

У контрольных животных дефицит йода приводит к выраженному полиморфизму фолликулов. В межфолликулярной ткани отмечается утолщение коллагеновых волокон за счет плазматического пропитывания, значительные скопления недифференцированных клеточных элементов.

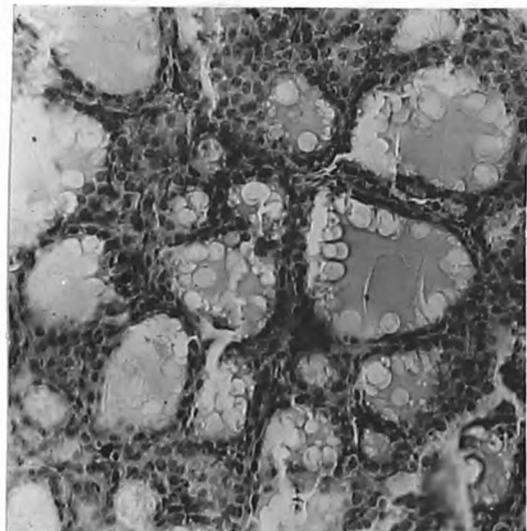
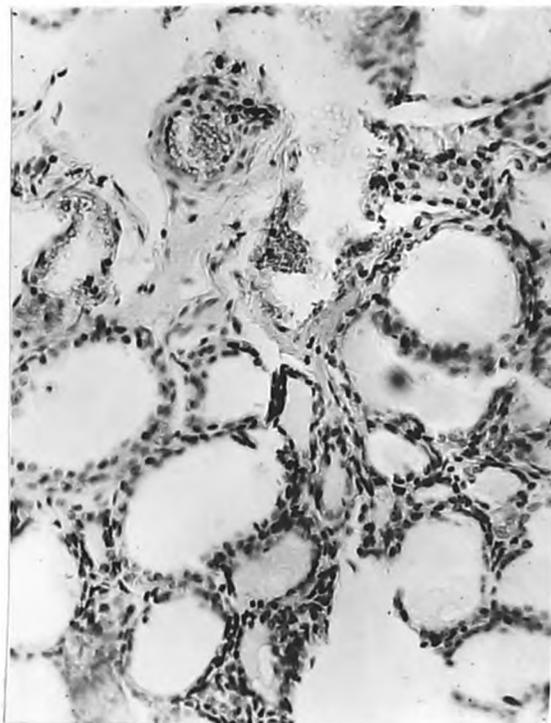


Фото 4. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка и дефицит йода в рационе. Полиморфизм фолликулов. Выявленная вакуолизация коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 200

В большом числе встречаются тучные клетки, насыщенные гранулами. Некоторые из них в состоянии дегрануляции. Резко выражено полнокровие сосудов с явлениями плазморрагии (фото 5).

Фото 5. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка и дефицит йода в рационе. Явления плазморрагии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 200



Эпителий, выстилающий фолликулы, высокий кубический, с признаками дистрофических явлений в ядрах (пикноз и лизис). Местами наблюдается пролиферация эпителия, частично заполняющего просвет фолликула. Коллоид в состоянии резорбции, сильно вакуолизирован, окрашивается гематоксилин-эозином неравномерно, в некоторых фолликулах отсутствует.

Из гистохимических показателей в щитовидной железе животных, содержащихся на малоiodистом рационе, отмечается неравномерное распределение РНК в коллоиде. В большинстве фолликулов содержание РНК низкое, нередко только по краям фолликула. В единичных фолликулах, содержащих много коллоида, наблюдается повышенное количество РНК. В цитоплазме эпителиальных клеток РНК красится интенсивно, выявляется также в ядрах пролиферирующих клеток.

Нейтральные мукополисахариды, выявляемые ШИК-реакцией, находятся в коллоиде в умеренном количестве. Реакция на кислые мукополисахариды слабо положительна.

Включение глутаминовой кислоты в малоiodистый рацион крыс заметно изменяет микроструктуру щитовидной железы (фото 6). У опытных крыс, получавших глутаминовую кислоту, фолликулы менее растянуты, чем в контроле. Встречаются регенерирующие фолликулы разной величины. Меньше выражены дистрофические явления.

Под влиянием глутаминовой кислоты содержание РНК в коллоиде несколько возрастает по сравнению с контролем, тогда как в цитоплазме эпителиальных клеток количество ее не изменяется. Содержание нейтральных мукополисахаридов в коллоиде у опытных крыс несколько снижено, в то же время кислые мукополисахариды содержатся примерно в том же количестве, что и у контрольных животных.

Результаты измерения высоты фолликулярного эпителия представлены в таблице II. Из нее следует, что добавление глутаминовой кислоты в йодистый рацион крыс практически не меняет высоту стоя-

ния эпителия. Под влиянием малоiodистого рациона наблюдается значительное увеличение высоты эпителия фолликулов (на 62,2%,  $P < 0,001$ ). На этом фоне под воздействием глутаминовой кислоты высота тиреоидного эпителия еще более возрастает (по сравнению с контролем на 21,7%,  $P < 0,02$ ).

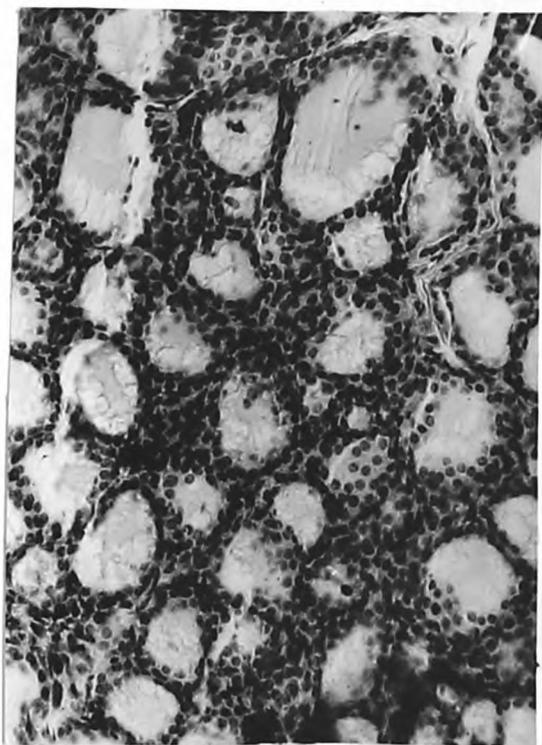


Фото 6. Цитовидная железа крысы. Достаточное количество белка, дефицит йода в рационе с добавлением глутаминовой кислоты. Равномерные нерастянутые фолликулы. Высокий кубический эпителий с явлениями пролиферации. Выраженная вакуолизация коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 200

Таким образом, микроскопическое исследование цитовидной железы и измерение высоты фолликулярного эпителия позволяет заключить, что внесение глутаминовой кислоты в йодистый рацион крыс мало отражается на структуре тиреоидной ткани. Обнаруженное в этом случае увеличение содержания кислых мукополисахаридов и РНК в коллоиде может рассматриваться как доказательство усиления новообразования тиреоглобулина. Однако его резорбция из фолликулов у опытных крыс несколько заторможена. Это находится в соответствии с тем фактом, что и поглощение  $^{131}\text{I}$  цитовидной железой под воздействием глутаминовой кислоты у йодистой группы крыс снижено.

Таблица II

Высота фолликулярного эпителия (в микронах) в щитовидной железе крыс, получавших глутаминовую кислоту и диету с различным количеством йода

Показатели	Йодистый рацион		Малойодистый рацион	
	Контроль	опыт	контроль	опыт
n	8	6	7	6
M	3,7	3,8	6,0	7,3
±m	0,04	0,09	0,24	0,35
Разница, в % к контролю	+2,7		+21,7	
t	1,10		3,10	
P	<0,5		<0,02	

На фоне малойодистого рациона, когда щитовидная железа по размерам и структуре представляет собой микрофолликулярный зоб, действие глутаминовой кислоты более выражено. В этом случае при включении глутаминовой кислоты в рацион уменьшаются дистрофические явления и усиливается пролиферация фолликулярного эпителия. Гистохимические показатели и возрастание высоты эпителия позволяют говорить об увеличении функциональной активности щитовидной железы.

В качестве вспомогательного теста определялись относительный вес органов и содержание влаги в печени у животных, получавших малойодистый рацион. Результаты представлены в таблице 12.

Из изученных органов существенные сдвиги обнаружены только в отношении печени и легкого, вес которых под воздействием глутаминовой кислоты снижается на 14,3% и 30,0% соответственно ( $P < 0,05$ ). В меньшей степени и недостоверно снижается относительный вес селезенки, почек и сердца. Обнаруженное снижение веса внутренних органов является лишь относительным и связано со значительной прибавкой в весе опытных животных по сравнению с контрольным. Оче-

видно, увеличение веса происходит в основном за счет жировых запасов, не затрагивая внутренние органы.

Таблица 12

Содержание влаги в печени и относительный вес внутренних органов у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом йода

Показатели		Контр. M±m	Опыт M±m	Разница, в % к конт.	t	P
n		7	8			
Содержание влаги в печени в %		70,3 0,28	71,0 0,28	+ 0,1	1,8	<0,1
Относительный вес органов в г на 100 г. веса	сердце	0,48	0,47	- 2,1	0,3	>0,5
		0,02	0,03			
	легкие	1,20	0,84	-30,0	2,3	<0,05
		0,13	0,03			
	печень	3,50	3,00	-14,3	2,1	<0,05
		0,22	0,09			
	почки	1,10	1,00	- 9,1	0,7	<0,2
		0,13	0,03			
	селезенка	0,49	0,40	-18,4	1,0	<0,2
		0,08	0,05			

Результаты определения показателей обмена веществ, более или менее зависящих от функционального состояния цитовидной железы, представлены в таблице 13. Содержание общего белка в крови при включении в рацион крыс глутаминовой кислоты существенно не изменяется, независимо от наличия йода в диете. Очевидно, дополнительное введение одной аминокислоты не может обеспечить увеличение синтеза белковых молекул, тем более при достаточном поступлении белков с пищей. Под влиянием малойодистого рациона уровень белка в крови возрастает (на 5,8%,  $P < 0,05$ ). Такой сдвиг в сторону ги-

Таблица 13

Показатели обмена веществ у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием йода

Показатели		Белок в %		Холестерин в мг%		Сахар в мг%		Гликоген в мг%			
								мышц		печени	
		конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт
нормальный рацион	n	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
	M	6,36	6,11	48	47	97	106	367	449	1378	1961
	±m	0,09	0,11	2,21	3,13	8,25	10,1	26,8	25,0	143	289
нормальный рацион	Разница, в % к конт.	-3,9		-2,1		+9,3		+22,3		+42,3	
	t	1,76		0,25		0,70		2,24		1,81	
	P	<0,1		>0,5		<0,5		<0,05		<0,1	
дефицитный рацион	n	12	11	6	7	6	7	6	7	6	7
	M	6,73	6,66	57	48	102	86	400	380	2190	1790
	±m	0,13	0,09	3,50	3,98	4,86	3,82	37,9	22,6	221	181
дефицитный рацион	Разница, в % к конт.	-1,0		-24,6		-15,7		-5,0		-18,3	
	t	0,44		2,64		2,58		0,45		1,40	
	P	>0,5		<0,05		<0,05		>0,5		<0,2	

перипроteinемии предположительно можно связать с дефицитом йода и гипофункцией щитовидной железы. Возникшее вследствие этого снижение общей интенсивности обмена веществ способствует накоплению энергетических ресурсов в организме, включая и белки крови.

Содержание общего холестерина в крови не изменяется при включении глутаминовой кислоты в йодистый рацион крыс. Малойодистая диета вызывает значительное возрастание уровня холестерина в крови (на 18,8%,  $P < 0,05$ ). Возникшая в этих условиях гиперхолестеринемия обусловлена йодной недостаточностью и отражает гипофункцию щитовидной железы. Включение глутаминовой кислоты в малойодистый рацион крыс четко снижает уровень холестерина в крови (на 24,6%,  $P < 0,05$ ). Этот показатель становится даже ниже, чем у контрольных животных, получавших оптимальное питание. Гипохолестеринемический эффект глутаминовой кислоты, повидимому, связан со стимуляцией йодного обмена и возрастанием функциональной активности щитовидной железы.

Уровень сахара в крови мало изменяется при включении глутаминовой кислоты в йодистый рацион животных, но достоверно падает под ее влиянием в условиях малойодистого питания (на 15,7%,  $P < 0,05$ ). Многие авторы указывают на адреналоподобное гипергликемическое действие глутаминовой кислоты (Н.Б.Козлов, 1962; A. Chodera a. A. Mrozikiewicz, 1963; E. Gründig et al., 1963). Но эти выводы получены после однократного введения глутаминовой кислоты. Длительное введение глутаминовой кислоты животным в условиях наших опытов оказало гипогликемический эффект. Поскольку уровень сахара в крови не достаточно точно коррелирует с функциональным состоянием щитовидной железы (Л.Г.Лейбсон, 1962), можно предполагать, что возникшая у опытных животных стимуляция тиреоидной ткани приводит к усиленному окислению углеводных резервов организма.

Это предположение подтверждается результатами определения содержания гликогена в печени и мышцах. В условиях йодистого рациона глутаминовая кислота достоверно увеличивает количество гликогена в мышцах (на 22,3%,  $P < 0,05$ ). Содержание гликогена в печени тоже возрастает, но в силу большой вариабельности этого показателя различие с контролем оказалось недостоверным.

Малойодистый рацион приводит к увеличению запасов гликогена в тканях, особенно в печени (на 58,9%,  $P < 0,01$ ). Это является отражением сниженной интенсивности метаболизма в условиях йодной недостаточности и гипофункции щитовидной железы. Включение в рацион крыс глутаминовой кислоты, уменьшая неблагоприятное влияние дефицита йода на организм, оказывает нормализующее воздействие на гликогенные резервы тканей, хотя различие с контролем и не является достоверным.

Из рассмотренных показателей обмена веществ глутаминовая кислота оказывает наибольшее воздействие на те из них, которые обнаруживают отчетливую корреляцию с функциональным состоянием щитовидной железы. Более выраженное и в основном нормализующее влияние проявляет глутаминовая кислота в условиях малойодистого рациона.

Характеризуя результаты этой серии опытов в целом, можно заключить, что йодная недостаточность не только оказывает сильное воздействие на обмен веществ, структуру и функцию щитовидной железы, но и позволяет выявить действие других тиреотропных факторов. Именно на фоне дефицита йода включение в рацион крыс глутаминовой кислоты оказывает четкое нормализующее воздействие на общее состояние и вес животных, поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, ее гистологическую структуру и гистохимические показатели, на потребление кислорода и стандартный обмен, уровень холестерина в

крови и содержание гликогена в тканях. Все это могло бы рассматриваться как доказательство повышения функциональной активности щитовидной железы. Однако под воздействием глутаминовой кислоты количество йодотиронинов в щитовидной железе и величина белково-связанного йода в крови не изменяются, что говорит об отсутствии гиперфункции щитовидной железы у опытных крыс. Вместе с тем, глутаминовая кислота оказывает отчетливое стимулирующее влияние на отдельные этапы йодного обмена в щитовидной железе. За это говорит более высокий уровень накопления  $I^{131}$  и возрастание процентного содержания неорганического йода в гидролизате щитовидной железы опытных животных. Обнаруженное действие глутаминовой кислоты можно связать с ее способностью стимулировать окислительные процессы. Молекулярный йод в щитовидной железе проходит обязательную стадию окисления, превращаясь в йодид. На этом начальном этапе тироксинагенеза и проявляется, повидимому, стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты.

Влияние глутаминовой кислоты на изученные показатели обмена может проявиться как через стимуляцию щитовидной железы, так и непосредственно путем включения ее в тканевые обменные процессы. В пользу опосредованного воздействия свидетельствует тот факт, что в условиях йодной недостаточности, когда более всего проявляется воздействие глутаминовой кислоты на щитовидную железу, также наиболее полно обнаруживается нормализующее влияние ее на показатели обмена веществ. Причем последние изменяются под действием глутаминовой кислоты в том направлении, какое можно было бы ожидать после введения тиреоидных гормонов.

С другой стороны, изменение обменных процессов после включения глутаминовой кислоты в рацион животных может быть связано и с ее субстратным участием в тканевых реакциях обмена. Известно, что глутаминовая кислота близко стоит к обмену углеводов, и ее

углеродистый скелет легко включается в глюкозу и гликоген (А.Е. Браунштейн, 1949; 1967; Л.Г. Лейбсон, 1962; B.D. Ross et al., 1967; D. Veung a. I.T. Oliver, 1967). Поэтому дополнительное количество лишь одной глутаминовой кислоты вряд ли способно обеспечить усиление синтеза белков, но несомненно может привести к возрастанию количества гликогена в тканях, что и наблюдалось в наших опытах с достаточным содержанием йода в рационе.

Известно, что глутаминовая кислота, легко подвергаясь дезаминированию окисляется далее в цикле трикарбоновых кислот. Стимуляция окислительных процессов и потребления кислорода животными под воздействием глутаминовой кислоты обнаружено ранее А.М. Генкиным и Н.А. Удинцевым (1958, 1959). В условиях наших опытов это обнаружено после продолжительного введения глутаминовой кислоты как пищевой добавки. Увеличение потребления кислорода и показателей стандартного обмена может, по видимому, реализоваться через цитовидную железу, а также путем стимуляции тканевых окислительных процессов. Можно полагать далее, что выраженный сдвиг в количестве потребляемого кислорода связан не только и не столько с окислением самой глутаминовой кислоты, сколько со стимуляцией ее окисления других источников энергии и, в первую очередь, углеводов и жиров. Отмеченное нами снижение содержания сахара в крови и некоторое уменьшение гликогена в тканях в условиях малойодистого рациона подтверждает возможность усиленного окисления углеводных резервов организма после введения глутаминовой кислоты. С другой стороны, повышение потребления кислорода может быть связано и с окислением жиров. В пользу этого говорят теоретические предпосылки, высказанные М.Н. Кондрашовой (1968, 1968а) о том, что глутамат и особенно возникающий из него эндогенный сукцинат стимулируют окисление липидов. Обнаруженное нами гипохолестеринемическое действие глутаминовой кислоты делает такое предположение правомерным.

Стимуляция глутаминовой кислотой тканевых окислительных про-

цессов позволяет с новой стороны рассмотреть вопрос об изменении функционального состояния щитовидной железы. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют интенсивность процессов окисления, но и последние, в свою очередь, оказывают влияние на функциональную активность щитовидной железы. Исходя из этого, можно предположить, что усиление окисления самой глутаминовой кислоты, а также углеводов и жиров снижает потребность тканей в гормональных регуляторах окислительных процессов. Уменьшение потребности в тиреоидных гормонах после включения в рацион крыс глутаминовой кислоты проявилось в наших опытах в снижении величины максимального накопления  $I^{131}$  щитовидной железой и ее относительного веса. Приведенная точка зрения не исключает непосредственного воздействия глутаминовой кислоты на процессы обмена в тиреоидной ткани.

#### ВЫВОДЫ

1. Рацион с достаточным количеством белка и йода является вполне полноценным для крыс и обеспечивает их нормальный рост и развитие.
2. Малоiodистый рацион задерживает рост животных, снижает потребление кислорода и стандартный обмен, вызывает микрофолликулярный зоб и изменение обмена веществ с увеличением уровня белка и холестерина в крови, а также гликогена в тканях.
3. Включение глутаминовой кислоты в рацион с достаточным содержанием белка и йода стимулирует прибавку веса крыс, потребление кислорода и стандартный обмен, но снижает величину максимального накопления радиоактивного йода щитовидной железой.
4. На фоне малоiodистого питания глутаминовая кислота не только приводит к увеличению веса крыс, потребления кислорода и величины стандартного обмена, но снижает относительный вес щитовидной железы, оказывает нормализующее влияние на ее гистологическую структуру и йодный обмен, на углеводные резервы организма, снижает уровень холестерина в крови.

## Г Л А В А 4

## ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЦИОН С РАЗЛИЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ БЕЛКА

Среди различных этиологических факторов заболеваний щитовидной железой, помимо йодной недостаточности, важное значение придается дефициту белка в питании (Ю.И. Окорокова, 1962; А.И. Штенберг, 1962; А.И. Штенберг и авт., 1963; А.И. Штенберг и Ю.И. Окорокова, 1968). С белками связаны основные процессы синтеза гормонов в тиреоидной ткани и их транспорт в организме.

Проблема белковой и азотистой недостаточности в настоящее время чрезвычайно остра, так как человечество, особенно жители слабо развитых стран, не получают необходимого количества белка. По данным А.А. Покровского (1967), даже по заниженным нормам, белковый долг в пересчете на белок сухого снятого молока составляет 2,5 млн. тонн. Дефицит белка возникает не только в силу недостаточного производства, но и неравномерного распределения. Многие заболевания человека сопровождаются в той или иной мере белковой недостаточностью.

Дефицит белка в питании оказывает выраженное неблагоприятное влияние на многие показатели обмена веществ и на функциональное состояние нейроэндокринной системы.

Вопрос о влиянии малобелкового рациона на щитовидную железу получил достаточное освещение в клинических и экспериментальных наблюдениях. В обстоятельных исследованиях Ю.И. Окороковой-Плотниковой (1958, 1962, 1963) установлено, что экспериментальный зоб, вызванный йодной недостаточностью, протекает более тяжело на фоне малобелкового рациона. У крыс, получавших рацион с дефицитом белка и йода, возникало выраженное напряжение щитовидной железы, проявившееся в значительном увеличении максимального поглощения радиоак-

тивного йода (до 85% введенной дозы против 40% в контроле). Эти исследования показали, что помимо количества белка для проявления функции щитовидной железы имеет значение и его аминокислотный состав. Наибольшие изменения в щитовидной железе отмечались у животных, получавших белок пшеницы, что автор связывает с низким содержанием тирозина в данном белке.

По данным В.Б.Демко (1967,1968) преимущественно углеводистое питание с 4% белка вызывает угнетение щитовидной железы. A.Cantone et al. (1964) подробно исследовали поглощение  $I^{131}$  щитовидной железой у крыс, содержащихся на рационах с различным количеством белка. Ими было установлено, что при содержании белка в рационе 18,0, 13,5 и 9,0% поглощение радиоiodа щитовидной железой составило соответственно 32, 13 и 12% введенной дозы. Добавление к рациону смеси аминокислот (глицин, метионин, фенилаланин, изолейцин, валин, лизин, аргинин, треонин, триптофан и гистидин) увеличивало поглощение  $I^{131}$  до 22,3%. При увеличении содержания аминокислот вдвое поглощение  $I^{131}$  щитовидной железой составляло 50,1, а при уменьшении вдвое - 14,6%. При наличии в рационе одного глицина поглощение радиоактивного йода снижается до 7%.

Эти результаты, подтвержденные A.Torri et al. (1964) и подкрепленные клиническими наблюдениями H.S.Datta et al. (1963), а также F.Beas et al. (1966) на детях с пониженным питанием, показывают, что дефицит белка вызывает угнетение щитовидной железы и снижение поглощения радиоактивного йода. Вместе с тем, они вступают в противоречие с результатами Ю.Л.Плотниковой-Окороковой (1958,1962), а также V.Ramalingaswami et al. (1965), установивших, что дефицит белка в 2-3 раза увеличивает способность щитовидной железы концентрировать  $I^{131}$ . Повидимому, это противоречие связано с проведением исследований без учета степени обеспеченности животных йодом. Ю.Л.Окорокова (1962) подчеркивает, что дефи-

цит белка усугубляет действие недостатка йода, что проявляется в возрастании йодконцентрирующих свойств щитовидной железы. Напротив, избыток йода в значительной мере затрудняет выявление реакции щитовидной железы на различные факторы питания (А.И. Штенберг и И.А. Кусевицкий, 1964).

Неблагоприятное влияние дефицита белка в рационе на функциональное состояние щитовидной железы подтверждается и другими показателями. Снижается абсолютный вес щитовидной железы, хотя относительный вес ее может даже возрастать (А. Torri et al., 1964). Хроматографическое разделение йодаминокислот щитовидной железы животных, содержащихся на малобелковом рационе, показывает нарушение йодирования тиронинов (А. Torri et al., 1964), однако другие авторы (V. Ramalingaswami et al., 1965) не находили изменений в соотношении между йодсодержащими компонентами щитовидной железы при различных условиях питания. Повидимому, и эти различия в результатах обусловлены неодинаковой обеспеченностью животных йодом, а также различными сроками содержания их на малобелковом рационе.

Угнетение щитовидной железы в условиях малобелкового питания, связано, возможно, со снижением тиреотропной функции гипофиза (С. Р. Agarwala а. М. Н. Vaidya, 1965), хотя в наблюдениях F. Veas et al. (1966), введение гипотрофичным детям тиреотропного гормона давало такую же реакцию щитовидной железы, какая наблюдается и у здоровых детей.

Дефицит белка в питании оказывает значительное влияние на многие стороны обмена веществ, в том числе и такие, которые проявляют более или менее четкую зависимость от функционального состояния щитовидной железы.

В связи с изложенным, изучение действия глутаминовой кислоты на структуру и функцию щитовидной железы проводилось не только на животных, получавших оптимальное белковое питание, но и дефицит

белка в рационе. Такое исследование оправдано также тем, что анаболический эффект глутаминовой кислоты наиболее полно раскрывается на фоне малобелкового питания (F.N.Herburn et al., 1960, 1964; W.Salmon, 1964; E.Kofrani a. F.Jekat, 1964; K.H.Stenzel et al., 1966; I.N.Asley a. H.Fisher, 1967). С целью более четкого выявления действия белкового компонента пищи на функцию и структуру цитовидной железы опыты ставились с рационами, содержащими различное количество йода.

Наблюдение за поведением и состоянием животных в течение 2-х месячного содержания на малобелковом рационе позволило установить, что уже в первые 10 дней крысы стали вялыми, малоподвижными. К концу опыта животные заметно похудели, шерсть потускнела. В течение всего срока наблюдения поедаемость корма была хорошая, кал оформлен. Различий между животными, получавшими йодистый и мало-йодистый рационы, а также между контрольными и опытными группами в этом отношении не выявлено.

Результаты взвешивания крыс (в граммах) представлены в таблице 14, а изменение веса в процентах к исходному на рис.7. По мере нахождения животных на малобелковом рационе вес их прогрессивно снижался. Уже начиная с 20-го дня и до конца наблюдения вес крыс достоверно отличался от исходного. Снижение веса в большей степени выражено при сочетании дефицита белка и йода. Уменьшена в этом случае и выживаемость животных (7 из 10). К концу опыта контрольные животные на малобелковом йодистом рационе потеряли в весе 22,1, а на мало-йодистом - 28,6% ( $P < 0,01$ ).

Выключение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс (по 100 мг на крысу в день) практически не отразилось на динамике веса. Различия по сравнению с контролем во все дни наблюдения было небольшим и недостоверным, независимо от содержания йода в рационе. Очевидно, одна аминокислота, даже будучи активным мета-

болитом и введенная в значительном количестве, не устраняет дефицита белкового питания.

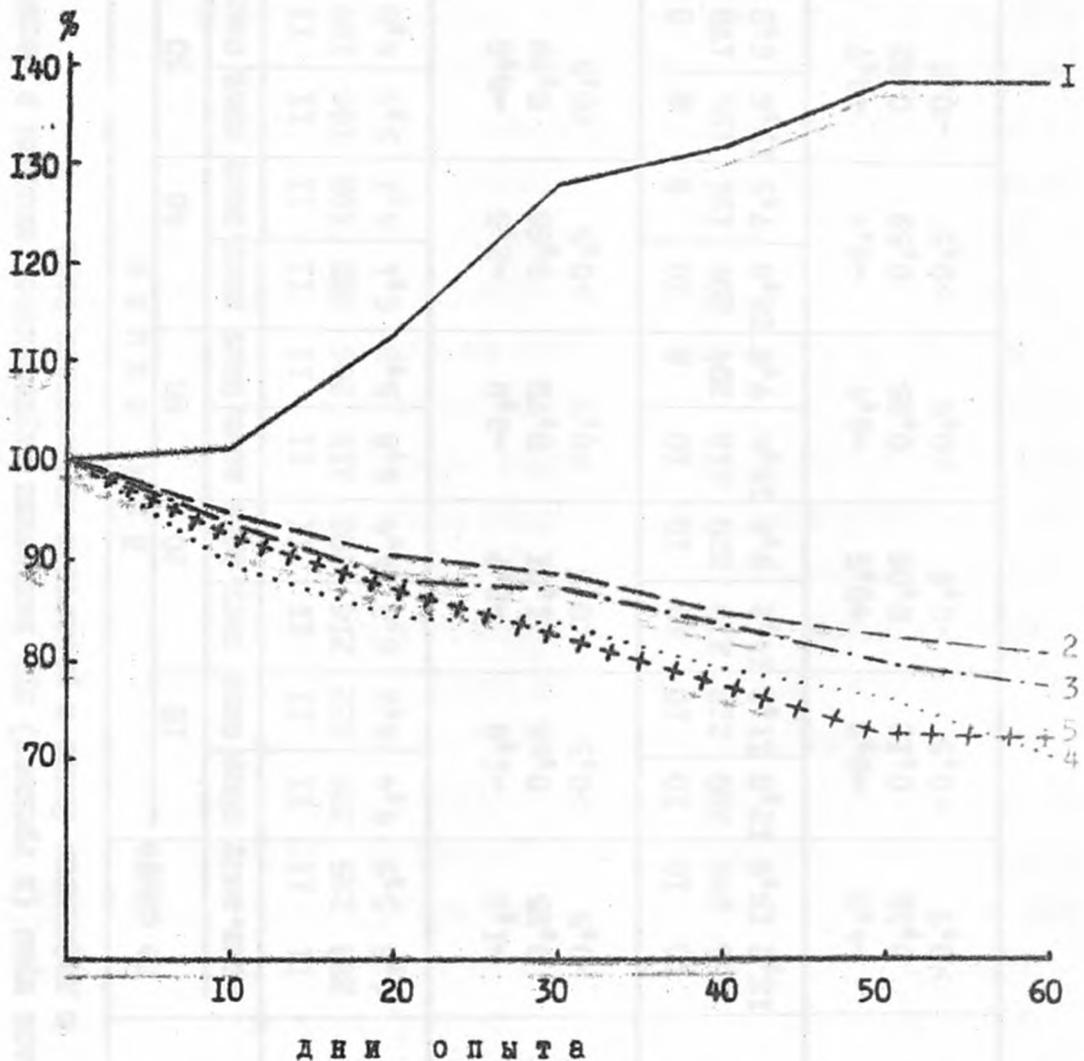


Рис. 7. Изменение веса крыс (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным количеством йода. I - достаточное количество белка и йода, 2 - достаточное количество йода и дефицит белка, 3 - достаточное количество йода, дефицит белка и глутаминовая кислота, 4 - дефицит белка и йода, 5 - дефицит белка и йода и добавление глутаминовой кислоты.

Таблица 14

Изменение веса крыс (в граммах) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным количеством йода

Показатели		До опыта		Дни опыта											
				10		20		30		40		50		60	
		конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт
полуполноценный	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	M	238	235	226	222	216	208	212	206	203	198	196	189	192	183
	±m	6,5	5,5	4,4	4,2	6,4	4,4	6,8	5,3	6,1	4,1	5,9	4,0	6,0	4,4
	Разница, в % к конт.	-1,3		-1,8		-3,7		-2,8		-2,5		-3,6		-4,7	
t	0,85		0,66		1,01		0,70		0,68		0,99		1,21		
P	>0,5		>0,5		<0,5		<0,5		>0,5		<0,5		<0,5		
полуполноценный	n	10	10	10	10	10	10	10	8	10	8	8	8	7	7
	M	256	245	230	228	219	220	218	204	204	191	195	178	180	175
	±m	13,2	15,9	12,8	11,2	14,2	9,2	14,4	7,8	20,8	7,5	19,6	6,8	14,5	8,0
	Разница, в % к конт.	-4,3		-0,9		+0,5		-6,4		-6,4		-8,7		-2,8	
t	0,58		0,12		0,06		0,85		0,59		0,82		0,30		
P	>0,5		>0,5		>0,5		<0,5		>0,5		<0,5		>0,5		

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента у крыс в абсолютных величинах представлено в таблицах 15-17, а поглощение кислорода в процентах к исходному, кроме того, на рис. 8. Во время нахождения животных на малобелковом рационе потребление ими кислорода неуклонно возрастает. Это увеличение особенно заметно в сравнении с динамикой поглощения кислорода у крыс, содержащихся на полноценном рационе, у которых этот показатель падает. Увеличение потребления кислорода вряд ли обусловлено сезонными изменениями, так как данные серии опытов проведены с октября по декабрь, то-есть как раз в то время, когда можно ожидать наиболее стабильные результаты (Л.А.Исаакян и А.Л.Избинский, 1951).

Обнаруженное возрастание поглощения кислорода в условиях малобелкового питания следует связать прежде всего с падением веса. Хорошо известно, что скорость основного обмена меняется на единицу веса, но остается постоянной величиной на единицу поверхности (J.R.Tata, 1964). В наших условиях за счет значительной потери веса поглощение кислорода на единицу веса возрастает. В условиях малойодистого питания, когда снижение веса было более выраженным, в большей степени возрастает и поглощение кислорода контрольными животными (при содержании крыс на малойодистом рационе на 15,4%,  $P < 0,05$ , а на фоне йодистого питания на 9,0%,  $P < 0,1$ ). Связать такое увеличение с функциональным состоянием щитовидной железы не представляется возможным, так как по литературным данным и по другим изученным нами показателям в условиях малобелкового питания активность тиреоидной ткани падает. Это в какой-то мере подтверждается и измерением поглощения кислорода. За счет снижения веса можно ожидать еще большего увеличения потребления кислорода (при йодистом рационе на 19,3, а малойодистом - на 29,7%). Отмеченная здесь разница с ожидаемым и фактиче-

силы потреблением кислорода обусловлена, повидимому, снижением функционального состояния щитовидной железы.

Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс приводит к увеличению потребления кислорода, особенно четко и достоверно на фоне йодистого рациона (на 16,9%,  $P < 0,01$ ). Поскольку вес животных под влиянием глутаминовой кислоты меняется

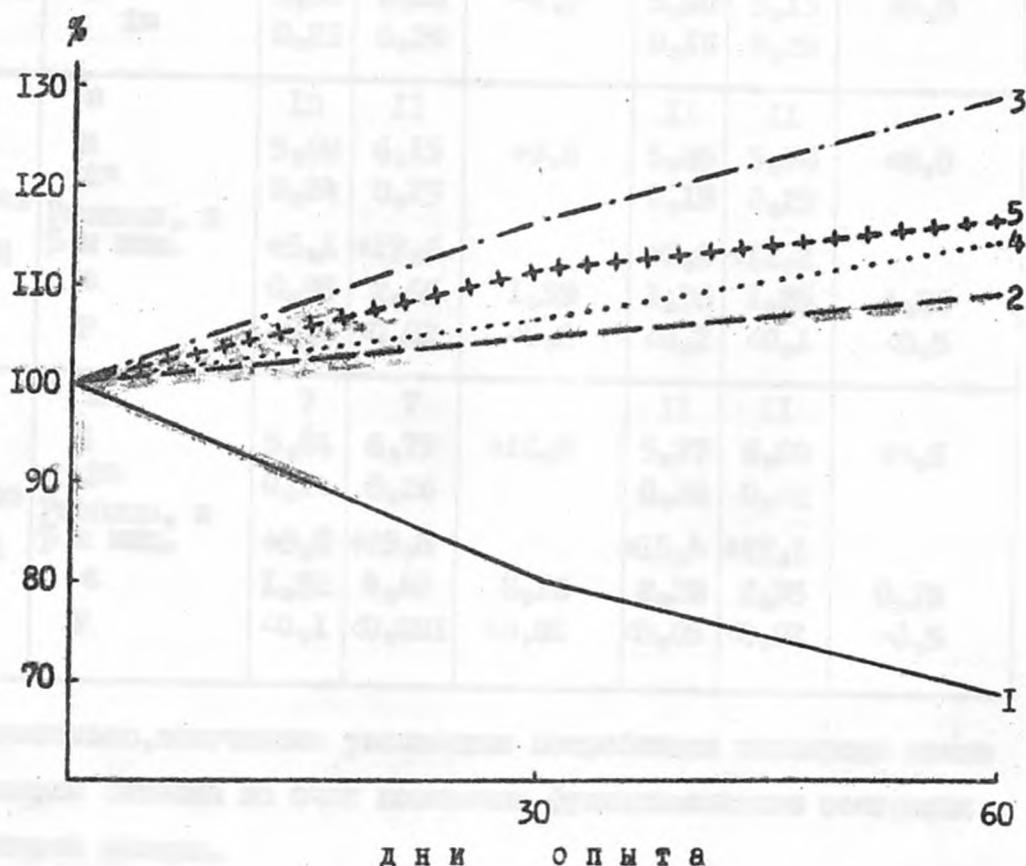


Рис. 8 Поглощение кислорода крысами (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным содержанием йода. 1 - достаточное количество белка и йода, 2 - дефицит белка и достаточное количество йода, 3 - дефицит белка, достаточное количество йода и добавление глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и йода, 5 - дефицит белка и йода с добавлением глутаминовой кислоты.

Таблица 15

Изменение поглощения кислорода у крыс (в мл на 100 г веса в I минуту) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным количеством йода

Показатели		Йодистый рацион			Малойодистый рацион		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	11	11		12	12	
	M	5,33	5,23	-1,9	5,00	5,15	+3,0
	$\pm m$	0,21	0,24		0,18	0,20	
Через 30 дней	n	10	11		11	11	
	M	5,60	6,15	+9,8	5,35	5,78	+8,0
	$\pm m$	0,24	0,25		0,18	0,29	
	Разница, в % к иск.	+5,1	+17,6		+7,0	+12,2	
	t	0,85	2,66	1,59	1,38	1,85	1,26
P	<0,5	<0,02	<0,2	<0,2	<0,1	<0,5	
Через 60 дней	n	7	7		11	11	
	M	5,81	6,79	+16,9	5,77	6,03	+4,5
	$\pm m$	0,14	0,26		0,28	0,22	
	Разница, в % к иск.	+9,0	+29,8		+15,4	+17,1	
	t	1,92	4,42	3,16	2,33	2,95	0,73
P	<0,1	<0,001	<0,01	<0,05	<0,01	>0,5	

незначительно, полученное увеличение потребления кислорода можно в основном отнести за счет повышения функционального состояния цитовидной железы.

Стандартный обмен (таблица 16) в условиях дефицита белка и йода меняется аналогично поглощению кислорода. При содержании крыс на йодистом рационе за период 2-х месячного наблюдения величина стандартного обмена возрастает в большей степени, чем потребление кислорода. Отмеченное различие обусловлено динамикой дыхательного коэффициента (табл.17), который достоверно увеличи-

Таблица 16

Изменение стандартного обмена у крыс (в ккал в сутки на 100 г веса) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным содержанием йода

Показатели		Йодистый рацион			малойодистый рацион		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	11	11		12	12	
	M	37,71	36,56	-3,1	33,97	35,30	+3,9
	±m	1,19	1,40		1,20	1,39	
Через 30 дней	n	10	11		11	11	
	M	39,31	41,90	-6,6	36,71	39,60	+7,9
	±m	0,95	1,34		1,26	1,90	
	Разница, в % к иск.	+4,2	+14,6		+8,1	+12,2	
	t	0,87	2,76	1,58	1,57	1,83	1,27
P	<0,5	<0,02	<0,5	<0,2	<0,1	<0,5	
Через 60 дней	n	7	7		11	11	
	M	42,43	50,24	+18,4	39,38	42,64	+8,3
	±m	0,82	1,03		1,86	2,61	
	Разница, в % к иск.	+12,5	+37,4		+15,9	+20,8	
	t	3,28	7,76	6,69	2,44	2,48	1,01
P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,5	

вается у крыс, получавших йодистый рацион (на 10,8%,  $P < 0,05$ ). Возможно, это является отражением перестройки обмена веществ, когда окисляются преимущественно углеводы пищи, снижая потери резервных жиров и белков. Такое предположение согласуется с тем фактом, что снижение веса у данной группы крыс меньше, чем на фоне малойодистого рациона, когда дыхательный коэффициент существенно не меняется.

Динамика поглощения радиоактивного йода цитовидной железой крыс, получавших малобелковые рационы, представлена в таблицах

Таблица 17

Изменение дыхательного коэффициента у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным содержанием йода

Показатели		Йодистый рацион			малойодистый рацион		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	11	11		12	12	
	M	0,74	0,75	+1,3	0,73	0,76	+4,1
	±m	0,02	0,03		0,02	0,02	
Через 30 дней	n	10	11		11	11	
	M	0,77	0,78	+1,3	0,77	0,76	-1,3
	±m	0,03	0,03		0,03	0,02	
	Разница, в % к иск.	+4,1	+4,0		+5,5	-	
	t	0,83	0,70	0,25	1,11	-	0,77
P	<0,5	<0,5	>0,5	<0,5	-	<0,5	
Через 60 дней	n	7	7		11	11	
	M	0,82	0,80	-2,4	0,75	0,73	-2,7
	±m	0,03	0,04		0,01	0,02	
	Разница, в % к иск.	+10,8	+6,7		+2,6	-3,9	
	t	2,22	1,00	0,42	0,91	1,07	0,45
P	<0,05	<0,5	>0,5	<0,5	<0,5	>0,5	

18 и 19, а в сравнении с нормой на рисунке 9. Дефицит белка на фоне достаточного количества йода существенно снижает величину максимального накопления  $I^{131}$  в щитовидной железе (по сравнению с животными, находившимися на оптимальном питании, на 25,6%,  $P < 0,01$ ). При этом кривая поглощения приобретает уплощенный вид, что свидетельствует о задержке выделения йода из щитовидной железы. Все это позволяет заключить, что малобелковая диета значительно угнетает функциональное состояние щитовидной железы. Включение глутаминовой кислоты в малойодистый рацион мало влияет на накопление  $I^{131}$  щитовидной железой, и различие с контролем во все сроки наблюдения является недостоверным.

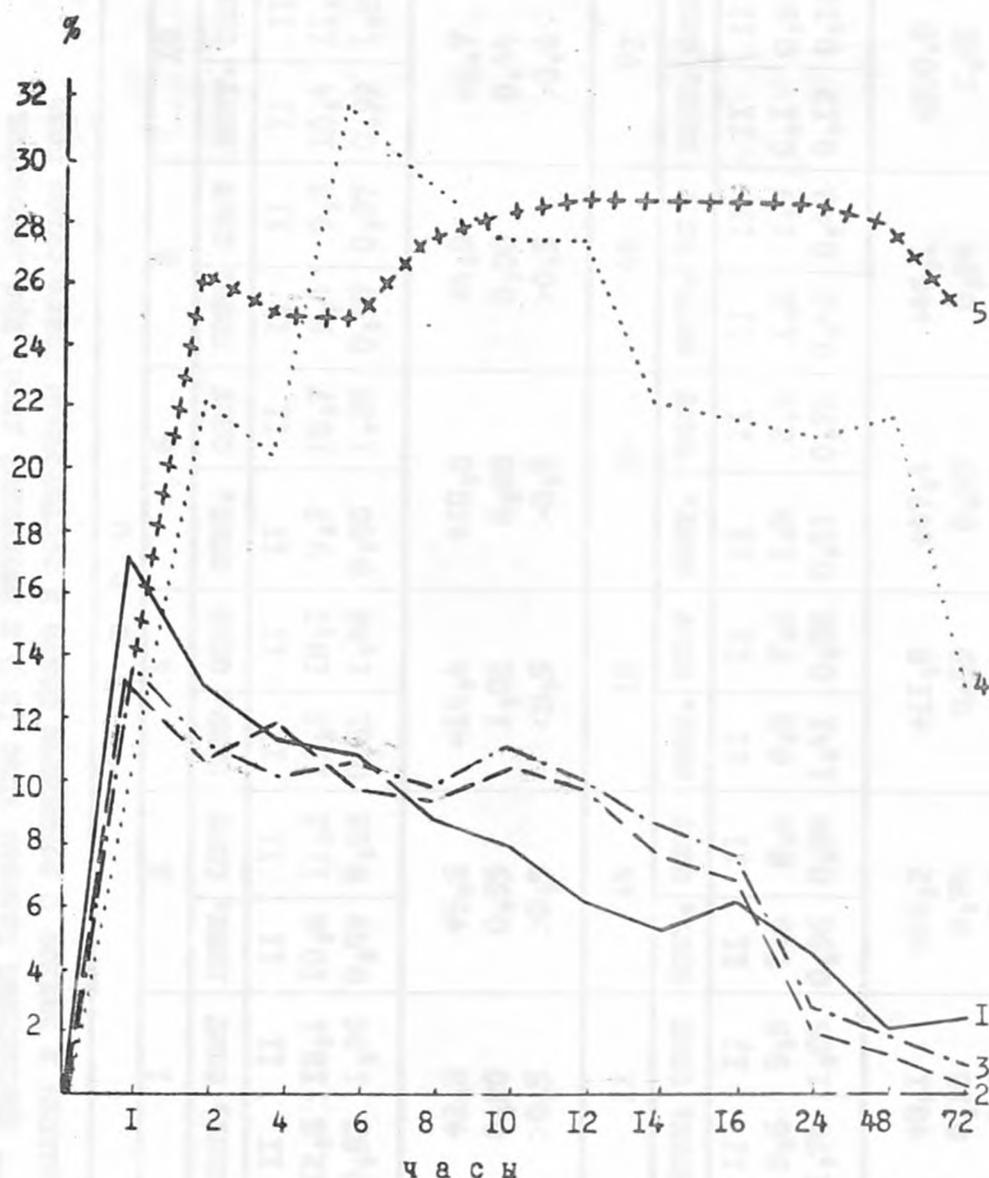


Рис. 9. Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным содержанием йода. 1 - достаточное количество белка и йода, 2 - дефицит белка и достаточное количество йода, 3 - дефицит белка, достаточное количество йода и добавление глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и йода, 5 - дефицит белка и йода и добавление глутаминовой кислоты.

Таблица 18

Поглощение  $^{59}\text{Fe}$  цитовидной железой крыс (в % к введенной дозе) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и достаточным количеством йода

Показатели	Ч а с ы											
	1		2		4		6		8		10	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
M	12,8	13,1	10,6	11,2	11,8	10,1	9,7	10,7	9,4	9,8	10,4	11,1
$\pm m$	0,82	1,26	0,59	0,92	0,81	1,46	0,86	1,33	0,90	0,97	0,99	1,27
Разница, в % к КОНТ.	+2,3		+5,6		-14,4		+10,3		+4,3		+6,7	
t	0,20		0,55		1,02		0,63		0,30		0,44	
P	>0,5		>0,5		<0,5		>0,5		>0,5		>0,5	
	12		14		16		24		48		72	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
M	9,6	9,9	7,6	8,6	6,8	7,6	1,9	2,8	1,8	1,9	0,1	0,8
$\pm m$	1,74	1,05	0,96	0,94	1,41	0,88	0,51	0,75	0,42	0,48	0,12	0,16
Разница, в % к КОНТ.	+3,1		+18,2		+11,8		+47,4		+46,1		+200,0	
t	0,15		0,74		0,59		0,99		0,94		1,01	
P	>0,5		<0,5		>0,5		<0,5		<0,5		<0,5	

таблица 19

Поглощение I<sup>51</sup> цитовидной железой крыс (в % к введенной дозе) при включении  
глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и йода

Показатели	Ч а с ы									
	2		4		6		8		10	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
M	22,1	26,2	20,4	25,0	31,5	24,8	29,3	26,2	27,3	28,0
±m	1,97	0,66	0,80	1,56	3,17	0,67	2,20	2,86	3,36	2,09
Разница, в % к КОНТ.	+18,6		+22,5		-21,3		-10,6		+2,6	
t	1,97		2,68		2,18		0,86		0,18	
P	<0,1		<0,05		<0,05		<0,5		>0,5	
	12		24		48		72			
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
M	27,2	28,5	21,0	28,5	21,6	27,9	13,0	25,0		
±m	2,70	3,40	1,00	3,40	1,09	2,17	1,05	3,81		
Разница, в % к КОНТ.	+4,8		+35,7		+29,2		+92,3			
t	0,13		2,20		2,60		3,05			
P	>0,5		<0,05		<0,05		<0,01			

Сочетание дефицита белка и йода в рационе резко увеличивает поглощение  $^{51}\text{I}$  щитовидной железой крыс. Величина максимального накопления достигает 31,5% введенной дозы и падает на 6 часов с момента введения изотопа. Вместе с тем, йод долго задерживается в щитовидной железе, и даже через 3 суток его содержание составляет 13,0% введенной дозы. Возрастание поступления радиоактивного йода в щитовидную железу под влиянием дефицита белка наблюдали и другие авторы (Н.И.Окорочкова, 1962; R.M. Donati et al., 1963; V. Ramalingaswami et al., 1965). Такой характер кривой поглощения свидетельствует о значительном повышении способности щитовидной железы к захвату йода. В условиях малойодистого питания это не свидетельствует о гиперфункции щитовидной железы, а является отражением длительного йодного голодания. Однако сочетание дефицита йода и белка усугубляет проявления йодной недостаточности. Повидимому, дефицит белка в силу недостаточности ферментных систем снижает кругооборот йода в организме. Увеличивающиеся потери йода при его недостаточном поступлении с пищей приводят щитовидную железу в состояние напряжения, которое проявляется в данном случае увеличением поглощения  $^{51}\text{I}$ .

Введение глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом йода и белка ускоряет поступление радиоактивного йода в щитовидную железу. Уже через 2 часа с момента инъекции изотопа в щитовидной железе накапливается 26,2% введенной дозы. Через 4 часа поглощение радиоiodа щитовидной железой опытных крыс превышает таковое контрольных на достоверную величину (на 22,5%,  $P < 0,05$ ). Однако почти такой же уровень накопления остается в течение суток, увеличиваясь к 24 часам до 28,5%. Следовательно, в условиях дефицита йода и белка в рационе глутаминовая кислота стимулирует процесс накопления йода щитовидной железой, но не способствует его выделению.

Таблица 20

Распределение  $^{59}\text{Fe}$  в цитовидной железе крыс (в % от общей радиоактивности) и содержание белковосвязанного йода в крови (в мкг%) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и йода

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут.кис. (опыт)	Разница, в % к конт.
n		10	9	8	
X	M	1,4	2,7	0,7	-74,1
	$\pm m$	0,30	1,20	0,32	
	Разница, в % к норме	-	+91,5	-50,0	
	t	-	1,05	1,59	1,61
	P	-	<0,5	<0,2	<0,2
I	M	3,7	12,4	11,8	-4,8
	$\pm m$	0,28	1,67	1,54	
	Разница, в % к норме	-	+236,0	+218,9	
	t	-	5,15	5,19	0,26
	P	-	<0,001	<0,001	>0,5
МИТ	M	29,0	38,1	32,6	-14,7
	$\pm m$	0,87	3,07	3,08	
	Разница, в % к норме	-	+31,5	+12,7	
	t	-	2,51	1,12	1,26
	P	-	<0,05	<0,5	>0,5
ДИТ	M	39,5	28,0	40,2	+43,6
	$\pm m$	1,61	3,97	3,52	
	Разница, в % к норме	-	-29,1	+1,8	
	t	-	2,69	0,18	2,24
	P	-	<0,05	>0,5	<0,05
МИТ + ДИТ	M	68,5	66,1	72,1	+10,1
	$\pm m$	1,55	4,17	2,84	
	Разница, в % к норме	-	-4,5	+5,3	
	t	-	0,55	1,11	0,31
	P	-	>0,5	<0,5	>0,5

Таблица 20  
(продолжение)

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут. кис. (опыт)	Разница, в % в конт.
$T_3+T_4$	M	27,5	15,1	15,4	+2,0
	$\pm m$	1,64	2,39	1,64	
	Разница, в % к норме	-	-45,1	-44,0	
	t	-	3,54	5,22	0,11
	P	-	<0,01	<0,001	>0,5
$\frac{MIT+DIT}{T_3+T_4}$	M	2,4	4,5	4,7	+4,4
	$\pm m$	0,25	0,79	0,60	
	Разница, в % к норме	-	87,5	+95,8	
	t	-	2,53	3,54	0,20
	P	-	<0,05	<0,01	>0,5
СВМ	M	2,03	1,44	1,86	+29,2
	$\pm m$	0,19	0,17	0,13	
	Разница, в % к норме	-	-29,1	-8,4	
	t	-	2,36	0,74	2,18
	P	-	<0,05	<0,5	<0,05

Распределение радиоактивных йодистых компонентов в щитовидной железе (табл.20) претерпевает значительные изменения под влиянием дефицита белка в рационе. Содержание неорганического йода в щитовидной железе резко возрастает (приблизительно в 3 раза,  $P < 0,001$ ). Это находится в соответствии с результатами приближенного измерения поглощения  $I^{131}$  щитовидной железой, когда при дефиците йода и белка максимум возрастает почти в 2 раза. В условиях малобелкового питания меняется распределение тиреоидных гормонов и их предшественников. Происходит существенное возрастание моноидтирозина (на 31,5%,  $P < 0,05$ ) и снижение дидтирозина (на 29,1%,  $P < 0,05$ ). Это свидетельствует о значительном сдвиге в сторону преобладания

менее йодированных предшественников. Снижается количество и самих гормонов щитовидной железы ( $T_3+T_4$ ) на 45,1% ( $P < 0,01$ ). Отражением этой закономерности является отношение йодотирозинов к тиронинам, которое при дефиците белка возрастает в 1,5 раза ( $P < 0,05$ ).

Изменение соотношения йодированных компонентов в сторону увеличения йодтирозиновых фракций и уменьшения йодтиронинов свидетельствует об ослаблении гормонообразовательных процессов в щитовидной железе крыс, находящихся на малобелковом питании. Отмеченное при дефиците белка значительное возрастание неорганического йода в щитовидной железе является следствием нарушения процесса йодирования тиреоглобулина, тогда как поступление йода в щитовидную железу не затруднено и может даже возрастать.

Полученные нами результаты согласуются с данными A. Torri et al. (1964), показавших, что малобелковый рацион угнетает превращение свободного йода в связанный с белками и приводит к росту отношения количества йодотирозинов к тиронинам.

Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс незначительно меняет картину гормонообразования. Достоверно возрастает только содержание дийодтирозина (на 43,6%,  $P < 0,05$ ). Остальные показатели меняются незначительно. Из этого следует, что глутаминовая кислота не в состоянии устранить тяжелые последствия длительного малобелкового питания. Но все же отмеченный здесь сдвиг в сторону увеличения содержания дийодтирозина, который был резко снижен в условиях дефицита белка в рационе, говорит о том, что под влиянием глутаминовой кислоты йод полнее включается в гормональные предшественники. Следовательно, глутаминовая кислота в условиях дефицита белка может нормализовать одно из звеньев процесса гормонообразования.

Что касается самих гормонов щитовидной железы ( $T_3+T_4$ ), то их

содержание под влиянием глутаминовой кислоты практически не меняется. Можно допустить, что в данном случае происходит более полный выброс гормонов в кровь. Подтверждение этому предположению получено при определении уровня белковосвязанного йода в крови. В условиях малобелкового питания величина СБЙ существенно снижается (на 29,1%,  $P < 0,05$ ). Следовательно, при дефиците белка в рационе не только заторможены процессы гормонообразования в щитовидной железе, но и снижено количество гормонов в крови. Снижение скорости секреции тироксина из щитовидной железы при частичном голодании животных отмечено также G.W.Piper а. С.W. Turner (1962) и R.M.Donati et al. (1963). Под воздействием глутаминовой кислоты белковосвязанный йод достоверно возрастает (на 29,2%,  $P < 0,05$ ), хотя и не достигает нормального уровня.

Таким образом, специфические для щитовидной железы методы функционального исследования (распределение радиоактивных гормонов и белковосвязанный йод) позволяют заключить, что глутаминовая кислота оказывает стимулирующее воздействие на щитовидную железу в том случае, когда ее функции угнетена дефицитом белка в рационе.

Относительный вес щитовидной железы (табл.21) в условиях дефицита белка и достаточного количества йода несколько возрастает (на 12,3%,  $P < 0,2$ ). Аналогичное увеличение веса щитовидной железы крыс, содержащихся на малобелковом рационе, наблюдала Н.В.Вержиговская (1961). Это может рассматриваться как следствие напряжения щитовидной железы под действием малобелкового питания. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион с достаточным количеством йода приводит к снижению относительного веса щитовидной железы. Разница по сравнению с контролем составляет 21,9% и является достоверной ( $p < 0,05$ ). Следовательно, глутаминовая кислота снижает напряжение и реакцию щитовидной железы на дефицит белка.

Таблица 2I

Относительный вес цитовидной железы крыс (в мг на 100 г веса) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным содержанием йода

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут.кис. (опыт)	Разница, в % к конт.
Йодистый рацион	n	11	11	11	
	M	11,4	12,8	10,0	-21,9
	$\pm m$	0,55	0,89	0,45	
	Разница, в % к норме	-	+12,3	-12,3	
	t	-	1,34	1,97	2,50
P	-	<0,2	<0,1	<0,05	
малоiodистый рацион	n	10	7	7	
	M	15,1	13,8	12,9	-6,5
	$\pm m$	0,80	1,16	1,17	
	Разница, в % к норме	-	-8,6	-14,6	
	t	-	0,92	1,10	0,60
P	-	<0,5	<0,5	<0,5	

На фоне дефицита белка йодная недостаточность обнаруживает уменьшенный зобогенный эффект, что обусловлено недостатком основного строительного материала для гипертрофии цитовидной железы и нарушением обменных процессов при белковой недостаточности. В условиях дефицита белка и йода действие глутаминовой кислоты на относительный вес цитовидной железы не проявилось.

Гистологическая картина цитовидной железы резко изменяется под влиянием малобелкового рациона (фото 7).

Отмечается выраженный полиморфизм фолликулов с преобладанием микрофолликулов. Межфолликулярная и периваскулярная ткань утолщена за счет пролиферации, а также набухания коллагеновых волокон. Имеются участки скопления недифференцированных клеточных элементов. Сосуды расширены и полнокровны. Местами отмечаются явления васкулита и нарушение сосудистой проницаемости. Эпителий, выстилающий фолликулы, неправильной кубической формы. Бросается в глаза несоответствие ядерно-протоплазменных отношений в сторону уменьше-

ния протоплазмы. Коллоид в фолликулах находится в развизенном состоянии и в малом количестве, значительно вакуолизирован.

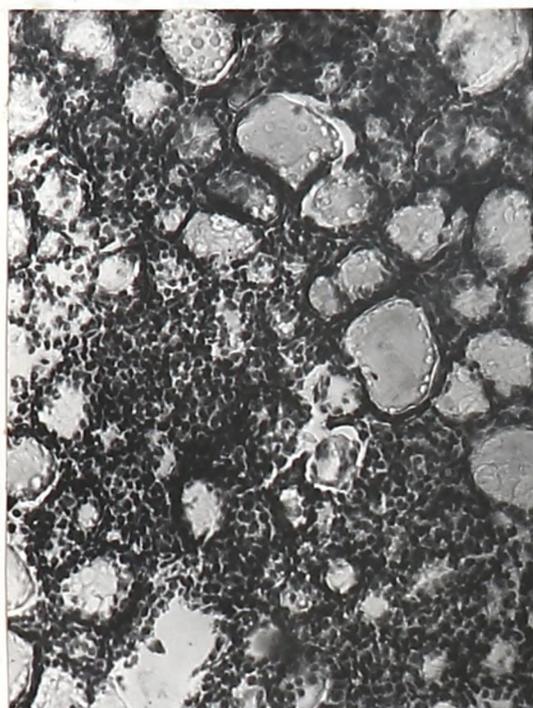


Фото 7. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка и достаточное количество йода в рационе. Полиморфизм фолликулов, развизение и значительная вакуолизация коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

Гистохимическое исследование позволило установить низкое содержание РНК в цитоплазме эпителиальных клеток и коллоиде (фото 8).



Фото 8. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка и достаточное количество йода в рационе. Сниженное содержание РНК в цитоплазме эпителиальных клеток и коллоиде. Окраска по Бреше. Ув. x100

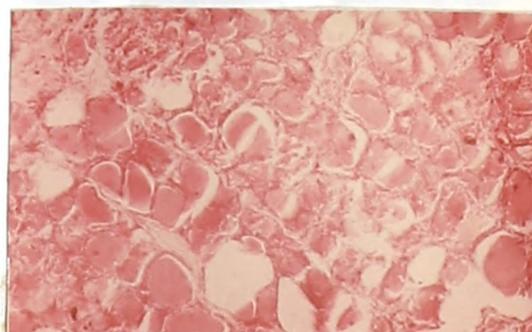


Фото 9. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка и достаточное количество йода в рационе с добавлением глутаминовой кислоты. Количество РНК в цитоплазме клеток и коллоиде больше, чем в контроле. Окраска по Бреше. Ув. x100

Мукополисахариды как нейтральные, так и кислые обнаруживаются в

цитовидной железе в малом количестве. Близкую гистологическую картину цитовидной железы при белковой недостаточности наблюдали Л.Д. Крынский (1950) и Л.М. Соловьева (1959).

Выключение глутаминовой кислоты в малобелковом рационе с достаточным количеством йода не только снижает относительный вес цитовидной железы, но и отражается на ее микроструктуре (фото 10). Фолликулы более равномерной величины и формы, плотно прилегают друг к другу. В межфолликулярной ткани отсутствуют явления плазматического пропитывания. Эпителий кубической формы. Коллоида в фолликулах больше, чем в контроле. Он сильно вакуолизирован и имеет трещины. Под влиянием глутаминовой кислоты наблюдается отчетливое увеличение содержания РНК в цитоплазме клеток и коллоиде (фото 9).

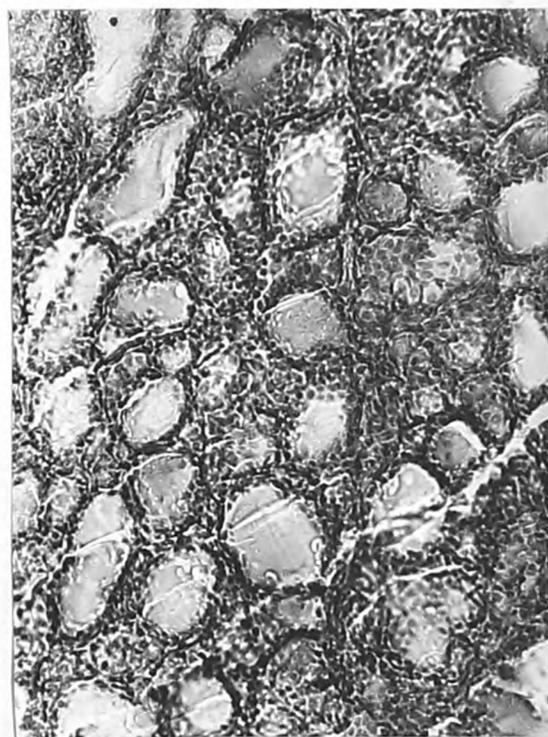


Фото 10. Цитовидная железа крысы. Дефицит белка и достаточное количество йода в рационе с добавлением глутаминовой кислоты. Фолликулы более равномерны по величине и форме, чем в контроле. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

Нейтральные мукополисахариды в цитоплазме клеток находятся в меньшем количестве, чем в контроле. В коллоиде количество их несколько возрастает. Количество кислых мукополисахаридов по сравнению с контролем не меняется.

Сочетание малобелковой диеты с дефицитом йода приводит к более выраженным изменениям гистоструктуры цитовидной железы (фо-

то II). Возникает значительный полиморфизм фолликулов. В интерстициальной ткани наблюдаются явления плазматического пропитывания, очаговый склероз, гиперемия сосудов, большое количество тучных клеток, насыщенных гранулами. Встречаются участки гомогенизации интерфолликулярной ткани. Эпителий фолликулов кубической формы. Коллоид в малом количестве, в некоторых фолликулах отсутствует. Вакуолизация не выражена. Нейтральные мукополисахариды в коллоиде и цитоплазме клеток в значительном количестве. Содержание кислых мукополисахаридов снижено. Выключение глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и йода несколько изменяет структуру тиреоидной ткани (фото I2).

Фото II. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка и йода в рационе. Выраженный полиморфизм фолликулов с малым содержанием коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

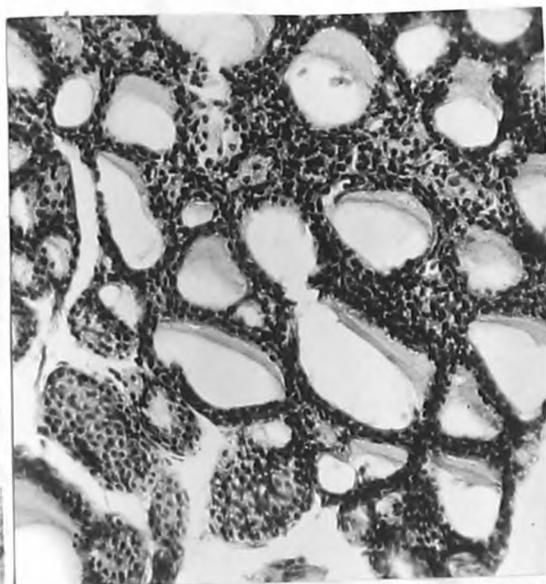
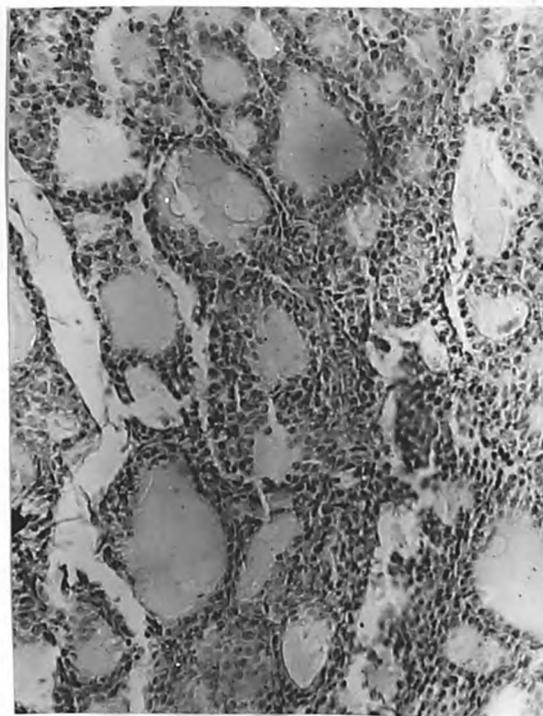


Фото I2. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка и йода в рационе с добавлением глутаминовой кислоты. Фолликулы наполнены коллоидом. Вакуолизация более выражена, чем в контроле. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

В цитовидной железе опытных крыс сохраняется полиморфизм фолликулов. В интерстициальной ткани, как и в контроле, наблюдается полнокровие сосудов, очаговый склероз, большое количество тучных клеток, насыщенных гранулами. Фолликулярный эпителий в большинстве случаев кубической формы, высокий. Содержание коллоида значительно больше, чем в контроле, как правило, он полностью заполняет просвет фолликула. Вакуолизация более выражена по сравнению с контрольными животными. Содержание РНК не изменено. Количество нейтральных мукополисахаридов снижено, а кислых несколько повышено по сравнению с контролем.

Результаты измерения высоты фолликулярного эпителия представлены в таблице 22.

Таблица 22

Высота эпителия фолликулов цитовидной железы крыс (в микронах) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и различным содержанием йода

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут.кис. (опыт)	Разница, в % к конт.
Йодистый рацион	n	8	6	7	
	M	3,7	3,8	4,7	+23,7
	$\pm m$	0,04	0,04	0,10	
	Разница, в % к норме	-	+2,7	+27,0	
	t	-	0,19	9,34	8,41
	P	-	>0,5	<0,001	<0,001
малойодистый рацион	n	7	7	6	
	M	6,0	6,3	9,2	+46,0
	$\pm m$	0,24	0,38	0,91	
	Разница, в % к норме	-	+5,0	+53,3	
	t	-	0,67	3,40	2,94
	P	-	<0,5	<0,01	<0,02

По сравнению с оптимальным питанием малобелковый рацион не влияет на высоту стояния эпителия. Глутаминовая кислота существенно повышает данный показатель. В условиях достаточного количества йода в рационе высота фолликулярного эпителия у опытных крыс возрастает на 23,7%,  $P < 0,001$ , а при дефиците йода и белка на 46,0%,  $P < 0,02$ .

Таким образом, проведенное гистологическое исследование и измерение высоты фолликулярного эпителия позволяет заключить, что малобелковая диета оказывает выраженное неблагоприятное влияние на состояние цитовидной железы, выражающееся в снижении содержания РНК в коллоиде и цитоплазме эпителиальных клеток, нарушении состояния стромы и сосудов. Одновременно можно отметить, что под влиянием малобелковой диеты происходит некоторое напряжение цитовидной железы, проявившееся в возрастании ее относительного веса, значительном разжижении коллоида, его вакуолизации, снижении содержания нейтральных мугополисахаридов. Сочетание дефицита белка и йода оказывает еще более выраженное неблагоприятное влияние на структуру и функцию цитовидной железы.

Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс в значительной мере снимает напряжение цитовидной железы, оказывает нормализующее действие на ее структуру и функцию. Обнаруженное у опытных крыс увеличение содержания РНК в коллоиде и цитоплазме эпителиальных клеток, в соответствии с данными многих авторов (К.А.Зуфаров и авт., 1961; Г.П.Рущковский, 1964; Н.М.Шинкерман и Г.П.Рущковский, 1964; А.Д.Юхмещ, 1965; В.С.Прокопчук, 1969), может рассматриваться как доказательство повышения функциональной активности цитовидной железы. За это же говорит и существенное повышение высоты фолликулярного эпителия под влиянием глутаминовой кислоты.

Определение относительного веса органов и содержания влаги в

печени проведено у животных, получавших малоидистый рацион, и представлено в таблице 23.

Таблица 23

Содержание влаги в печени и относительный вес внутренних органов у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом йода и белка

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут.кис. (опыт)	Разница, в % к конт.	
n		7	7	7		
Содержание влаги в % печени	$\pm M$	70,3	70,6	72,3	+2,4	
	Разница, в % к норме	-	+0,4	+2,8		
	t	-	0,61	3,51	2,66	
	P	-	>0,5	<0,01	<0,02	
Относительный вес органов в г на 100 г веса	сердце	$\pm M$	0,48	0,47	0,45	-4,3
		Разница, в % к норме	-	-0,03	-0,02	
		t	-	-2,1	-6,1	
		P	-	0,28	1,07	0,10
	почки	$\pm M$	1,10	0,80	1,00	+25,0
		Разница, в % к норме	-	-0,07	0,03	
		t	-	-27,3	-9,1	
		P	-	2,04	0,74	2,60
	печень	$\pm M$	3,50	3,10	3,00	-3,2
		Разница, в % к норме	-	-0,14	-0,16	
		t	-	-11,4	-14,3	
		P	-	1,48	1,85	0,50
	легкие	$\pm M$	1,20	0,93	0,90	-3,3
		Разница, в % к норме	-	-0,03	-0,03	
		t	-	-22,5	-25,0	
		P	-	2,03	2,26	0,50
	селезенка	$\pm M$	0,49	0,36	0,35	-2,8
		Разница, в % к норме	-	-0,03	-0,03	
		t	-	-26,5	-28,6	
		P	-	1,53	1,65	0,21
			<0,2	<0,2	>0,5	

Под влиянием дефицита белка относительный вес внутренних органов снижается. Хотя различие по сравнению с животными, получавшими достаточное количество белка, и не является достоверным, все же можно заключить, что потеря веса обусловлена не только снижением жировых запасов, но также распадом тканевых структур внутренних органов.

Выключение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс препятствует падению относительного веса почек. В этом случае относительный вес почек у опытных крыс становится на 25,0% больше, чем у контрольных ( $P < 0,02$ ). Это, возможно, является отражением повышенной нагрузки на почки при включении в рацион крыс глутаминовой кислоты. Как показали исследования А.П.Никифорова (1966, 1967), однократное введение крысам глутамата натрия вызывает резкое повышение содержания глутаминовой кислоты в почках и ее частичное выведение с мочой. При длительном введении глутаминовой кислоты с рационом почки постоянно выполняют дополнительную работу по частичному выведению глутаминовой кислоты и ее метаболитов, а также катиона натрия. Кроме того, в почках совершается интенсивная реакция образования аммиака из глутамина и его обезвреживание.

Содержание влаги в печени (табл.23) не меняется под воздействием малобелкового рациона. Однако глутаминовая кислота, внесенная в рацион с дефицитом белка, существенно увеличивает данный показатель. Хотя различие по сравнению с контролем здесь не велико (2,4%), но в силу большой точности метода и малых индивидуальных колебаний, ( $m \pm 0,28-0,50$ ), оно является достоверным ( $P < 0,02$ ). Обнаруженное увеличение влаги в печени, возможно, связано с повышением осмотического давления в органе после включения глутаминовой кислоты в рацион животных. Это еще раз свидетельствует о важной роли печени в обмене глутаминовой кислоты, введенной перорально. Именно в печени значительная часть глутаминовой кислоты вклю-

чается в первичные процессы обмена и образующиеся низкомолекулярные метаболиты вместе с ионом натрия увеличивают содержание влаги в печеночной ткани.

Показатели обмена веществ значительно изменяются под воздействием дефицита белка (таблицы 24 и 25). Наступает выраженная гипопроотеинемия. Содержание белка в крови у животных, получавших йодистый рацион, снижается на 23,1%, а в условиях малойодистого питания на 25,0%. Различие достоверно,  $P < 0,001$ . Гипопроотеинемия является постоянным и ранним признаком белковой недостаточности (О.Н.Аббакумова-Зепалова и авт., 1950; К.И.Степашкина, 1963; Ю.Н.Кремер, 1965; Р.К.Азизов, 1969; F.T.Galdwell et al., 1965; U.Porath a. K.Schreier, 1965). Степень гипопроотеинемии может использоваться для оценки реакции организма на дефицит белка (I.V.Allison et al., 1963). Возникающая при малобелковом питании гипопроотеинемия связана со снижением активности рибосомального аппарата печени (P.Mandel et al., 1966; C.Quirin-Stricker a. P.Mandel, 1967) и уменьшением акцепторной функции транспортной РНК (Г.Х.Мацука и авт., 1968).

У опытных крыс, получавших глутаминовую кислоту на фоне дефицита белка и йода в рационе, снижение происходит в меньшей степени (только на 17,5%,  $P < 0,01$ ). Следовательно, глутаминовая кислота, не устраняя полностью дефицит белка в рационе, в некоторой мере снижает опустошающее воздействие последнего на белковые резервы организма.

Уровень холестерина в крови возрастает при малобелковом питании с 48 мг% в контроле до 77 мг%. При сочетании дефицита белка и йода гиперхолестеринемия достигает еще большей степени (до 80 мг%). Многими авторами показано, что при белковой недостаточности наступает жировая инфильтрация печени (Л.А.Черкес и Г.А.Черкес, 1949; Ю.Н.Кремер и авт., 1960; М.Н.Волгарев, 1964; Л.А.Ло -

Таблица 24

Показатели обмена веществ у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и недостаточным количеством йода

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут.кис. (опыт)	Разница, в % к конт.	
	n	II	II	II		
Белок в %	M	6,36	4,89	4,92	+0,6	
	$\pm m$	0,09	0,21	0,26		
	Разница, в % к норме	-	-23,1	-22,6		
	t	-	6,45	5,24	0,10	
	P	-	<0,001	<0,001	>0,5	
Холестерин в мкг%	M	48	77	67	-13,0	
	$\pm m$	2,21	4,85	4,21		
	Разница, в % к норме	-	+60,4	+39,6		
	t	-	5,47	3,99	1,56	
	P	-	<0,001	<0,001	<0,2	
Сахар в мг%	M	97	89	98	+10,1	
	$\pm m$	8,25	4,32	6,69		
	Разница, в % к норме	-	-8,3	+1,0		
	t	-	0,86	0,09	1,13	
	P	-	<0,5	>0,5	<0,5	
Гликоген в мг%	мышц	M	367	267	375	+40,4
		$\pm m$	26,8	21,7	24,2	
		Разница, в % к норме	-	-27,2	+2,2	
		t	-	2,92	0,22	3,33
		P	-	<0,02	>0,5	<0,01
	печени	M	1378	1470	2470	+68,2
		$\pm m$	143	204	632	
		Разница, в % к норме	-	+6,7	+79,2	
		t	-	0,37	1,69	1,51
		P	-	>0,5	<0,2	<0,2

Таблица 25

Показатели обмена веществ у крыс при включении глютаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и йода

Показатели		18% белка (норма)	3,5% белка (контроль)	3,5% белка и глут.кис. (опыт)	Разница, в % к конт.	
n		6	7	7		
Белок в %	M	6,73	5,05	5,55	+9,9	
	$\pm m$	0,13	0,09	0,24		
	Разница, в % к норме	-	-25,0	-17,5		
	t	-	10,63	4,32	1,95	
	P	-	<0,001	<0,01	<0,1	
Холестерин в мг%	M	57	80	63	-21,3	
	$\pm m$	3,50	6,76	5,90		
	Разница, в % к норме	-	+40,4	+10,5		
	t	-	3,03	0,88	2,56	
	P	-	<0,01	<0,5	<0,05	
Сахар в мг%	M	102	99	113	+14,1	
	$\pm m$	4,86	3,83	9,46		
	Разница, в % к норме	-	-3,0	+10,8		
	t	-	0,48	1,04	1,37	
	P	-	>0,5	<0,5	<0,2	
Гликоген в мг%	мышц	M	400	178	289	+62,4
		$\pm m$	37,9	27,2	40,6	
		Разница, в % к норме	-	-55,5	-27,7	
		t	-	4,76	2,00	2,27
		P	-	<0,001	<0,2	<0,05
	печени	M	2190	675	1633	+141,9
		$\pm m$	221	193	278	
		Разница, в % к норме	-	-69,2	-25,4	
		t	-	5,17	1,65	2,84
		P	-	<0,001	<0,2	<0,02

патина, 1964; Э.Н.Васильева, 1965; О.Н.Воскресенский и Я.Б.Максимович, 1967; K.Malbrg a. L.Winkler, 1966; T.W.Wikramanayake, 1966). Одновременно вследствие малобелкового питания развивается гиперхолестеринемия (С.В.Недзвецкий, 1955; В.Н.Якубовская, 1960; Л.Е.Панин, 1965; К.В.Сергеева, 1968; H.Fisher et al., 1965; K.Malbrg a. L.Winkler, 1966). Чем меньше белка в рационе, тем выше уровень холестерина в крови (L.Leveille a. H.Sauberlich, 1961). Гиперхолестеринемический эффект малобелкового рациона подтвержден и в наблюдениях на людях (J.Beveridge et al., 1963).

Изучение механизма данного явления позволило установить, что белковое голодание сопровождается усилением синтеза холестерина в печени из 2-С-14-ацетата (В.Ф.Маркелова и авт., 1967, 1969). Возможно, что избыток активного ацетата возникает при неполном окислении углеводов и жиров вследствие недостаточности ферментных систем (Е.Л.Франк и А.Я.Майоре, 1964; А.И.Щербакова и авт., 1965; А.А.Покровский и А.И.Щербакова, 1965; 1966; Е.Е.Гупало, 1967; А.А.Покровский и М.М.-Г.Гапшаров, 1968; J.V.Williams, 1963; N.Perez et al., 1964). Можно предположить также, что возрастанию уровня холестерина в крови способствует гипофункция щитовидной железы, возникающая как следствие недостатка белка в рационе.

Выключение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс снижает уровень холестерина в крови, особенно четко и достоверно на фоне сочетания дефицита белка и йода (на 21,5%,  $P < 0,05$ ), то есть тогда, когда и гиперхолестеринемия выражена в большей степени.

Гипохолестеринемический эффект глутаминовой кислоты связан не только с участием ее в белковом обмене. Слабо выражено и липотропное действие глутаминовой кислоты (N.M.Alexander et al., 1967). Больше оснований за то, что снижение уровня холестерина в крови

связано с повышением функциональной активности цитовидной железы. Малобелковая диета, особенно в сочетании с дефицитом йода угнетает цитовидную железу. Включение в рацион крыс глутаминовой кислоты препятствует снижению функционального состояния цитовидной железы. Возрастание функциональной активности тиреоидной ткани и обеспечивает снижение уровня холестерина в крови. Нельзя исключить возможность и непосредственного воздействия глутаминовой кислоты на процессы окисления липидов и холестерина.

Содержание сахара в крови мало меняется как в условиях дефицита белка, так и при включении в рацион крыс глутаминовой кислоты.

Запасы гликогена в тканях под влиянием малобелкового рациона снижаются, с наибольшим постоянством в мышцах. Это отмеченное нами снижение гликогенных резервов тканей при малобелковом питании соответствует данным других авторов (О.Н. Аббакумова-Земалова и др., 1950; Р.К. Азимов, 1969; M. Morin-Jomain, 1969).

Введение в малобелковый рацион глутаминовой кислоты значительно повышает содержание гликогена в печени и мышцах, в большей степени при сочетании дефицита белка и йода. В этом случае под воздействием глутаминовой кислоты содержание гликогена в мышцах увеличивается на 62,4% ( $P < 0,05$ ), а в печени на 141,9% ( $P < 0,02$ ). Следует подчеркнуть, что на углеводные резервы тканей глутаминовая кислота оказывает четкое нормализующее действие.

Поскольку содержание гликогена в тканях в малой степени зависит от функционального состояния цитовидной железы, можно предположить, что способность глутаминовой кислоты увеличивать гликогенные резервы печени и мышц связана с включением ее углеродистого скелета в глюконеогенные процессы. Введение значительного количества одной аминокислоты не может в заметной степени обеспечить синтез белков. Вступая на путь дезаминирования и окисле-

ния, она включается в процессы глюконеогенеза. Не исключено, что глутаминовая кислота играет здесь роль пускового механизма, вовлекая в гликогенсинтетические реакции углеводы пищи. Наконец, действие глутаминовой кислоты может реализоваться через гормональные механизмы путем стимуляции глюкортикоидной функции коры надпочечников (Н.А.Удинцев, 1968; M. Feigelson a. Ph. Feigelson, 1966).

Подводя итоги всей серии опытов, можно заключить, что мало-белковая диета оказывает выраженное неблагоприятное влияние на структуру и функцию щитовидной железы, на изученные показатели обмена веществ. Присоединение йодной недостаточности к дефициту белка делает это изменение еще более значительным. Щитовидная железа приходит в состояние крайнего угнетения и напряжения, когда включаются, по видимому, последние резервы организма для поддержания эутиреоидного состояния. Выражением этого напряжения является значительное увеличение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, повышение ее веса и высоты фолликулярного эпителия. Следует отметить, что увеличение веса щитовидной железы является относительным, но это происходит в то время, когда относительный вес внутренних органов падает. Следовательно, в ущерб многим другим тканям организм обеспечивает для щитовидной железы необходимый минимум пластического и энергетического материала. Снижению функции щитовидной железы способствует то обстоятельство, что при белковой недостаточности нарушается окисление тирозина в печени (В.С.Казанцева и С.Я.Капланский, 1956; К.М.Акопян, 1963; С.Я.Капланский и К.М.Акопян, 1966).

Под воздействием глутаминовой кислоты отчасти устраняется напряжение щитовидной железы и активизируется ее функциональное состояние. Такой вывод подтверждается возрастанием поглощения кислорода и стандартного обмена, снижением относительного веса щитовидной железы, повышением содержания РНК в тиреоидной паренхиме

ме, увеличением высоты фолликулярного эпителия. Убедительные данные в пользу повышения функционального состояния цитовидной железы под воздействием глутаминовой кислоты получены при определении распределения радиоактивных компонентов в тиреоидной ткани и белковосвязанного йода в крови.

Малобелковая диета сама по себе оказывает выраженное воздействие на обменные процессы. Однако некоторые из показателей обмена веществ изменяются, обнаруживая четкую корреляцию с функциональным состоянием цитовидной железы. Более всего это относится к уровню общего холестерина в крови. Глутаминовая кислота, оказывая стимулирующее воздействие на функциональное состояние цитовидной железы, обеспечивает тем самым снижение уровня холестерина в крови. Однако свести весь сложный механизм действия изучаемой аминокислоты только к ее опосредованному влиянию через цитовидную железу не представляется возможным. Здесь несомненно затрагиваются и другие нейроэндокринные корреляции и проявляется субстратное влияние глутаминовой кислоты как активного метаболита, обладающего способностью непосредственно стимулировать окислительные процессы и участвовать во многих реакциях обмена.

При белковой недостаточности нарушаются многие ферментные системы в печени (Н.М.Фильчагин, 1961; Л.А.Лопатина, 1963; С.Я.Капланский и авт., 1965; Б.Б.Гупало, 1967; А.А.Покровский и М.М.-Г. Гапшаров, 1968; M. Perez et al., 1964). Это нарушает использование и того небольшого количества белка, которое поступает с пищей. В опытах Ph. M. Lung et al. (1968) добавление к малобелковому рациону смеси аминокислот с отсутствующей незаменимой аминокислотой (треонин или гистидин) приводило к снижению потребления пищи и прироста веса животных. Причем с повышением концентрации добавляемой смеси увеличивается ее угнетающий эффект. A. E. Harper et al. (1964) рас-

считают снижение аппетита и потребления пищи как защитный механизм, предохраняющий от вредного действия дисбаланса аминокислот. Однако активность глутаматдегидрогеназы в печени при белковой недостаточности не снижается, а даже возрастает (А.А.Покровский и М.М.-Г.Гаппаров, 1968). А.А.Покровский и авт. (1968) подчеркивают, что "сохранение активности данного фермента на нормальном уровне, вероятно, носит адаптивный характер и направлено на экономию азота путем аминирования *α*-кетоглутаровой кислоты в условиях недостаточного поступления белка в организм" (стр.554). Именно высокая активность глутаматдегидрогеназы обеспечивает повышение концентрации в печени глутаминовой, а также аспарагиновой кислот при колино-белковой недостаточности (Н.Т.Усачева и авт., 1968). Снижение содержания незаменимых и возрастание заменимых аминокислот в мышцах при безбелковой диете обнаружили Б.В.Парина и В.П.Мищенко (1966). Проведя специальные исследования, I.G. McFarlane a. C.Holt (1969) показали, что при белковой и калорийной недостаточности у крыс нарушается окислительный распад лейцина и фенилаланина в печени, тогда как превращения глутамата, а также аланина не нарушаются.

Все это позволяет считать, что обмен глутаминовой кислоты при белковой недостаточности не блокирован, и организм может ассимилировать дополнительное количество глутаминовой кислоты в виде пищевой добавки. Причем глутаминовая кислота способна отчасти устранить нарушение обмена других аминокислот. В пользу этого утверждения говорят данные J.H.Nutrchinson a. D.H.Labbi (1964), показавших, что добавление к малобелковому рациону ацетата аммония и глутаминна предупреждает падение активности ряда ферментов азотистого обмена. Восстановление нормального течения аминокислотного обмена в печени имеет немаловажное значение и для устранения дисфункции цитовидной железы. Еще в 1956 г. В.С.Казанцева и С.Я.

Капланский показали, что добавление  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты к гомогенату печени восстанавливает скорость окисления тирозина у малобелковых крыс. Аналогичные исследования проведены и на срезах печени. Позднее уже в опытах *in vivo* такая стимуляция обнаружена и со стороны глутаминовой кислоты (С.Я.Капланский и Ж.И.Акопин, 1966).

Таким образом, при белковой недостаточности рациона глутаминовая кислота оказывает многогранный благоприятный эффект, который отчасти реализуется через усиление функциональной активности цитовидной железы.

#### ВЫВОДЫ

1. Малобелковый рацион не обеспечивает нормальный рост и развитие животных, снижает функциональное состояние цитовидной железы и нарушает обмен веществ.
2. Присоединение к дефициту белка йодной недостаточности оказывает еще более неблагоприятное воздействие.
3. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс стимулирует функциональную активность цитовидной железы, оказывает нормализующее воздействие на показатели обмена веществ.

## Г Л А В А 5

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЦИОН ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ТИРЕОИДИНОМ

Для выяснения роли щитовидной железы в механизме действия глутаминовой кислоты на обмен веществ требуется исключить регуляторную функцию тиреоидной ткани. Одним из приемов достижения этой цели является создание экспериментального тиреоидного токсикоза. Под воздействием больших доз тиреоидина наблюдается наводнение организма тиреоидными гормонами и возникновение признаков тиреотоксикоза. Однако собственная щитовидная железа животного в этом случае резко снижает вес и функциональную активность. Степень угнетающего действия тиреоидных гормонов пропорциональна их дозировке. В исследованиях L.J.Lerner и J.H.Leatham (1963) показано, что триодтиронин в дозе 0,05 гамм в день уже уменьшает зобогенное действие тироурацила, в дозе 0,2 гамм эффект тироурацила подавляется на 50%, а доза 1,0 гамм полностью предотвращает действие тироурацила.

Считается общепризнанным, что экзогенный тиреоидин действует угнетающе на щитовидную железу через гипофиз путем плюс-минус взаимодействия (H.A.Wunder, 1965; S.Reichlin и R.L.Boshahs, 1964; D.F.Salman, 1964). Однако не исключено и прямое влияние тиреоидных гормонов на щитовидную железу. В пользу этого говорят недавние эксперименты В.Г.Баранова и авт.(1970), показавших, что триодтиронин у гипофизэктомированных крыс вызывает дополнительное понижение высоты тиреоидного эпителия и уменьшение захвата радиоактивного йода щитовидной железой.

С другой стороны, на регуляторные взаимоотношения гипофиза и щитовидной железы оказывает влияние гипоталамус (см.обзоры: Б.В.

Алешин, 1960; А.А.Войткевич, 1962; Ю.Б.Скобелская, 1962; В.Шрайбер, 1964; Я.Сантаготти и авт., 1965). Обнаружено изменение нейросекреции гипоталамуса при под воздействием тиреоидина (Е.И.Зубкова, 1960; В.Ф.Майорова, 1967). Существует мнение, что в гипоталамусе происходит инактивация тиреоидных гормонов (H.D.Purves, 1960). В клинических наблюдениях делается вывод об ответственности гипоталамуса за возникновение тиреотоксикоза (Б.В.Алешин, 1965; А.А.Ловчиков, 1966). Наконец, следует указать, что кора головного мозга участвует в регуляции щитовидной железы и в реакции организма на избыток тиреоидных гормонов (Т.О.Дзгоева, 1958; Б.В.Алешин, 1959; М.С.Кахана, 1960; И.Г.Филиновская, 1965; И.М.Мальшенко, 1968).

Гипертиреоидное состояние оказывает выраженное влияние на другие эндокринные системы, особенно на функцию коры надпочечников. Этому вопросу посвящено большое количество экспериментальных и клинических наблюдений. Основные их результаты сводятся к тому, что при тиреотоксикозе вначале возникает гиперфункция, а затем истощение и гипофункция коры надпочечников (М.В.Конарева, 1962; М.А.Ларина, 1962, 1964; В.И.Кандрор, 1965; А.Н.Лялька и И.В.Пуст, 1965; А.Н.Лялька, 1966; Н.А.Кондренкова и В.А.Кузнецов, 1968; Г.М.Казантинова, 1968; S.A.D'Angelo а. J.M.Grodin, 1964 и др.).

В последние годы появились данные о том, что у больных тиреотоксикозом происходит качественное изменение гормонаобразования в корковом слое надпочечников в сторону образования соединений с меньшей биологической активностью (Е.А.Васюкова и авт., 1967; М.Г.Рындина, 1968). Все это послужило основанием для использования кортикостероидов для лечения тяжелых форм тиреотоксикоза (Ш.Шамахудов, 1964; Ю.М.Михайлов, 1967; В.Н.Титов, 1970).

Имеются доказательства, что при гипертиреоидном состоянии наступает угнетение мозгового вещества надпочечников (В.И.Кандрор, 1967; В.И.Кандрор и К.М.Эскин, 1968; М.Б.Кангелова, 1968), а также

поджелудочной железы (К.П.Калинина,1970).

Выраженная гиперфункция щитовидной железы или тиреоидиновый токсикоз сопровождается резким изменением многих сторон обмена веществ. Главное проявление тиреотоксикоза заключается в преобладании процессов распада над процессами синтеза. Это обусловлено токсическим действием больших доз тироксина на митохондрии (С.Е.Северин и П.М.Самойлов,1963; Р.Р.Рачев,1969, J.R.Tata et al., 1963; D.A.Piatnek-Leunissen a. R.A.Leunissen, 1969). Наступающее разобщение процессов окислительного фосфорилирования и недостаток АТФ препятствуют нормальному ресинтезу органических веществ. Одновременно усиливается окислительный распад субстратов.

Стимуляция тканевого дыхания при тиреотоксикозе осуществляется ферментативным и субстратным путем. Ферментативный путь состоит в повышении под действием тиреоидных гормонов активности большого числа окислительных ферментов (В.М.Островский и Р.В.Требухина,1962; Г.А.Доста,1963; R.D.Leoprer, 1963; J.R.Tata et al., 1963; E.S.Gordon a. M.Goldberg,1964; E.A.Brunner a. M.A.Spirtes, 1964; W.R.Ruegamer et al., 1964; N.Bargoni et al.1965; R.S.Rivlin a. R.G.Langdon,1969). Субстратная активация заключается в повышенной проницаемости мембран для различных субстратов окисления (В.Г.Вогралик и М.В.Вогралик,1965; М.А.Смирнова и авт.,1965), а также кислорода (М.В.Вогралик и С.П.Калашников,1965; В.Ф.Цапляк,1966). Возникшее нарушение энергетического обмена при тиреотоксикозе находит выражение в гипертермии организма (В.З.Бланкледер,1965; С.З.Андреев,1967).

Токсическое действие тиреоидных гормонов усиливается благодаря тому, что при экспериментальном тиреотоксикозе резко снижается экскреция гормонов щитовидной железы с желчью, значительно замедляются процессы конъюгирования тиреоидных гормонов и увеличивается количество их свободных форм (Я.Х.Туракулов и М.Мирахмеев).

дов, 1966; И.Х.Туракулов и авт., 1968).

Исследования А.А.Абидова и авт. (1968) показали, что в срезах тиреотоксического сердца резко ускорено дейодирование добавленного  $I^{131}$ -тироксина. Исходя из положения о том, что дейодирование не является простым механизмом инактивирования тиреоидных гормонов, а связано с проявлением гормонального эффекта на уровне митохондриальных клеток, можно полагать, что усиленное дейодирование тироксина в тиреотоксическом сердце является первопричиной нарушения деятельности аппарата кровообращения. Подробное изучение состояния миокарда при тиреотоксикозе обвнурило не только нарушение энергетического обмена, но и значительное снижение в нем пластических процессов (Л.М.Гольбер и В.И.Кандрор, 1967, 1969). Вследствие при тиреотоксикозе этого и не происходит истинной гипертрофии миокарда и других усиленно работающих органов.

Действие тиреоидина на обмен веществ проявляется неоднозначно в зависимости от содержания белка в рационе. По данным А.В.Азиевич (1949) процесс дезаминирования аминокислот, нарушенный под влиянием дефицита белка, быстро восстанавливается при введении тиреоидина. В исследованиях Р.И.Салганик (1952) установлено, что при достаточном поступлении белков с пищей тиреоидин усиливает их распад в организме. При дефиците белков в рационе дополнительное введение гормона щитовидной железы усиливает процессы белкового синтеза. По наблюдениям А.Яacob (1963), добавление тироксина вызывает значительное увеличение потребления кислорода срезами печени крыс. Однако добавление тироксина к срезам печени крыс, находившихся 1-3 месяца на малобелковом рационе, почти не повышало потребления кислорода.

Исходя из изложенного, наши исследования с глутаминовой кислотой проводились при включении тиреоидина в рационы с различным

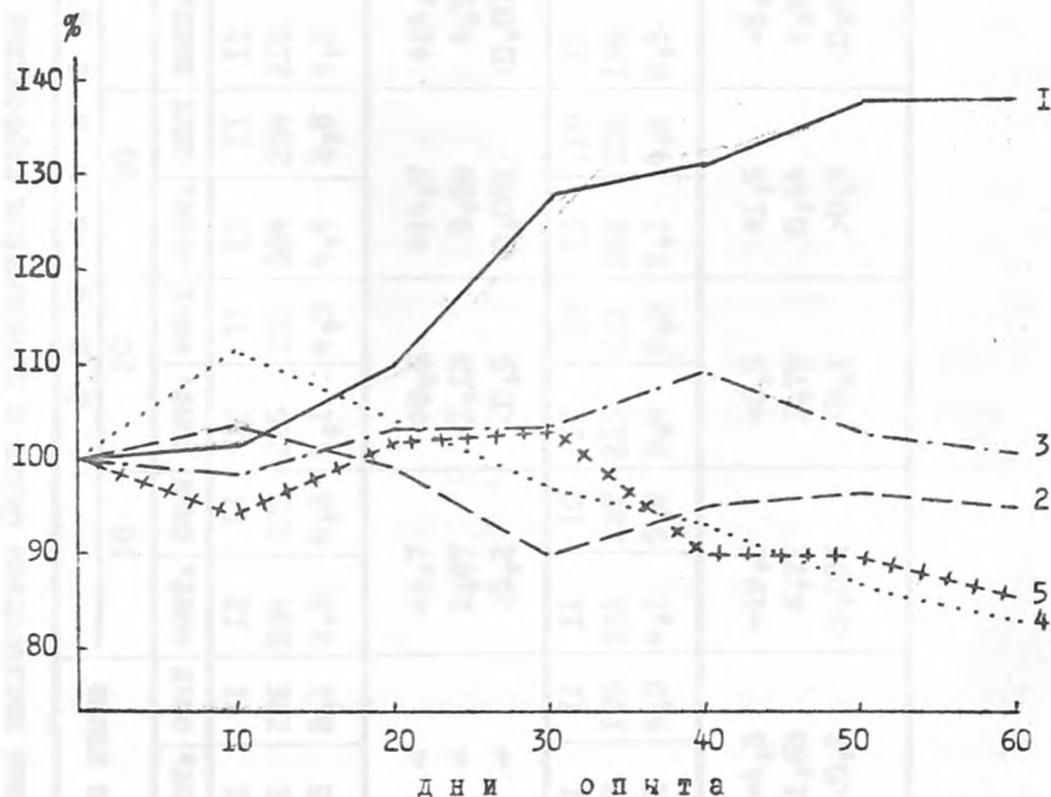
содержанием белка. При этом было учтено, что экспериментальный тиреотоксикоз сам вызывает белковую недостаточность (Ю.Н.Кремер, 1965) и наиболее тяжело протекает на фоне малобелкового питания (Ю.И.Окоркова, 1963; В.И.Ишутинов и М.С.Волков, 1966; В.И.Ишутинов, 1968), а также выявленную ранее способность глутаминовой кислоты смягчить действие малобелковой диеты (Ю.И.Окоркова и авт., 1966, 1967; М.С.Волков, 1969).

Содержанию йода в рационе мы не придавали существенного значения, так как продажный тиреоидин, получаемый из щитовидной железы скота, имеет значительное количество йода. Поэтому все исследования были проведены на крысах, получавших рацион с дефицитом йода.

Установлено, что у животных с экспериментальным тиреотоксикозом за период 2-х месячного наблюдения отмечено значительное похудание, усиление раздражительности, повышение интереса к корму. Эти изменения были более выражены у крыс, получавших тиреоидин вместе с малобелковым рационом. Разницы между контрольными и опытными животными в этом отношении не отмечено.

Динамика веса крыс в граммах представлена в таблице 26, а в процентах к исходному на рисунке 10. Экспериментальный тиреотоксикоз на фоне оптимального белкового питания сопровождается прекращением роста и снижением веса. Уже к 30 дню наблюдения вес контрольных животных достоверно отличается от исходного (на 9,7%,  $P < 0,001$ ). В дальнейшем это различие несколько сглаживается, но во все сроки исследования вес контрольных крыс остается ниже исходных величин. Задержка роста и падение веса, как известно, является характерным признаком тиреотоксикоза и нередко используется для оценки его тяжести (А.С.Арсланов и С.Г.Гасанов, 1965; A. Kekwick and G.P. Pawan, 1963; D.A. Piatnek-Leunissen and R.L. Leunissen, 1969).

Применение тиреоидина на фоне малобелкового рациона значительно усиливает потери в весе. Начиная с 30-го дня опыта, когда животные были переведены с полноценного рациона на диету с 8,5% белка, происходит прогрессивное снижение веса. Уже к 40-му дню различие с исходным весом составляет 5,8% ( $P < 0,05$ ), а к концу исследования потери веса у контрольных крыс достигают 15,7%, ( $P < 0,001$ ).



Р и с.10 Изменение веса крыс (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным количеством белка и добавлением тиреоидина. 1 - достаточное количество белка, 2 - достаточное количество белка и тиреоидин, 3 - достаточное количество белка с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и тиреоидин, 5 - дефицит белка с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты.

Таблица 26

Изменение веса крыс (в граммах) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным количеством белка и добавлением тиреоидина

Показатели		До опыта		Д Н И О П Ы Т А											
				10		20		30		40		50		60	
		КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
18%	n	12	11	12	11	12	11	12	11	12	11	12	11	12	11
	M	226	226	234	223	225	233	204	234	216	247	218	233	214	228
	t <sub>m</sub>	2,8	3,1	3,3	4,3	5,1	4,9	4,5	3,8	5,2	4,0	5,9	3,8	7,1	4,5
вг/г	Разница, в % к конт.	-	-	-4,7	-	+3,6	-	+14,7	-	+14,4	-	+6,9	-	+6,5	-
	t	-	-	1,67	-	1,13	-	5,08	-	4,73	-	2,14	-	1,63	-
	P	-	-	<0,2	-	<0,5	-	<0,001	-	<0,001	-	<0,05	-	<0,2	-
3,5%	n	11	11	11	10	11	10	11	10	11	10	11	10	11	10
	M	208	198	231	187	215	201	202	205	196	179	181	176	175	167
	t <sub>m</sub>	3,1	5,3	4,1	5,0	5,4	5,9	5,1	4,5	3,5	5,2	3,9	5,0	4,3	4,4
вг/г	Разница, в % к конт.	-4,8	-	-19,0	-	-6,5	-	+1,5	-	-8,7	-	-2,8	-	-4,6	-
	t	1,63	-	6,71	-	1,75	-	0,44	-	2,72	-	0,79	-	1,95	-
	P	<0,2	-	<0,001	-	<0,1	-	>0,5	-	<0,02	-	<0,5	-	<0,1	-

Обращает на себя внимание, что в первые 10 дней дачи тиреоидина вес крыс не только не падает, но даже увеличивается (в одной из серий на 11,1%,  $P < 0,001$ ). Это подтверждает общепринятое представление об анаболическом действии малых доз тиреоидных гормонов (А.В.Лзявчик, 1949; Р.И.Салганик, 1952; О.Б.Святкина, 1968; В.И.Кандор и Н.С.Салахова, 1969; L.Sokoloff a. S.Kaufman, 1961; T.Kamei et al., 1962; O.Stein a. J.Gross, 1962; J.R.Tata et al., 1963; Ph.L. Campbell et al., 1964; L.Sokoloff et al., 1968). Очевидно, в первые дни организм может инактивировать и вывести избыток тиреоидных гормонов, а оставшееся небольшое количество его стимулирует прибавку веса животных. В дальнейшем эта компенсация оказывается нестойкой, и вес крыс неуклонно падает.

Включение наряду с тиреоидином глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством белка препятствует потере веса. Хотя по сравнению с исходными показателями вес крыс увеличился мало, по отношению к контролю он был достоверно выше, особенно начиная с 30-го дня наблюдения (на 14,7%,  $P < 0,001$ ). Однако в дальнейшем эта разница снижается и к концу наблюдения становится недостоверной. Следовательно, глутаминовая кислота, не устраняя полностью катаболическое действие больших доз тиреоидина, существенно снижает его на некоторое время.

Включение глутаминовой кислоты вместе с тиреоидином в малобелковый рацион приводит сначала к снижению, а затем к небольшому повышению веса по сравнению с контрольными животными. Это позволяет считать, что при сочетании тиреоидина с малобелковым рационом глутаминовая кислота не снижает значительную потерю веса животными.

Количество кислорода, поглощенного крысами, возрастает под влиянием тиреоидина (табл.27). Это увеличение более заметно в

сравнении с потреблением кислорода крысами, содержащимися на оптимальном рационе, у которых <sup>этот</sup> показатель падает (рис. II). При сочетании тиреоидина с дефицитом белка возрастание поглощения кислорода еще более выражено (к концу опыта на 22,0%,  $P < 0,001$ ).

Увеличение потребления кислорода крысами является следствием как действия тиреоидина, так и снижения веса животных. Поэтому на фоне малобелкового рациона, когда потери веса более выражены, в большей степени возрастает и потребление кислорода. Однако полного соответствия этих показателей нет, так как поглощение

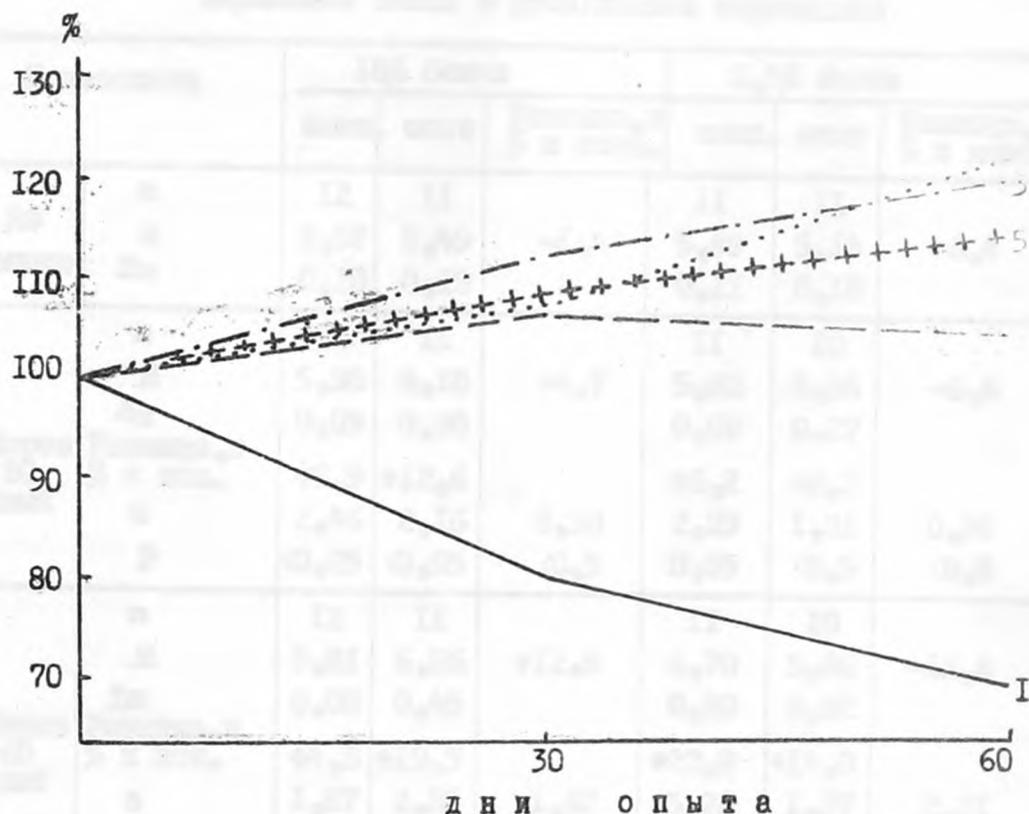


Рис. II Поглощение кислорода крысами (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина. I - достаточное количество белка, 2 - достаточное количество белка и тиреоидин, 3 - достаточное количество белка с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и тиреоидин, 5 - дефицит белка с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты.

кислорода возрастает в большей степени, чем это можно ожидать по падению веса. Возникшая разница обусловлена действием тиреоидина. При этом малобелковая диета вызывает не только усиление катаболических процессов, но и нарушает транспорт и превращение тиреоидных гормонов в организме (Я.Х.Туракулов и М.Мирахмедов, 1966; Я.Х.Туракулов, 1968; H. Bergner, 1965), что может усиливать их токсическое действие на ткани.

Таблица 27

Изменение поглощения кислорода (в мл на 100 г веса в 1 минуту) при исключении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели		18% белка			3,5% белка		
		КОНТ.	ОПЫТ	Разница, в % к КОНТ.	КОНТ.	ОПЫТ	Разница, в % к КОНТ.
До опыта	n	12	11		11	11	
	M	5,57	5,49	-1,4	5,49	5,14	-6,4
	±m	0,10	0,13		0,11	0,18	
Через 30 дней	n	12	11		11	10	
	M	5,90	6,18	+4,7	5,83	5,56	-6,6
	±m	0,09	0,30		0,09	0,27	
	Разница, в % к иск.	+5,9	+12,6		+6,2	+8,2	
	t	2,46	2,16	0,90	2,39	1,31	0,95
P	<0,05	<0,05	<0,5	<0,05	<0,5	<0,5	
Через 60 дней	n	12	11		11	10	
	M	5,81	6,56	+12,9	6,70	5,86	-12,6
	±m	0,08	0,45		0,20	0,32	
	Разница, в % к иск.	+4,3	+19,5		+22,0	+14,0	
	t	1,87	2,30	1,67	5,26	1,97	2,21
P	<0,1	<0,05	<0,2	<0,001	<0,1	<0,05	

Возрастание потребления кислорода является постоянным спутником тиреотоксикоза, что хорошо известно как по данным эксперимента, так и клиники (М.С.Кахана, 1960; Г.И.Медведева, 1963; Г.П.Смирнов, 1963; Э.В.Бланкшедер, 1965; П.Я.Григорьев и В.П.Мачинская, 1966;

И.Т.Таджиев и авт., 1967; R.D.Ellefson а. H.L.Mason, 1962; J.R.Tata et al., 1963; N.Svedmyr а. A.Beviz, 1968).

Возросшее потребление кислорода при тиреотоксикозе является следствием разобщения процессов окислительного фосфорилирования, что, в частности, подтверждено для печени (Т.И.Ларионова, 1956; J.R.Tata et al., 1963; D.A.Piatnek-Leunissen а. R.A.Leunissen, 1969), скелетных мышц (Т.И.Ларионова, 1956), мышцы сердца (Н.М.Самойлов, 1962), ткани почек (M.F.Meldolesi, 1965).

Добавление к рациону крыс наряду с тиреоидином глутаминовой кислоты мало изменяет поглощение кислорода на фоне достаточного количества белка, но достоверно снижает при его дефиците. Повидимому, здесь сказывается способность глутаминовой кислоты проявлять сберегающий эффект по отношению к пищевому белку. Улучшение условий транспорта и метаболизма тиреоидных гормонов обеспечивает снижение их токсического действия, что и проявилось в снижении потребления кислорода.

Стандартный обмен (табл.28) меняется в том же направлении, что и потребление кислорода. При сочетании тиреоидина с дефицитом белка дыхательный коэффициент (табл.29) к концу наблюдения достоверно увеличивается (на 16,0%,  $P < 0,001$ ). Это увеличение сохраняется и после включения в рацион крыс глутаминовой кислоты (на 13,3% от исходного,  $P < 0,02$ ). Такой результат, вероятно, обусловлен преимущественным окислением углеводов пищи. В пользу указанного предположения говорит участие глутаминовой кислоты в окислении углеводов и ее близкое отношение к циклу трикарбоновых кислот. При малобелковой диете организм получает вместо белков большое количество углеводов, а тиреоидин способствует их окислению.

Таблица 28

Изменение стандартного обмена у крыс (в ккал в сутки на 100 г веса) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели		18% белка			3,5% белка		
		КОНТ.	ОПЫТ	Разница, в % к КОНТ.	КОНТ.	ОПЫТ	Разница, в % к КОНТ.
До опыта	n	12	11		11	11	
	M	37,88	37,10	-2,1	37,45	35,14	-6,2
	$\pm m$	1,00	0,91		0,81	1,29	
Через 30 дней	n	12	11		11	10	
	M	40,15	42,27	+5,8	39,60	38,33	-3,2
	$\pm m$	0,61	2,02		0,63	1,83	
	Разница, в % к исх.	+6,0	+13,9		+5,7	+9,1	
	t	1,94	2,34	1,01	2,13	1,42	0,66
P	<0,1	<0,05	<0,5	<0,05	<0,2	>0,5	
Через 60 дней	n	12	11		11	10	
	M	39,71	44,79	+12,8	46,60	41,02	-12,0
	$\pm m$	0,55	3,09		0,61	2,20	
	Разница, в % к исх.	+4,8	+20,7		+24,4	+16,7	
	t	1,58	2,40	1,62	8,97	2,31	0,96
P	<0,2	<0,05	<0,2	<0,001	<0,05	<0,5	

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс (таблицы 30 и 31, рис. 12) при введении экзогенного тиреоидина существенно не изменяется. Можно отметить лишь замедленное выделение  $I^{131}$  из щитовидной железы крыс, получавших тиреоидин. На фоне низкобелковой диеты это сопровождается к тому же снижением величины максимального накопления  $I^{131}$  щитовидной железой. Однако, если сравнить полученные величины поглощения  $I^{131}$  с таковыми у интактных крыс, получавших рацион с дефицитом йода, то можно отметить, что под воздействием тиреоидина обнаруживается резкое уменьшение величины максимального накопления  $I^{131}$  щитовидной железой

Таблица 29

Изменение дыхательного коэффициента у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели		18% белка			3,5% белка		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	12	11		11	11	
	M	0,74	0,71	-5,1	0,75	0,75	-
	$\pm m$	0,01	0,01		0,01	0,01	
Через 30 дней	n	12	11		11	10	
	M	0,74	0,76	+2,7	0,75	0,79	+5,3
	$\pm m$	0,01	0,01		0,01	0,02	
	Разница, в % к иск.	-	+7,0		-	+5,3	
	t	-	3,55	1,43	-	1,89	1,85
P	-	<0,01	<0,2	-	<0,1	<0,1	
Через 60 дней	n	12	11		11	10	
	M	0,75	0,75	-	0,87	0,85	-2,7
	$\pm m$	0,02	0,01		0,02	0,04	
	Разница, в % к иск.	+1,4	+5,6		+16,0	+13,3	
	t	0,45	2,87	-	5,00	2,59	0,45
P	>0,5	<0,02	-	<0,001	<0,02	>0,5	

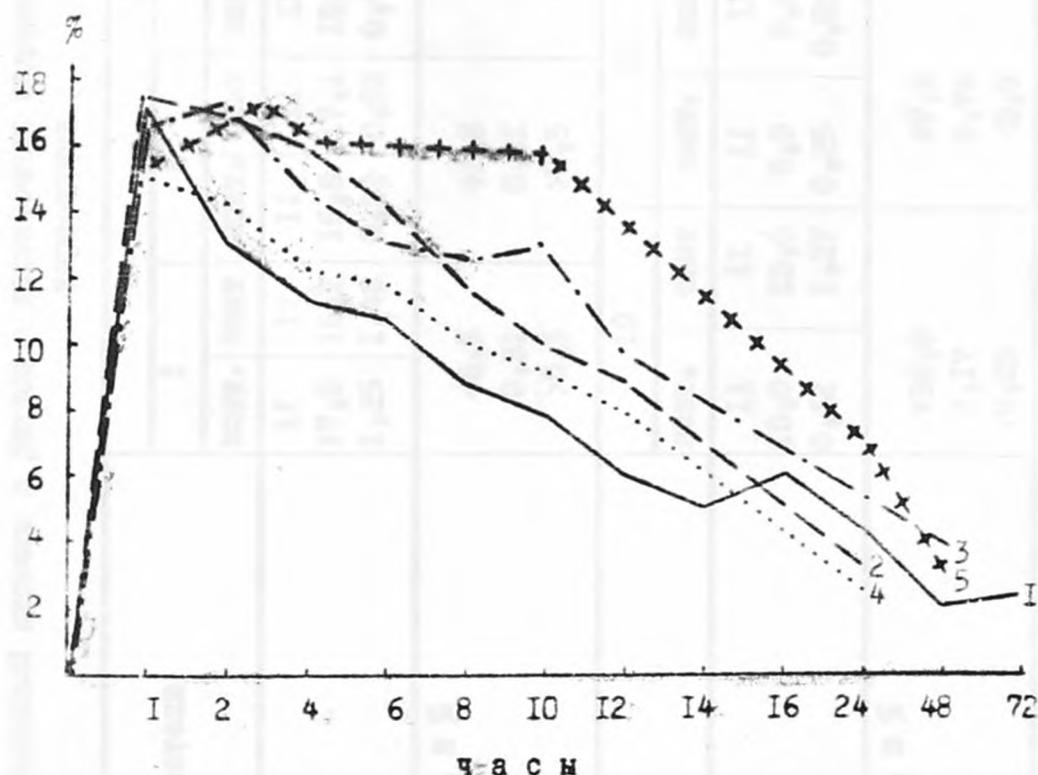
(М.С.Волков и В.М.Ишутин, 1969). Все это свидетельствует о снижении функционального состояния щитовидной железы и уменьшении выброса гормонов в кровь при экспериментальном тиреотоксикозе.

По данным литературы, торможение накопления и особенно выделения радиоактивного йода из щитовидной железы является характерным для тиреоидинового токсикоза (К.О.Селиванов, 1961; Ш.Р.Аюпян, 1965; С.Е.Grosvenor, 1963; J.M.Mc Kenzie, 1964; S.Reichlin a. R.L.Voshaus, 1964).

Включение в рацион глутаминовой кислоты вместе с тиреоидином еще более замедляет выделение радиоактивного йода из щитовидной

железы, что с большим постоянством и высокой достоверностью обнаруживается у крыс, содержащихся на малобелковом питании.

Разрешение вопроса о том, в каком виде задерживается йод в тиреоидной ткани, удалось получить при хроматографическом разделении гидролизата щитовидной железы (табл.32). Этот метод дал в данном случае богатую информацию как в отношении действия тиреоидина, так и примененных рационов питания. На фоне оптимального количества белка в диете тиреоидин приводит к существенному увеличению содержания неорганического йода в щитовидной железе крыс (на 170,3%,  $P < 0,001$ ). Это соответствует результатам определения



Р и с. 12 Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина. 1 - достаточное количество белка и йода, 2 - достаточное количество белка и тиреоидин, 3 - достаточное количество белка, тиреоидин и глутаминовая кислота, 4 - дефицит белка и тиреоидин, 5 - дефицит белка, тиреоидин и глутаминовая кислота.

Таблица 30  
 Поглощение  $I^{131}$  щитовидной железой крыс (в % к введенной дозе) при включении  
 глутаминовой кислоты в рацион с достаточным содержанием белка и добавлением  
 тиреоидина

Показатели	Ч а с ы									
	1		2		4		6		8	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
M	17,8	16,7	16,8	17,1	15,9	14,5	14,3	13,1	11,6	12,5
$\pm m$	1,25	1,48	0,82	0,52	0,47	0,52	0,76	1,21	0,81	1,12
Разница, в % к КОНТ.	-3,5		+1,8		-8,8		-8,4		+7,7	
t	0,31		0,31		2,0		0,82		0,65	
P	>0,5		>0,5		<0,1		<0,1		>0,5	
Показатели	10		12		24		48			
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ		
	II	II	II	II	II	II	II	II		
M	10,0	13,0	8,9	9,6	2,9	4,8	-	3,2		
$\pm m$	0,62	1,27	0,25	0,89	0,71	0,64	-	0,46		
Разница, в % кОНТ.	+30,0		+7,9		+65,5		-			
t	2,17		0,76		1,99		-			
P	<0,05		<0,5		<0,1		-			

Таблица 31

Поглощение  $^{59}\text{Fe}$  цитовидной железой крыс (в % к введенной дозе) при включении  
глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и добавлением тиреоидина

Показатели	Ч а с ы									
	1		2		4		6		8	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
M	15,0	15,1	14,2	16,8	12,3	15,9	11,8	16,1	10,1	16,0
$\pm m$	0,79	0,60	0,73	0,41	0,82	0,65	0,80	0,62	0,96	1,12
Разница, в % к КОНТ.	+0,7		+18,3		+29,3		+36,4		+58,4	
t	0,10		3,10		5,44		4,25		4,01	
P	>0,5		<0,01		<0,001		<0,001		<0,001	
	10		12		24		48			
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	10	9	10	9	10	9	10	9		
M	9,2	15,8	7,9	13,6	2,5	7,0	-	2,8		
$\pm m$	1,07	0,98	1,08	0,76	0,75	0,86	-	0,43		
Разница, в % к КОНТ.	+71,7		+72,2		+180,0		-		-	
t	4,55		4,32		3,95		-		-	
P	<0,001		<0,001		<0,001		-		-	

Таблица 32

Распределение  $^{131}\text{I}$  в цитовидной железе крыс (в % от общей радиоактивности хроматограммы) и содержание белковосвязанного йода в крови (в мкг%) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и тиреоидин			3,5% белка и тиреоид.		
			конт.	опыт	Разница в % к конт.	конт.	опыт	Разница в % к конт.
n		10	5	6		5	6	
X	M	1,4	4,0	5,3	+32,5	3,6	6,5	+80,6
	$\pm m$	0,30	0,61	0,74		0,58	0,95	
	Разница, в % к норме	-	+185,7	+278,6		+157,1	+364,3	
	t	-	3,82	4,87	1,35	3,37	5,13	2,61
	P	-	<0,01	<0,001	<0,5	<0,01	<0,001	<0,05
I	M	3,7	10,0	10,0	-	9,3	7,2	-22,6
	$\pm m$	0,28	1,09	0,92		0,74	0,71	
	Разница, в % к норме	-	+170,3	+170,3		+151,4	+94,6	
	t	-	5,62	6,56	-	7,09	4,59	2,05
	P	-	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,1
МИТ	M	29,0	32,6	19,9	-39,0	32,6	14,5	-55,5
	$\pm m$	0,87	1,38	0,76		1,44	0,71	
	Разница, в % к норме	-	+12,4	-31,4		+12,4	-50,0	
	t	-	2,21	7,91	8,14	2,17	12,84	11,24
	P	-	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
ДИТ	M	39,5	28,5	38,1	+33,7	28,6	29,0	+1,4
	$\pm m$	1,61	2,05	2,94		3,08	3,18	
	Разница, в % к норме	-	-27,8	-3,5		-27,6	-26,4	
	t	-	4,23	0,41	2,68	3,82	2,95	0,25
	P	-	<0,001	>0,5	<0,05	<0,001	<0,01	>0,5
МИТ + ДИТ	M	68,5	61,1	70,1	+14,7	51,7	43,5	-15,9
	$\pm m$	1,55	2,31	3,84		1,96	2,03	
	Разница, в % к норме	-	-10,8	+2,3		-24,5	-36,5	
	t	-	2,57	0,39	1,98	6,72	9,77	2,91
	P	-	<0,05	>0,5	<0,1	<0,001	<0,001	<0,02

Таблица 32  
(продолжение)

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и тиреоидин			3,5% белка и тиреоид.		
			конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
$T_3 + T_4$	M	27,5	24,9	26,7	-7,2	25,9	43,7	+68,7
	$\pm m$	1,64	2,09	2,18		1,88	3,21	
	Разница, в % к норме	-	-9,5	-2,9		-5,8	+58,9	
	t	-	1,17	0,29	0,60	0,65	4,50	4,78
	P	-	<0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,001	<0,001
$\frac{MIT+TIT}{T_3+T_4}$	M	2,4	2,5	2,6	+4,0	2,0	1,0	-50,0
	$\pm m$	0,25	0,41	0,39		0,29	0,21	
	Разница, в % к норме	-	+4,2	+8,3		-16,7	-58,3	
	t	-	0,21	0,43	0,35	1,05	4,28	2,80
	P	-	>0,5	>0,5	>0,5	<0,5	<0,001	<0,02
СБМ	M	2,03	1,74	1,63	-6,3	1,52	1,79	+17,8
	$\pm m$	0,19	0,23	0,21		0,24	0,27	
	Разница, в % к норме	-	-14,3	-19,7		-25,1	-11,8	
	t	-	0,97	1,41	0,35	1,67	0,73	1,00
	P	-	<0,5	<0,2	>0,5	<0,2	<0,5	<0,5

поглощения  $I^{131}$  щитовидной железой, когда обнаружено его замедленное выведение.

Как показали проведенные исследования под воздействием тиреоидина возрастает содержание монодтирозина (на 12,4%,  $P < 0,05$ ) и значительно **снижается** количество дидтирозина в гидролизате щитовидной железы (на 27,8%,  $P < 0,001$ ). Снижается и общее содержание йодотирозинов. Уровень йодтиронинов в щитовидной железе меняется незначительно. Полученные нами сдвиги в соотношении йодированных компонентов в щитовидной железе соответствуют результатам, полученным S.Reichlin а. R.L.Boshans (1964), а также G.D.Broadhead et al. (1965). Сочетание тиреоидина с малобелковой диетой в такой же мере нарушает процессы йодного обмена в

цитовидной железе.

Следовательно, можно сделать вывод, что тиреоидин тормозит процессы гормонобразования, нарушая начальные этапы йодирования в цитовидной железе.

Включение глутаминовой кислоты в полноценный рацион гипертиреоидных крыс приводит к значительному снижению содержания монойодтирозина (на 39,0%,  $P < 0,001$ ) и возрастанию количества дийодтирозина в цитовидной железе (на 33,7%,  $P < 0,05$ ). Остальные йодистые компоненты тиреоидной ткани меняются незначительно. Таким образом, глутаминовая кислота в этих условиях нормализует лишь первичные реакции йодного обмена, оказывает стимулирующее влияние на процессы йодирования. В этом же направлении проявилось действие глутаминовой кислоты и в условиях малобелкового рациона. Кроме того, на фоне дефицита белка глутаминовая кислота значительно стимулировала накопление тиронинов в цитовидной железе (увеличение на 68,7%,  $P < 0,001$ ). Это позволяет считать, что включение глутаминовой кислоты в рацион крыс с экспериментальным гипертиреозом нормализует лишь начальные этапы гормонобразования, не ускоряя выброс гормонов в кровь. Такой вывод подтверждается и определением белковосвязанного йода в крови.

Под влиянием тиреоидина величина СБМ снижается во всех сериях опытов. Однако в силу значительной вариабельности данных различия по сравнению с нормой недостоверны. Более четкое и достоверное снижение белковосвязанного йода в крови у крыс через 1-3 дня после отмены тиреоидина наблюдала недавно Л.Н.Сиднева (1969). Это является отражением взаимоотношений в системе гипофиз - цитовидная железа, которая, как известно, угнетается длительным введением тиреоидных гормонов извне. В наших условиях определение СБМ проводилось через 12-16 часов голодания животных. За это время организм мог обезвредить и вывести значительную часть экзогенного

тироксина. Этому способствует то обстоятельство, что при тиреоидиновом токсикозе свойство белков крови связывать тироксин не только не возрастает, но даже снижается (M.L.Mitchell et al., 1964). Таким образом, при тиреоидиновом токсикозе величина СБМ не характеризует тяжесть гипертиреоза и не в полной мере отражает функциональное состояние щитовидной железы.

Все же можно отметить, что в условиях малобелкового рациона снижение СБМ более значительно (на 25,1%,  $P < 0,2$ ). Это связано с более выраженным угнетением функционального состояния щитовидной железы, а также снижением общего белка крови, в том числе и белка-носителя тиреоидных гормонов. Под воздействием глутаминовой кислоты содержание СБМ в крови меняется недостоверно. Можно лишь отметить некоторое увеличение СБМ после включения глутаминовой кислоты и тиреоидина в малобелковый рацион крыс (на 17,8%,  $P < 0,5$ ).

Таким образом, тиреоидин и особенно в сочетании с дефицитом белка вызывает глубокое нарушение процессов тироксиногенеза, которое лишь отчасти устраняется включением глутаминовой кислоты в рацион питания.

Относительный вес щитовидной железы крыс (табл.33) под влиянием тирбидина снижается. Особенно значительное и достоверное снижение наблюдалось при сочетании тиреоидина с дефицитом белка (на 22,8%,  $P < 0,01$ ). В этом уменьшении веса щитовидной железы проявляется ее гипофункция и атрофия в условиях гипертиреозидизации. Аналогичное снижение относительного веса щитовидной железы под влиянием экзогенного тиреоидина наблюдали и другие авторы (И.П.Туркина и И.В.Шуст, 1963; В.Ф.Майорова, 1967; Л.Н.Сиднева, 1969; И.А.Шевчук и П.И.Цапок, 1970; P.A.Graig, 1967). На этом основании тиреоидин с успехом используется для лечения больных нетоксическим зобом (И.Б.Хавин и О.Н.Николаев, 1961; Б.В.Алешин, 1965; Э.П.Кужарская, 1970; E.V.Astwood et al., 1960; B.A.Lamberg et al., 1960). Включе-

ние глутаминовой кислоты в рацион крыс в некоторой мере препятствует снижению относительного веса щитовидной железы крыс, но различие по сравнению с контролем на обеих рационах не является достоверным.

Таблица 33

Относительный вес щитовидной железы и гипофиза крыс (в мг на 100 г веса) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и тиреоидин		3,5% белка и тиреоидин			
			конт.	опыт	Разница в % к конт.	конт.	опыт	Разница в % к конт.
И		II	II	IO		8	8	
Щитовидная железа	M	11,4	9,6	10,7	+11,5	8,8	9,8	+11,4
	$\pm m$	0,55	0,69	0,60		0,53	0,37	
	Разница, в % к норме	-	-15,8	-6,2		-22,8	-14,0	
	t	-	2,04	0,86	1,21	3,40	2,46	1,54
	P	-	<0,1	<0,5	<0,5	<0,01	<0,05	<0,2
Гипофиз	n	II	II	IO		8	8	
	M	2,9	4,2	4,3	+ 2,4	4,1	3,6	-12,2
	$\pm m$	0,10	0,16	0,19		0,24	0,26	
	Разница, в % к норме	-	+44,8	+48,3		+41,4	+24,1	
	t	-	6,91	6,54	0,40	4,62	2,50	1,42
P	-	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001	<0,05	<0,2	

Относительный вес гипофиза крыс с экспериментальным гипертиреозом значительно увеличен. На фоне достаточного количества белка увеличение по сравнению с нормальными животными составляет 44,8%, а при дефиците белка 41,4% ( $P < 0,001$ ). Возрастание относительного веса гипофиза, возможно, связано с накоплением в нем экзогенного тироксина, как это было установлено в исследованиях Е.А.Колли и А.П.Попова (1968). При скармливании животным глутаминовой кислоты относительный вес гипофиза существенно не изменяется.

В гистологической картине цитовидной железы крыс, получавших тиреоидин вместе с полноценным рационом, отмечается (фото 13) равномерное растяжение фолликулов. В межфолликулярной ткани встречаются тучные клетки. Участками имеются соединительно-тканые волокна в виде тонкого слоя. В стенке сосудов наблюдается плазматическое пропитывание. Эпителий, выстилающий фолликулы, резко уплотнен. Пролiferация не выражена. Ядра продолговатые, цитоплазма клеток истончена. В единичных фолликулах наблюдается десквамация эпителия. Коллоид заполняет весь просвет фолликула, вакуолизации нет.

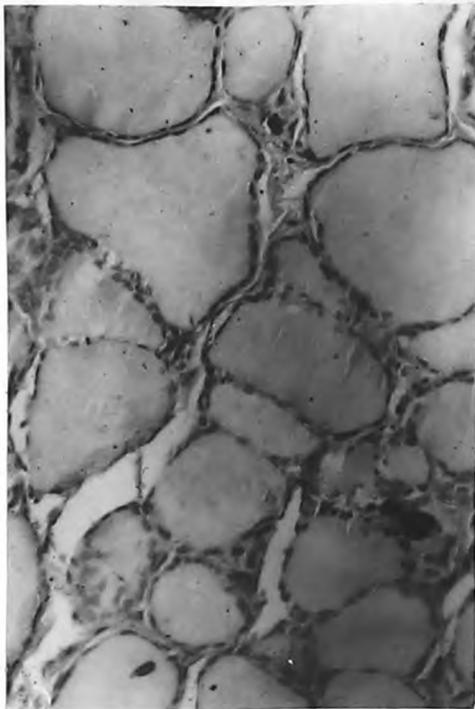


Фото 13. Цитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением тиреоидина. Равномерное увеличение фолликулов. Уплотненный эпителий. Отсутствие вакуолизации коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 200$

Близкую гистологическую картину цитовидной железы крыс, получавших тиреоидин, описали И. П. Тюрина и И. В. Шуст (1963, 1964), В. Ф. Майорова (1967), а также В. И. Мишутин и С. К. Бикмуллина (1970). Гипофункция цитовидной железы, вызванная тиреоидином, подтверждена также электронно-микроскопическим исследованием (И. П. Горбунова, 1965).

Гистохимические методы позволили установить, что содержание РНК в цитоплазме клеток щитовидной железы крыс, получавших тиреоидин, снижено, а в ядрах и коллоиде находится в умеренном количестве. Четкие изменения обнаружены в содержании мукополисахаридов. Количество нейтральных мукополисахаридов в коллоиде резко увеличено (фото 14), а кислых - снижено (фото 16).

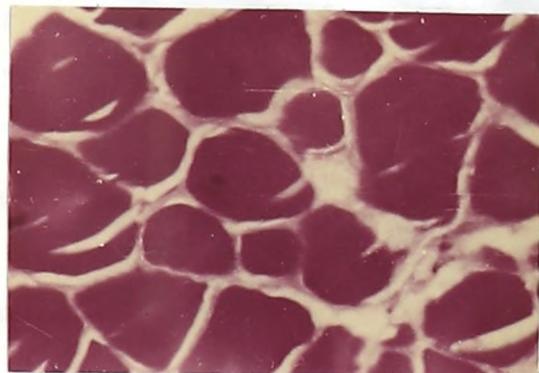


Фото 14. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением тиреоидина. Количество нейтральных мукополисахаридов в коллоиде резко увеличено. Окраска реактивом Шиффа. Ув. x 200

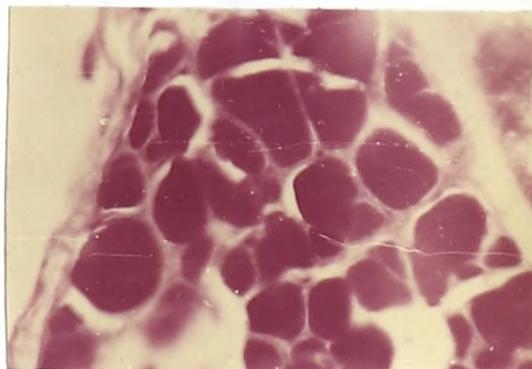


Фото 15. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Количество нейтральных мукополисахаридов несколько меньше, чем в контроле. Окраска реактивом Шиффа. Ув. x200

Эти данные согласуются с результатами исследований Н.М.Шинкермана и Г.П.Ружковского (1968), которые подчеркивают, что именно дача тиреоидина приводит к максимальному содержанию нейтральных мукополисахаридов в коллоиде.

Таким образом, гистологическое исследование вместе с гистохимическими тестами позволяют говорить о резкой гипофункции щитовидной железы, вызванной экзогенным тиреоидином.

Выключение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получавших ти-

реондин и 18% белка, несколько изменяет морфологию щитовидной железы (фото 18). В этом случае фолликулярный эпителий уплотненный или низкокубический с овальными ядрами. Местами отмечаются явления пролиферации эпителия. В коллоиде встречаются единичные вакуоли. Содержание РНК в цитоплазме клеток несколько больше, чем в контроле, а количество ДНК в ядрах не изменено. Нейтральные мукополисахариды, выявляемые реактивом Шиффа, находятся в коллоиде в несколько меньшем количестве (фото 15), а содержание кислых мукополисахаридов отчетливо увеличено (фото 17).

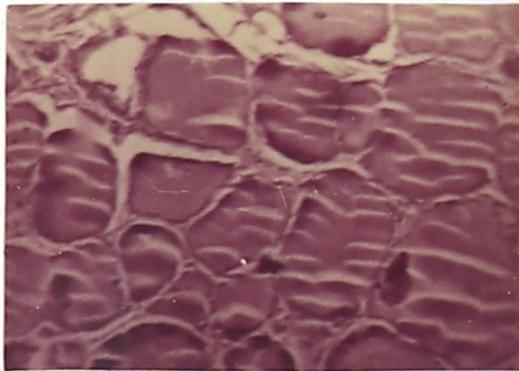


Фото 16. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением тиреоидина. Содержание кислых мукополисахаридов в коллоиде резко снижено. Окраска толудиновым синим. Ув. x200

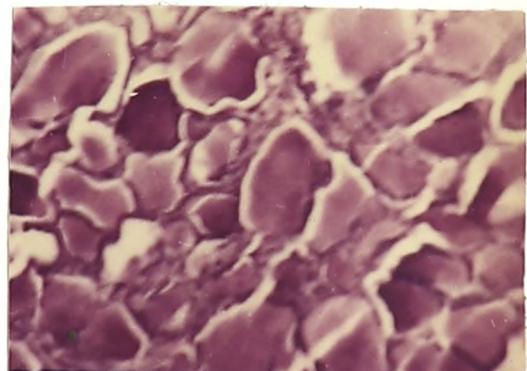


Фото 17. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Содержание кислых мукополисахаридов в коллоиде больше, чем в контроле. Окраска толудиновым синим. Ув. x200

Таким образом, по сравнению с контролем у опытных крыс, получавших глутаминовую кислоту, появляются признаки небольшой активации функционального состояния щитовидной железы.

Тиреоидин на фоне малобелкового рациона более резко проявляет свое действие на структуру щитовидной железы (фото 19). В этом случае в межфолликулярной ткани наблюдаются признаки очагового

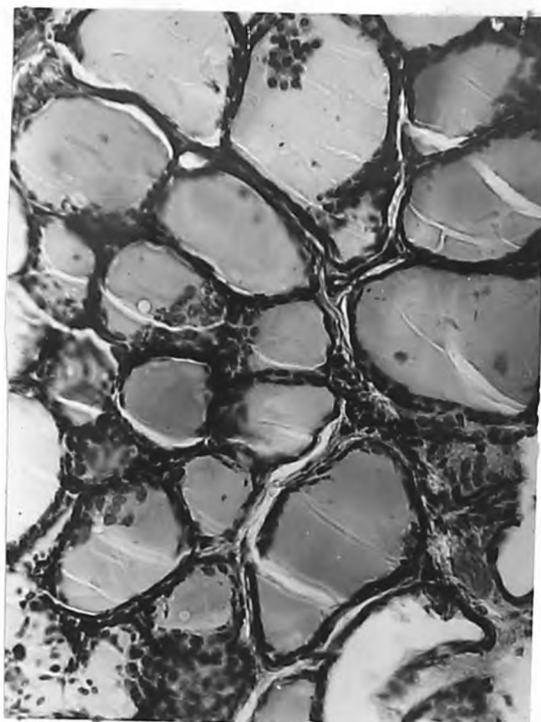
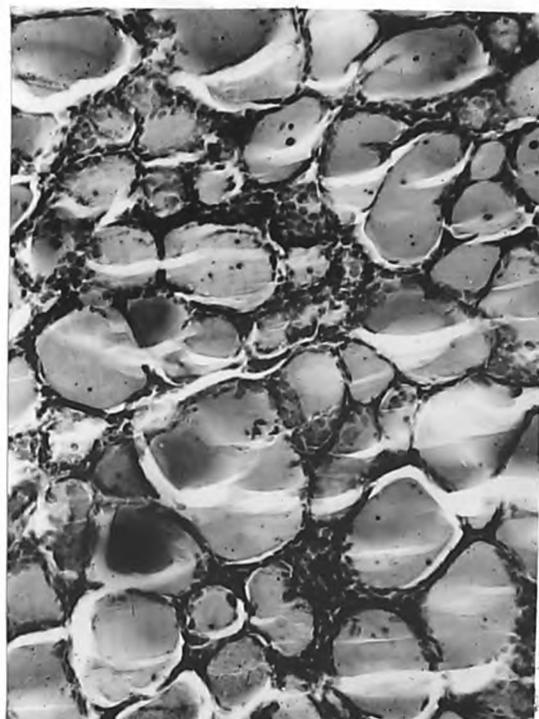


Фото 18. Щитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Низкокубический эпителий с явлениями пролиферации. Единичные вакуоли в коллоиде. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 200$

Фото 19. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина. Равномерные фолликулы. Густой коллоид с единичными вакуолями. Уплотненный эпителий. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 200$



склероза. В некоторых фолликулах появляется умеренная пролиферация. Коллоид густой, с очень слабой вакуолизацией. Из гистохимических тестов обращает на себя внимание снижение содержания РНК в коллоиде (фото 20). ДНК в ядрах клеток находится в умеренном количестве (фото 22). Содержание нейтральных мукополисахаридов в коллоиде не изменено, а кислых несколько увеличено (фото 24) по сравнению с животными, получавшими тиреоидин вместе с полноценным рационом.



Фото 20. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина. Низкое содержание РНК в коллоиде и цитоплазме клеток. Окраска по Браше. Ув.  $\times 200$



Фото 21. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Содержание РНК в коллоиде и цитоплазме клеток значительное выше, чем в контроле. Окраска по Браше. Ув.  $\times 200$

Все это свидетельствует о своеобразной реакции щитовидной железы на сочетание дефицита белка и тиреоидина. В этих условиях, наряду с угнетением функционального состояния щитовидной железы, появляются также признаки ее напряжения.

Добавление глутаминовой кислоты вместе с тиреоидином к мало-белковому рациону значительно меняет микроскопическую картину тиреоидной ткани (фото 26).

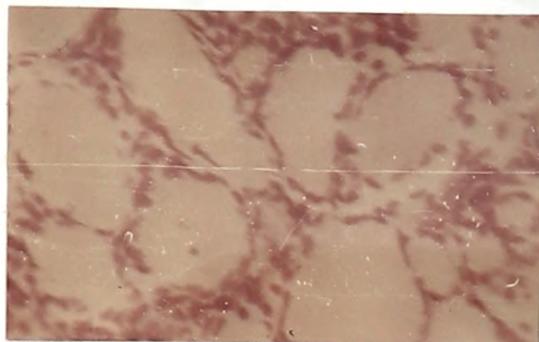


Фото 22. Щитовидная железа крысы. Дефицит <sup>белка</sup> в рационе с добавлением тиреоидина. Умеренно положительная реакция на ДНК. Окраска по Фельгену. Ув. x 200

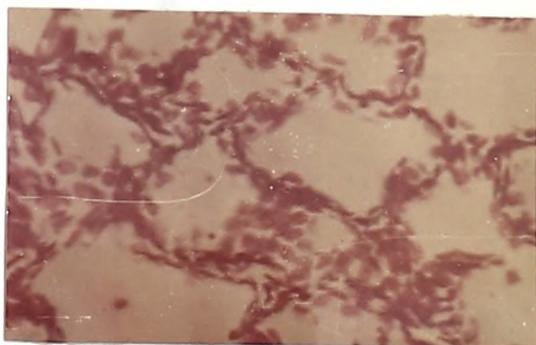


Фото 23. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Содержание ДНК в ядрах клеток больше, чем в контроле. Окраска по Фельгену. Ув. x200



Фото 24. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина. Умеренная реакция на кислые мукополисахариды в коллоиде. Окраска толуидиновым синим. Ув. x200

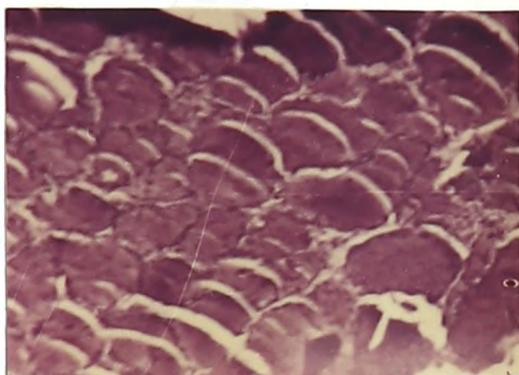


Фото 25. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Реакция на кислые мукополисахариды в коллоиде более выражена, чем в контроле. Окраска толуидиновым синим. Ув. x200

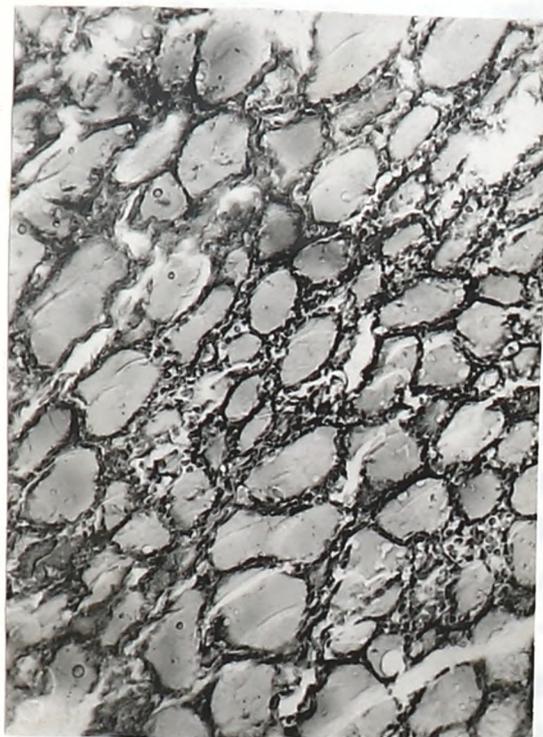


Фото 26. Цитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением тиреоидина и глутаминовой кислоты. Равномерные нерастянутые фолликулы. Умеренная вакуолизация коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х200

При этом фолликулы становятся равномерными, неувеличенными в размерах. Появляется много микрофолликулов. Эпителий уплощенный кубический. Коллоид менее густой, чем в контроле, умеренно вакуолизирован. Содержание РНК в коллоиде под воздействием глутаминовой кислоты значительно возрастает (фото 21), увеличивается и количество ДНК в ядрах клеток (фото 23). Содержание нейтральных мукополисахаридов меняется мало, а кислых по сравнению с контролем возрастает (фото 25).

Следовательно, глутаминовая кислота на фоне малобелковой диеты и действия тиреоидина отчетливо улучшает структуру и стимулирует функциональное состояние цитовидной железы.

Такой вывод подтверждается и результатами измерения высоты эпителия фолликулов (табл. 34). Под воздействием тиреоидина высота фолликулярного эпителия резко снижается независимо от содержания белка в рационе (на 56,8%,  $P < 0,001$ ).

Таблица 34

Высота эпителия фолликулов щитовидной железы крыс (в микро-  
нах) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным  
содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели	18% белка (норма)	18% белка и тиреоид.			3,5% белка и тиреоид.		
		конт.	опыт	Разни- ца, в % к конт.	конт.	опыт	Разни- ца, в % к конт.
n	8	9	6		7	6	
M	3,7	1,6	2,3	+43,7	1,6	2,2	+37,5
$\pm m$	0,04	0,13	0,11		0,14	0,06	
Разница, в % к норме	-	-56,8	-37,8		-56,8	-40,5	
t	-	15,44	11,96	4,12	14,48	18,16	3,94
P	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Уменьшение высоты фолликулярного эпителия при тиреоидиновом токсикозе описано рядом авторов (В.Ф.Майорова, 1967; Л.Н.Сиднева, 1969; И.А.Шевчук и П.И.Цапок, 1970) и является важным доказательством гипофункции щитовидной железы.

Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получавших тиреоидин, достоверно увеличивает высоту фолликулярного эпителия. При достаточном содержании белка в рационе увеличение составляет 43,7% ( $P < 0,001$ ), а при его дефиците - 37,5% ( $P < 0,01$ ) по сравнению с контрольными животными, не получавшими глутаминовой кислоты.

Таким образом, гистологическое и гистохимическое исследование, а также измерение высоты эпителия позволяют заключить, что экзогенный тиреоидин вызывает выраженную гипофункцию щитовидной железы. Под воздействием глутаминовой кислоты наблюдается активация функционального состояния ее, что особенно полно прослеживается на фоне малобелкового рациона.

Гистологическое изучение передней доли гипофиза крыс, полу-

чавших тиреоидин на фоне оптимального питания, выявило гиперплазию клеток с эозинофильной зернистостью и, наоборот, снижение количества базофильных клеток. Такое же соотношение эозинофильных и базофильных клеток в аденогипофизе крыс, получавших тиреоидин, обнаружила В.Ф.Майорова (1967). Кроме того, по нашим наблюдениям, в эозинофильных клетках наблюдается несоответствие ядерно-протоплазменных соотношений в сторону увеличения цитоплазмы. В цитоплазме некоторых эозинофильных клеток встречаются мелкие вакуоли. У многих клеток цитоплазма гомогенизирована. Напротив, у базофильных и основных клеток отмечается уменьшение цитоплазмы по отношению к ядру. Помимо этого, в аденогипофизе резко выражена гиперемия сосудов, местами наблюдается выпот плазмы.

Содержание РНК в цитоплазме клеток невелико. Ядерная РНК дает умеренно положительную реакцию. ДНК в ядрах клеток распределена неравномерно. Ядра основных клеток содержат мало ДНК, больше ее в ядрах эозинофильных клеток. Нейтральные мукополисахариды содержатся в малом количестве в основных клетках, несколько больше — в эозинофильных. Кислые мукополисахариды во всех клеточных элементах гипофиза при окраске по Хейлу или толудиновым синим не выявляются.

Описанная гистологическая картина передней доли гипофиза, с учетом современных представлений о роли базофильных клеток в секреции тиреотропного гормона, может быть расценена как доказательство выраженного угнетения гипофизарного аппарата избытком тиреоидных гормонов.

Под воздействием глутаминовой кислоты, внесенной вместе с тиреоидином в рацион с достаточным количеством белка, отмечается заметная нормализация у большинства клеток протоплазменно-ядерных соотношений. Зернистость цитоплазмы более выражена. Можно выделить возрастание вакуолизации цитоплазмы эозинофильных клеток. Гиперемия

сосудов выражена в меньшей степени по сравнению с контролем.

Тиреоидин в сочетании с малобелковым рационом снижает содержание эозинофильных клеток в передней доле гипофиза, цитоплазма их красится бледно и гомогенизирована. Количество базофильных клеток становится несколько больше по сравнению с животными, получавшими тиреоидин на фоне достаточного количества белка. Выражена гиперемия сосудов, эритроциты в них находятся в состоянии гемолиза. Содержание РНК в цитоплазме клеток несколько снижено. В клетках гипофиза при окраске толуидиновым синим выявляется небольшое количество кислых мукополисахаридов.

Под воздействием глутаминовой кислоты на фоне тиреоидина и дефицита белка в рационе микроструктура гипофиза меняется мало. Соотношение базофильных и эозинофильных клеток остается как и в контроле. Отмечается гиперемия сосудов. Количество РНК и мукополисахаридов по сравнению с контролем не изменено.

Таким образом, изучение структуры, а также относительного веса гипофиза позволяет констатировать, что на экзогенный тиреоидин отвечает не только цитовидная железа, но и снижается функциональная активность аденогипофиза. Включение в рацион крыс наряду с тиреоидином глутаминовой кислоты приводит к появлению признаков усиления тиреотропной стимуляции со стороны гипофиза. Возможно, что это является одной из причин повышения функционального состояния цитовидной железы в данных условиях эксперимента. Полученные нами результаты соответствуют исследованиям С.К. Бикмуллиной и Н.А. Удинцева (1968), показавших увеличение функциональной активности передней доли гипофиза после однократной инъекции глутаминовой кислоты.

Изучение показателей обмена веществ (табл. 35) позволило выяснить, что под влиянием тиреоидина содержание белка в сыворотке крови достоверно снижается (на 9,3%,  $P < 0,01$ ). Уменьшение уровня

Таблица 35

Показатели обмена веществ у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением тиреоидина

Показатели	18% белка (норма)	18% белка и тиреоид.			3,5% белка и тиреоид.			
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.	
n	11	12	11		8	8		
Белок в %	M	6,36	5,77	5,92	+2,6	5,22	5,28	+1,2
	$\pm m$	0,19	0,13	0,17		0,17	0,16	
	Разница, в % к норме	-	-9,3	-6,9		-17,9	-17,0	
	t	-	3,78	2,29	0,70	5,94	5,90	0,26
	P	-	<0,01	<0,05	>0,5	<0,001	<0,001	>0,5
Холестерин в мг%	M	48	49	41	-16,3	80	64	-20,0
	$\pm m$	1,21	2,64	2,84		3,68	5,23	
	Разница, в % к норме	-	+2,1	-14,6		+66,7	+33,3	
	t	-	0,34	2,27	2,09	8,29	2,99	2,50
	P	-	>0,5	<0,05	<0,05	<0,001	<0,01	<0,05
Сахар в мг%	M	97	86	95	+10,5	96	82	-14,6
	$\pm m$	8,25	2,42	4,39		5,74	3,56	
	Разница, в % к норме	-	-11,3	-2,1		-1,0	-15,5	
	t	-	1,28	0,21	1,80	0,10	1,68	2,08
	P	-	<0,5	>0,5	<0,1	>0,5	<0,2	<0,1
Гликоген в мг%	M	367	292	422	+38,1	245	334	+26,1
	$\pm m$	26,8	22,1	44,5		29,0	36,3	
	Разница, в % к норме	-	-20,4	+15,0		-33,2	-9,0	
	t	-	2,17	1,06	2,95	5,88	0,72	2,76
	P	-	<0,05	<0,5	<0,01	<0,001	<0,5	<0,02
Гликоген в мг%	M	1378	1029	1244	+20,9	663	832	+25,5
	$\pm m$	143	119	347		164	162	
	Разница, в % к норме	-	-25,3	-9,7		-52,0	-39,6	
	t	-	1,89	0,37	0,59	2,65	2,53	0,73
	P	-	<0,1	>0,5	>0,5	<0,02	<0,02	<0,5

белков крови, особенно альбуминов, постоянно сопутствует тиреотоксикозу, что нашло отражение в обзоре Г.Саралидзе (1964), а также в более поздних работах (В.П.Выговский и авт., 1964; А.А.Гарганьян и авт., 1964; А.Ф.Агеев, 1965; П.Я.Григорьев, 1965; Т.С.Мнацаканов и М.С.Элчакян, 1965; П.Я.Григорьев и В.П.Мачинская, 1966; П.И.Федорова и И.Г.Терехова, 1966; С.Г.Гасанов и А.С.Арсланов, 1967; Ю.П.Дозорец, 1968; Р.В.Дороган и авт., 1969; В.М.Удод и авт., 1969 и др.). В недавней работе З.А.Соколовой и авт. (1969) показано, что при гипертиреозе снижается содержание и тканевых белков, особенно альбуминов.

Обнаруженная нами гипопроteinемия еще более выражена при сочетании тиреоидина с дефицитом белка (снижение на 17,9%,  $P < 0,001$ ). Добавление глутаминовой кислоты в рацион крыс с экспериментальным гипертиреозом мало влияет на белковую картину крови.

Содержание холестерина в крови в условиях нормального белкового питания под влиянием тиреоидина не изменяется. Это подтверждает известное положение литературы, что уровень холестерина в крови с большим постоянством возрастает при гипотиреозе, но далеко не всегда падает при гипертиреозе (М.С.Кажана, 1960; А.Р.Златкина и В.П.Мигалов, 1964; И.Е.Ганелина и авт., 1965; Ф.А.Абдурахманов, 1965; П.И.Федорова и И.Г.Терехина, 1966). Малобелковый рацион в сочетании с тиреоидином вызывает выраженную гиперхолестеринемию (увеличение на 66,7%,  $P < 0,001$ ). Такое влияние дефицита белка на уровень холестерина в крови обнаруживалось нами и раньше. Здесь следует подчеркнуть, что гиперхолестеринемия, вызванная недостатком белка в рационе, сохраняется даже в условиях экспериментального тиреотоксикоза.

Под воздействием глутаминовой кислоты наблюдается значительное снижение содержания холестерина в крови (на 16,7%,  $P < 0,05$ ) и еще в большей степени на фоне малобелкового питания (на 20,0%,

$P < 0,05$ ). Повидимому, в условиях тиреоидного токсикоза полного угнетения функции щитовидной железы не происходит и сохраняется возможность опосредованного влияния глутаминовой кислоты на обмен холестерина. При этом нельзя исключить и периферического ее действия на процессы обмена тиреоидных гормонов или на метаболизм холестерина.

Уровень сахара в крови мало меняется как под влиянием тиреоидина, так и глутаминовой кислоты.

Содержание гликогена в печени и мышцах под воздействием тиреоидина значительно снижается, особенно в том случае, когда рацион беден белком. Уменьшение гликогенных запасов тканей является отражением интенсификации обменных процессов при тиреотоксикозе и неоднократно описано в литературе (М.С.Кажана, 1960; А.С.Арсланов, 1968; Л.М.Гольбер и А.В.Неговская, 1970; И.А.Шевчук и П.М.Цапок, 1970; K. Fletcher a. N.V. Myant, 1962; J.R. Tata et al., 1963; E.A. Bruner a. M.A. Spirtes, 1964; S. Murad a. R.A. Freedland, 1965). Исследования на перфузируемых органах показали (E. Fugassa et al., 1967), что печень гипертиреоидных животных не только меньше содержит гликогена, но слабо образует его из пирувата или лактата.

Являясь легко окисляемым источником энергии, гликоген расходуется в первую очередь, несмотря на то, что утилизация глюкозы из пищеварительного канала при тиреотоксикозе ускорена (М.А.Смирнова и авт., 1965). Уменьшению запасов гликогена в печени способствует также жировая дистрофия, возникающая под влиянием тиреоидина у животных (И.П.Тюрина и И.В.Шуст, 1964; А.С.Арсланов, 1968; Л.М.Гольбер и А.В.Неговская, 1970) и описанная у больных тиреотоксикозом (А.Р.Златкина и Е.Н.Тер-Григорьева, 1966; И.К.Ахунбаев и Д.А.Коган, 1969). Усиленное окисление углеводных резервов тканей обеспечивается и повышением активности многих ферментов углеводного обмена, обнаруженное под влиянием тиреоидных гормонов (Ю.М.Остров-

ский и Р.В.Требухина, 1962; М.Б.Лебедева, 1965; H.J.Mitztat, 1963; V.Martini et al., 1964; S.Murad a. R.A.Freediland, 1965; E.-G.Krause et al., 1967, 1968; M.T.Rinando, 1968).

При малобелковом рационе наблюдалось более выраженное снижение содержания гликогена в тканях. Возможно, в этом случае часть гликогена идет на синтез липидов и холестерина, уровень которого, как показали проведенные исследования, возрастает.

Включение глутаминовой кислоты как пищевой добавки в рацион крыс с экспериментальным гипертиреозом приводит к существенному повышению содержания гликогена в мышцах. При полноценном белковом питании увеличение составляет 38,1% ( $P < 0,01$ ), а при дефиците белка - 26,1% ( $P < 0,02$ ). Эта тенденция сохраняется и для печени, но вследствие больших индивидуальных колебаний данного показателя различия оказались недостоверными. Повышение углеводных резервов тканей под воздействием глутаминовой кислоты прослеживается и в другой постановке опыта (Ю.И.Окорокова и авт., 1966, 1967) и может быть объяснено участием ее в реакциях, предшествующих реакции цикла трикарбоновых кислот.

Подводя итоги проведенным исследованиям, можно отметить, что использованная нами модель экспериментального тиреотоксикоза во многих отношениях идентична гипертиреозу у человека. Стимуляция обменных процессов избытком тиреоидных гормонов проявилась в наших условиях повышением потребления кислорода и стандартного обмена, снижением уровня белка в крови и гликогена в тканях.

Однако состояние цитовидной железы при тиреоидном токсикозе диаметрально противоположно истинному тиреотоксикозу. При гиперфункции цитовидной железы у человека или при экспериментальном неврогенном тиреотоксикозе (А.А.Зубков и Ф.И.Фурдуй, 1963; Ф.И.Фурдуй, 1967) продукция тиреоидных гормонов усилена. Это проявляет-

ся в увеличении размеров железы, возрастании высоты эпителия, выраженной вакуолизации коллоида. Кроме этих морфологических признаков гипертиреоза обнаруживается изменение аминокислотного состава (Д.А.Макар, 1965), возрастание дыхания (Н.Нигматов, 1963), увеличение протеолитической активности тиреоидной ткани (Р.М. Усманова, 1963; Н.А.Миртумова, 1965, 1967). Установлено, что гиперфункция щитовидной железы сопровождается появлением в крови более активного трийодтиронина с соответствующим снижением концентрации тироксина (З.У.Бенмухамедова и Я.Х.Туракулов, 1960; Т.Саатов, 1966; В.Г.Баранов и авт., 1968; В.Н.Титов, 1969).

При тиреоидиновом токсикозе, напротив, функция щитовидной железы угнетена избыточным количеством тиреоидных гормонов, что в полной мере выявлено нами как по морфологическим, так и биохимическим показателям. Еще более значительные изменения в гистоструктуре щитовидной железы и состоянии обмена обнаруживаются при сочетании тиреоидина с дефицитом белка. Отмеченное в этом случае снижение общего белка крови нарушает транспорт тиреоидных гормонов и усиливает их токсическое действие на ткани. Кроме того, малобелковая диета, вызывая глубокие нарушения в азотистом обмене, снижает антитоксическую и дейодирующую функции печени. За это говорят исследования Н.Вегнер (1965), отметившего снижение дейодирования  $^{131}\text{I}$ -бенгальского розового в печени крыс, получавших малобелковое питание.

При оценке действия тиреоидина на организм следует учитывать, что объектом его токсического влияния являются митохондрии тканей. Возникающее при этом разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования ускоряет превращение одних субстратов в ущерб другим. По данным С.Е.Северина и Ян Фун-и (1960), при тиреотоксикозе позднее всего нарушается окисление  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты. Это служит основанием для предположения, что обмен

глутаминовой кислоты в тканях при тиреоидном токсикозе нарушен в малой степени, и организм может ассимилировать дополнительное количество этой аминокислоты.

Включение в рацион крыс глутаминовой кислоты несколько уменьшает угнетающее действие тиреоидина на щитовидную железу. Активизация щитовидной железы проявилась в появлении вакуолизации коллоида, возрастании высоты фолликулярного эпителия, увеличении содержания РНК и ДНК, а также кислых мукополисахаридов в тиреоидной ткани. Этим гистологическим и гистохимическим данным соответствует ускорение процесса йодирования тирозинов и накопление тирозинов в щитовидной железе крыс, получавших глутаминовую кислоту. Более четкие сдвиги в функциональном состоянии щитовидной железы обнаруживаются при включении глутаминовой кислоты в малобелковый рацион.

Вопрос о действии глутаминовой кислоты при малобелковой диете уже обсуждался и связан в основном с ее сберегающим эффектом (Ю.Н.Кремер, 1965). Что касается способности глутаминовой кислоты несколько смягчать действие тиреоидина, то это можно объяснить прежде всего ее высокой метаболической активностью. Легко включаясь в реакции переаминирования и дезаминирования, глутаминовая кислота образует метаболиты, необходимые для обезвреживания избытка тиреоидных гормонов. Подтверждением этого является обнаруженное А.И.Неймарк (1969) возрастание активности глутаминкоаланиновой и глутаминсоцелелевоуксусной аминотрансфераз в крови больных базедовой болезнью и при экспериментальном тиреотоксикозе кроликов. В пользу такого представления о механизме действия глутаминовой кислоты говорят эксперименты Т.И.Федорович и авт. (1966), установивших, что пиридоксин полностью или частично устраняет проявления тиреоидного токсикоза у собак. Учитывая роль пиридоксина как кофермента аминотрансфераз, можно полагать, что описанный эф-

фект связан с активацией процессов переаминирования. Сказанное в полной мере относится и к действию глутаминовой кислоты, которая является активным партнером в реакциях переаминирования.

Следует учесть, что главным местом обезвреживания тиреоидных гормонов является печень (Я.Х.Туракулов, 1963). Исследование желчи показывает (С.Д. West et al., 1963; В. Flock a. С. А. Owen, 1965), что 2/3 введенного  $I^{131}$ -тироксина выделяется в форме глюкуро-нидов и очень небольшая часть в виде сульфатов. При поражении печени нарушается дейодирование экзогенного тироксина (L. Van Middlesworth et al., 1963). Не случайно многообразные функции печени тяжело повреждаются при тиреотоксикозе, особенно участие ее в белковом и азотистом обмене (А.А. Гаргашьян и авт., 1964; А.С. Арсланов и С.Г. Гасанов, 1965, 1968; П.Я. Григорьев и В.П. Мачинская, 1966; М. Kekki, 1964; С. R. Lucchini a. P. L. Morini, 1965; M. A. Grullo a. F. Fossa, 1966). Это поражение печени при тиреотоксикозе значительно снижает эффективность процесса конъюгирования тиреоидных гормонов (Я.Х. Туракулов и М. Миражмедов, 1966), что, в свою очередь, способствует токсическому действию тиреоидина.

Центральное место глутаминовой кислоты в азотистом обмене позволяет предполагать, что большие дозы ее в виде пищевой добавки могут устранять некоторые последствия токсического действия тиреоидина на печень и, тем самым, облегчить течение экспериментального тиреотоксикоза. Такое предположение находит подкрепление в исследованиях А. К. Kano et al. (1968), показавших, что включение метионина в диету в значительной степени нейтрализует многие эффекты, связанные с гипертиреозидизмом у крыс.

Увеличению антитоксической функции печени по отношению к тиреоидину способствует возрастание содержания гликогена после включения глутаминовой кислоты в рацион крыс. Наличие достаточ-

ных углеводных резервов в печеночной ткани является необходимым условием для нормального протекания процессов конъюгирования тиреоидных гормонов и их выделения с желчью.

Снижая тяжесть тиреоидного токсикоза, глутаминовая кислота, тем самым, уменьшает ингибирующее действие тиреоидина на щитовидную железу. Можно предположить, что отмеченная активация функционального состояния щитовидной железы проявляется также путем непосредственного воздействия глутаминовой кислоты на обмен тиреоидной ткани и через стимуляцию тиреотропной функции гипофиза. Сохранение функциональной активности щитовидной железы в условиях добавления глутаминовой кислоты к рациону крыс оставляет возможность ее опосредованного влияния на некоторые показатели обмена веществ, в особенности на уровень холестерина в крови.

#### В В В О Д И

1. Экспериментальный тиреоидный токсикоз сопровождается гипертиреоидным состоянием обмена веществ и выраженной гипофункцией щитовидной железы.

2. Применение тиреоидина на фоне малобелкового рациона усугубляет течение тиреотоксикоза.

3. Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс уменьшает токсическое действие тиреоидина на обмен веществ и увеличивает функциональную активность щитовидной железы.

## Г Л А В А 6

## ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЦИОН ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ МЕТИЛТИОУРАЦИЛОМ

Как было показано в предыдущей главе, экспериментальный тиреоидиновый токсикоз сопровождается значительным изменением обмена веществ и угнетением функционального состояния цитовидной железы. Однако и в этих условиях функция цитовидной железы подавлена не полностью. К тому же глутаминовая кислота проявила в этих условиях способность уменьшать токсическое действие тиреоидина и стимулировать функциональное состояние цитовидной железы. Следовательно, при экспериментальном тиреотоксикозе сохраняется возможность опосредованного воздействия глутаминовой кислоты на обмен веществ. Для полного исключения регуляторной функции цитовидной железы были предприняты исследования на животных с экспериментальным гипотиреозом, вызванным метилтиоурацилом. Это имеет значение не только потому, что антитиреоидные препараты широко применяются в терапии тиреотоксикозов, но и в связи с тем, что их наличие в некоторых пищевых продуктах является одним из этиологических факторов зубной болезни (Г.М.Махсумов и А.Латипов, 1965).

Из большого числа антитиреоидных веществ малой токсичностью и высоким тиреостатическим эффектом обладает 6-метилтиоурацил (Я.М.Кабак, 1949; М.Ф.Меркулов, 1958). Ежедневное введение метилтиоурацила вызывает у животных состояние, равнозначное наступающему после тиреоидэктомии (М.Г.Закс, 1947; Я.М.Кабак, 1949; Н.В.Новикова, 1962). Однако метод введения метилтиоурацила по сравнению с тиреоидэктомией является более предпочтительным, так как позволяет получать различную степень гипотиреоза, исключить операционную травму и ее последствия.

Метилтиоурацил обладает способностью избирательно накапливаться в щитовидной железе (С.П.Горячев и авт., 1965, 1966). Гипотиреодное состояние при его введении наступает вследствие резкого торможения процесса йодирования тиреоглобулина. Исследованиями Т.Саатова и И.Х.Джамиловой, (1969), F.Maloof et al. (1964), а также S.Lissitzky et al. (1965) установлено, что метилтиоурацил в малых дозах не влияет на включение меченых аминокислот в тиреоглобулин, но почти полностью тормозит включение  $I^{131}$ . Синтез нейодированного претиреоглобулина в щитовидной железе в присутствии пропилтиоурацила и перхлората калия установлены в опытах *in vitro* (J.Nunez et al., 1965).

Пытаясь раскрыть механизм этого явления, De E.Robertis a. K.Grosso еще в 1946 году установили, что метилтиоурацил угнетает пероксидазную активность щитовидной железы, которая необходима для превращения йодида в молекулярный йод. В дальнейшем эта концепция поддерживалась в обзорах А.А.Войткевича (1957), А.И.Войнер (1960), Я.Х.Туракулова (1963). Кроме того, следует учесть, что антигипотиреодные вещества являются сильными восстановителями и могут присоединять йод с разрушением йодсодержащих соединений.

Наступающая под действием метилтиоурацила гиподисфункция щитовидной железы в результате плюс-минус взаимодействия увеличивает тиреотропную стимуляцию гипофиза, что и приводит к появлению струмы (Б.В.Алешин и Н.С.Демиденко, 1959; П.А.Вундер, 1965; S.A. D'Angelo, 1961; С.В.Grosvenor, 1963). Поэтому у гиподисфункцированных животных антигипотиреодные препараты не вызывают зобогенного эффекта (В.В.Мамина, 1962). По этой же причине антигипотиреодное действие метилтиоурацила снимается экзогенным тироксеном (Я.М. Кабак и В.Б.Павлова, 1946; П.А.Вундер, 1965).

На основании микроскопической картины цитовидной железы можно выявить большое сходство действия метилтиоурацила и тиреотропного гормона (М.Р.Закс, 1947; Б.В.Алешин и Н.С.Демиденко, 1959). Однако по действию на функциональное состояние цитовидной железы метилтиоурацил и тиреотропный гормон гипофиза противоположны.

Помимо гистологической структуры тиреотропная стимуляция проявляется значительным усилением многих обменных процессов в цитовидной железе. Исследованиями Я.Х.Туракулова и авт. (1968) было показано усиление включения С-14-глицина в белки цитовидной железы крыс, получавших метилтиоурацил. Этому соответствуют наблюдения о возрастании в зобноизмененных железах содержания РНК и ДНК (Н.Е.Глушакова и авт., 1964; С.П.Горячев и В.М.Иношин, 1965; Я.Х.Туракулов и авт., 1968). Под влиянием метилтиоурацила в цитовидной железе возрастает активность креатинфосфаткиназы и лактатдегидрогеназы (F.A.Graig, 1967), сукцинатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы (И.П.Тярина и И.В.Шуст, 1963).

Однако, несмотря на столь мощную гипофизарную стимуляцию цитовидной железы, гормональная ее функция усилиться не может, и физиологическая компенсация недостатка тиреоидного гормона не достигается до тех пор, пока в организм продолжает поступать вещество, нарушающее процесс гормонообразования.

В реакции цитовидной железы на метилтиоурацил принимает участие и гипоталамус. При его повреждении резко ослабляется зобная реакция на антитиреоидные вещества (Я.М.Кабак и М.М.Никитина, 1962; И.А.Эскин и В.М.Самсонова, 1967; E. Bogdanove a. S.D'Angelo, 1959). Есть основания считать, что передний гипоталамус выделяет нейро-гумор (Thyrotropin releasing factor - TRF), ответственный за стимуляцию секреции тиреотропного гормона. В пользу этого говорят исследования W. Florsheim et al. (1963) на крысах парабрионтах. Разрушение переднего гипоталамуса у одного из животных

вызывало одинаковую реакцию щитовидной железы на метилтиоурацил у обеих крыс. Авторы считают, что это обусловлено нейрогуморальной секрецией гипоталамуса здорового животного.

И наконец, по данным И.И.Ивановой и П.А.Вундер (1962), а также Н.М.Малышенко (1968), в реакции щитовидной железы на метилтиоурацил участвует также кора головного мозга.

Антитиреоидные препараты оказывают влияние на обмен веществ, главным образом, благодаря возникновению гипотиреоидного состояния. С другой стороны, те или иные нарушения в обменных процессах могут усилиться после введения струмитенов. Так, в исследованиях Р.И.Салганик (1952) показано, что метилтиоурацил не влияет на содержание азота в печени здоровых крыс, но тормозит восстановление этого показателя после 2-х дневного голодания. Усиление белковой недостаточности после введения метилтиоурацила обнаружили Ш.А.Алимирзоева и авт. (1960). Учитывая изложенное, изучение действия глутаминовой кислоты на состояние щитовидной железы и обмен веществ при экспериментальном гипотиреозе проводилось нами не только на фоне достаточного количества белка в рационе, но и при его дефиците.

Установлено, что длительное добавление метилтиоурацила в корм подопытных животных (15 мг на 100 г веса в течение 2-х месяцев) заметно изменяет их состояние. Крысы становятся вялыми, сонливыми, теряют интерес к корму. Последнее выражено в меньшей степени при сочетании метилтиоурацила с дефицитом белка. Отчетливой разницы между контрольными и опытными животными, получавшими по 100 мг глутаминовой кислоты в день, не выявлено.

В ходе эксперимента вес крыс с экспериментальным гипотиреозом сначала резко увеличивается (табл.36, рис.13). Уже через 10 дней опыта вес животных в среднем на 16,9% превышает исходную

величину ( $P < 0,01$ ). В дальнейшем наблюдается постепенное снижение веса, но и к концу опыта он превышает исходные данные на 10,7% ( $P < 0,05$ ). Отличная задержка роста крыс под действием метилтиоурацила особенно заметно в сравнении с нормальными крысами, вес которых неизменно увеличивается. Снижение привеса животных, получавших метилтиоурацил, наблюдали также Б.Н.Еремин (1968) и А.К.Капо et al. (1968).

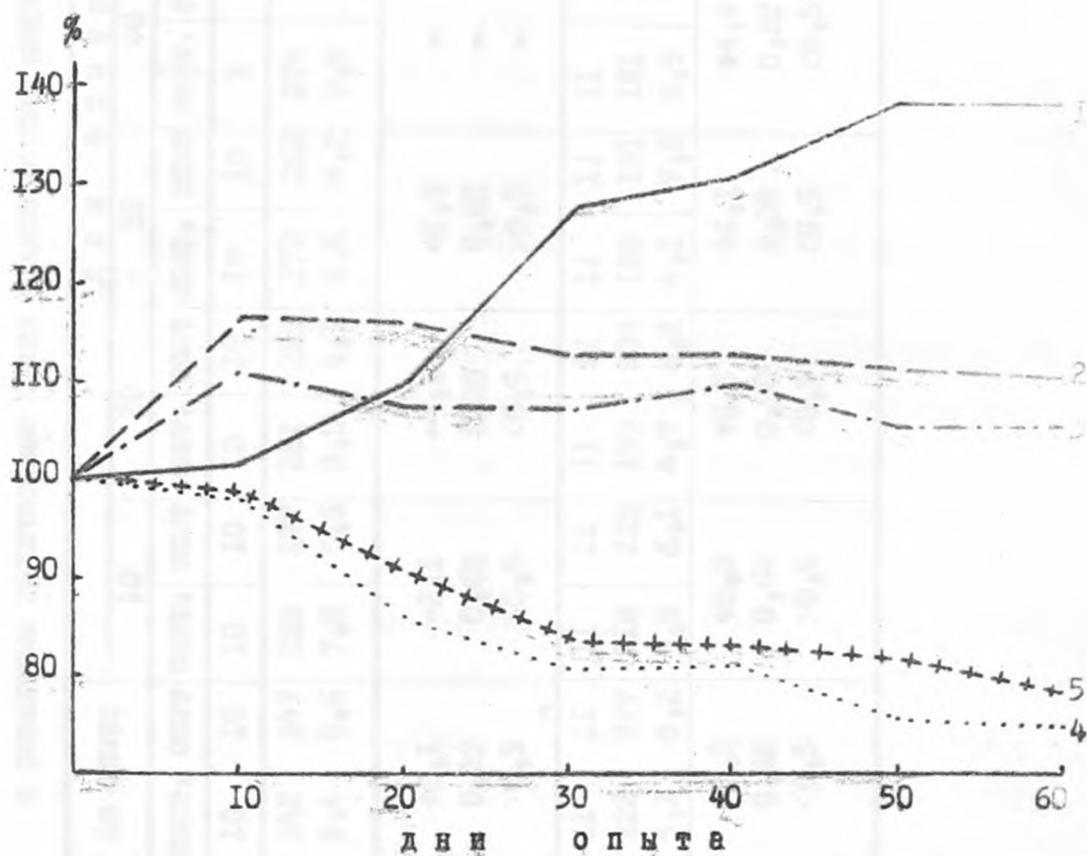


Рис. 13 Изменение веса крыс (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила. 1 - достаточное количество белка, 2 - достаточное количество белка и МТУ, 3 - достаточное количество белка с добавлением МТУ и глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и МТУ, 5 - дефицит белка с добавлением МТУ и глутаминовой кислоты.

Таблица 36

Изменение веса крыс (в граммах) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным количеством белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		До опыта		Дни опыта											
				10		20		30		40		50		60	
		КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
18% белок	n	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9	10	9	10
	M	242	247	288	277	281	269	278	268	274	274	271	268	268	262
	t <sub>m</sub>	9,4	8,6	7,8	5,6	8,3	4,1	6,8	4,2	9,9	6,4	8,1	9,2	8,2	11,4
	Разница, в % к КОНТ. t P	+2,1 0,39 >0,5	-2,1 0,62 >0,5	-4,3 1,30 <0,5	-1,8 0,62 >0,5	-	-	-3,0 0,65 <0,5	-2,2 0,42 >0,5						
8,5% белок	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	9	
	M	222	227	218	228	199	206	180	191	181	189	168	186	165	178
	t <sub>m</sub>	5,1	5,2	4,9	6,1	4,7	6,2	4,2	7,3	5,9	7,7	4,7	5,6	4,0	4,2
	Разница, в % к КОНТ. t P	-2,2 0,68 <0,5	+2,3 0,64 >0,5	+3,5 0,90 <0,5	+6,1 1,34 <0,5	+4,4 0,82 <0,5	+10,7 2,47 <0,05	+7,9 2,24 <0,05							

Включение в рацион крыс, наряду с метилтиоурацилом, глутаминовой кислоты мало влияет на динамику веса. Различие по сравнению с контролем во все сроки исследования невелико и недостоверно.

Малобелковая диета с добавлением метилтиоурацила приводит к неуклонному снижению веса крыс. Уже к 20-му дню опыта вес животных становится на 10,4% ниже исходных величин ( $P < 0,01$ ), а к концу 2-х месячного наблюдения разница достигает 25,7% ( $P < 0,001$ ).

Добавление глутаминовой кислоты к рациону крыс в этих условиях несколько препятствует падению веса. У опытных животных вес во все сроки выше, чем у контрольных, а к концу наблюдения различие становится достоверным. Следовательно, при экспериментальном гипотиреозе глутаминовая кислота сохраняет свою способность несколько снижать неблагоприятное воздействие дефицита белка.

Поглощение кислорода животными, получавшими метилтиоурацил на фоне достаточного количества белка, значительно снижается (табл. 37, рис. 14). Уже к 30-му дню опыта этот показатель на 36,5% меньше исходных величин ( $P < 0,001$ ) и мало изменяется до конца наблюдения.

Снижение потребления кислорода и основного обмена является характерным признаком гипотиреоза (Н.В.Новикова, 1962; Г.П.Смирнова, 1963; Е.М.Беркович, 1964; Р.П.Ольгинская, 1964; J.R.Tata et al., 1963). Это является отражением сниженной интенсивности дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий тканей при гипофункции щитовидной железы (Г.М.Покотиленко, 1969; I.B.Bronk a. M.S.Bronk, 1962; F.L.Noch, 1968). Одновременно наступает уменьшение активности многих окислительных ферментов (Р.И.Хильчевская, 1963; K.Kôkai a. G.Domian, 1965 и др.).

Наши наблюдения наиболее полно согласуются с данными Н.В. Новиковой (1962), установившей, что снижение основного обмена у кроликов под влиянием метилтиоурацила наступает к 20-му дню, а в дальнейшем этот показатель не изменяется. Добавление глутаминовой кислоты в наших опытах усиливает эффект метилтиоурацила, приводя к более выраженному снижению потребления кислорода. К концу наблюдения у опытных крыс поглощение кислорода на 13,3% меньше, чем у контрольных ( $P < 0,05$ ).

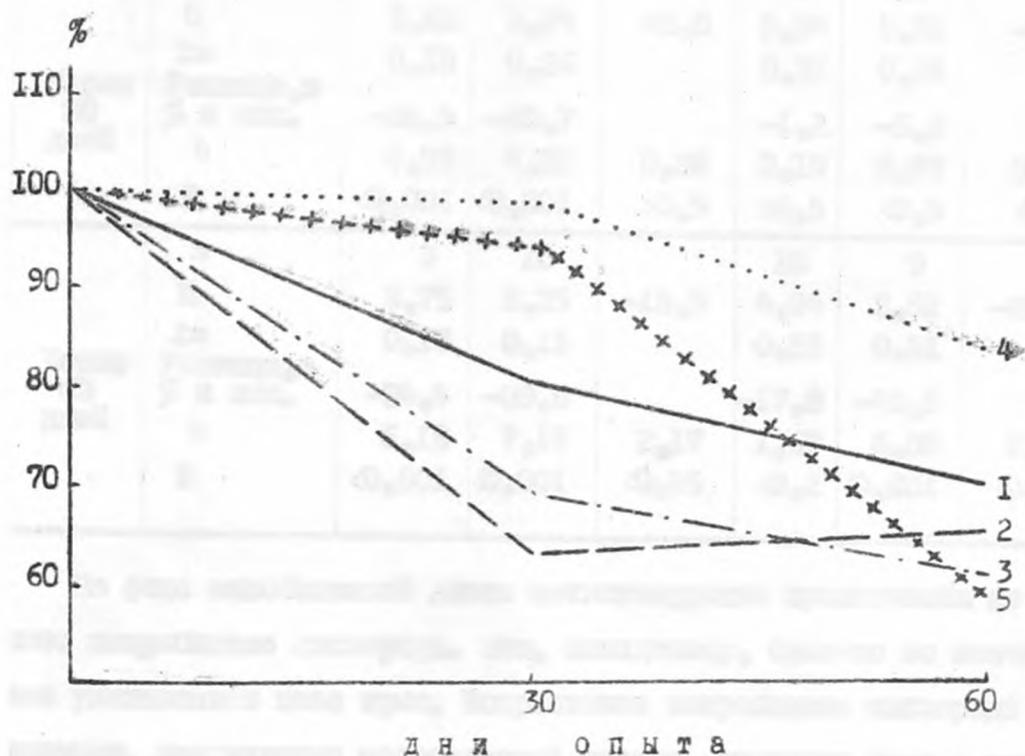


Рис. 14. Поглощение кислорода крысами (в % к исходному) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила. 1 - достаточное количество белка и добавлением метилтиоурацила, 2 - достаточное количество белка и МТУ, 3 - достаточное количество белка с добавлением МТУ и глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и МТУ, 5 - дефицит белка с добавлением МТУ и глутаминовой кислоты.

Таблица 37

Изменение поглощения кислорода крысами (в мл на 100 г веса в 1 минуту) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		18% белка			3,5% белка		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	10	10		11	11	
	M	5,72	5,40	-5,6	6,01	5,92	-1,5
	$\pm m$	0,27	0,26		0,33	0,25	
Через 30 дней	n	10	10		11	11	
	M	3,63	3,74	+3,0	5,94	5,59	-5,9
	$\pm m$	0,13	0,26		0,32	0,35	
	Разница, в % к исх.	-36,5	-30,7		-1,2	-5,6	
	t	6,99	4,52	0,38	0,10	0,77	0,74
P	<0,001	<0,001	>0,5	>0,5	<0,5	<0,5	
Через 60 дней	n	9	10		10	9	
	M	3,75	3,25	-13,3	4,94	3,52	-28,7
	$\pm m$	0,17	0,15		0,55	0,31	
	Разница, в % к исх.	-34,4	-39,8		-17,8	-40,5	
	t	6,18	7,17	2,17	1,67	6,00	2,22
P	<0,001	<0,001	<0,05	<0,2	<0,001	<0,05	

На фоне малобелковой диеты метилтиоурацил практически не снижает потребление кислорода. Это, по видимому, связано со значительным уменьшением веса крыс. Возрастание потребления кислорода животными, получавшими малобелковый рацион, отмечено нами и ранее. Здесь следует подчеркнуть, что недостаток белка в рационе препятствует снижению потребления кислорода под действием метилтиоурацила

Включение глутаминовой кислоты наряду с метилтиоурацилом в малобелковый рацион существенно снижает потребление кислорода по сравнению с исходной величиной на 40,5% ( $P < 0,001$ ), а<sup>c</sup> контролем

на 28,7% ( $P < 0,05$ ). Отмеченный эффект в действии глутаминовой кислоты обусловлен частично ее благоприятным воздействием на вес крыс в условиях малобелкового питания. Но только с этим связать полученный результат не представляется возможным, так как снижение поглощения кислорода под действием глутаминовой кислоты обнаруживается и при достаточном содержании белка в диете. Следовательно, глутаминовая кислота, обладая свойством стимулировать поглощение кислорода при нормальной функции цитовидной железы, снижает данный показатель при экспериментальном гипотиреозе.

Таблица 38

Изменение стандартного обмена у крыс (в ккал в сутки на 100 г веса) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		18% белка			3,5% белка		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	10	10		11	11	
	M	38,74	36,98	-4,5	40,32	40,21	-0,3
	±m	1,69	0,89		1,96	1,72	
Через 30 дней	n	10	10		11	11	
	M	22,33	25,58	+14,6	40,57	38,20	-5,8
	±m	2,99	1,27		2,12	2,45	
	Разница, в % к исх.	-42,4	-30,8		+0,6	-5,0	
	t	4,78	7,35	1,51	0,09	0,79	0,73
	P	<0,001	<0,001	<0,2	>0,5	<0,5	<0,5
Через 60 дней	n	9	10		10	9	
	M	25,07	22,56	-10,0	37,28	24,38	-34,6
	±m	1,23	0,96		3,72	1,87	
	Разница, в % к исх.	-35,3	-39,0		-7,5	-39,4	
	t	6,70	11,00	1,61	0,72	6,23	3,09
	P	<0,001	<0,001	<0,2	<0,5	<0,001	<0,01

Стандартный обмен (табл.38) изменяется под действием метилтиоурацила аналогично поглощению кислорода. Однако под действием глутаминовой кислоты при достаточном количестве белка в рационе величина стандартного обмена изменяется недостоверно, тогда как поглощение кислорода существенно снижается по сравнению с контролем. Это связано с динамикой дыхательного коэффициента (табл. 39). При достаточном содержании белка в рационе метилтиоурацил приводит к существенному увеличению дыхательного коэффициента к 30-му дню опыта (по сравнению с исходной величиной на 16,4%,  $P < 0,001$ ). В дальнейшем эта разница сглаживается. При малобелковой диете возрастание дыхательного коэффициента отмечено к концу 2-го месяца (на 12,3%,  $P < 0,05$ ). Такие сдвиги в величине дыхательного коэффициента свидетельствуют о том, что под влиянием метилтиоурацила снижение потребления кислорода сопровождается относительным возрастанием выделения углекислого газа. Это возможно при преобладании окисления углеводов и особенно при их превращении в жиры (Е.М. Беркович, 1964). В наших опытах на фоне нарастающего гипотиреоза и снижения потребления кислорода происходит переключение обменных процессов с окисления жиров и белков на преимущественный распад легко окисляемых углеводов. На фоне оптимального питания возрастанию дыхательного коэффициента соответствует увеличение веса крыс в начальный период опыта.

Под действием глутаминовой кислоты в данном случае происходит существенное возрастание дыхательного коэффициента к концу исследования (по сравнению с исходной величиной на 10,7%,  $P < 0,05$ , а по сравнению с контролем на 20,3%,  $P < 0,01$ ). Это находится в соответствии с тем фактом, что под воздействием глутаминовой кислоты в этих условиях питания наблюдается снижение поглощения кислорода. Введение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион существенно не изменяет величину дыхательного коэффициента.

Таблица 39

Изменение дыхательного коэффициента у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		18% белка			3,5% белка		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
До опыта	n	10	10		11	11	
	M	0,73	0,75	+2,7	0,73	0,73	
	$\pm m$	0,01	0,02		0,02	0,02	
Через 30 дней	n	10	10		11	11	
	M	0,85	0,80	-5,9	0,75	0,76	+1,3
	$\pm m$	0,03	0,02		0,01	0,02	
	Разница, в % к исх.	+16,4	+6,7		+2,7	+4,1	
	t	4,11	1,77	1,34	0,90	1,10	0,45
P	<0,001	<0,1	<0,2	<0,5	<0,5	>0,5	
Через 60 дней	n	9	10		10	9	
	M	0,69	0,83	+20,3	0,82	0,81	-1,2
	$\pm m$	0,03	0,03		0,03	0,03	
	Разница, в % к исх.	-5,5	+10,7		+12,3	+11,0	
	t	1,27	2,22	3,26	2,50	2,22	0,24
P	<0,5	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	>0,5	

Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс представлена в таблицах 40,41 и рис.15. Как видно, из приведенных данных, метилтиоурацил не препятствует поступлению  $I^{131}$  в щитовидную железу, однако общий уровень поглощения невелик (13,3% введенной дозы). Следует также отметить уплощенный вид кривых, что говорит о задержке выделения радиоактивного йода из щитовидной железы и торможения гормонообразования под влиянием метилтиоурацила (Н.М.Дразниш,1961; Ш.Р.Акопян,1965). Т.Г.Брашидзе и Г.Л.Чечелашвили (1963) на основании результатов своих исследований приходят к выводу, что метилтиоурацил в зависимости от

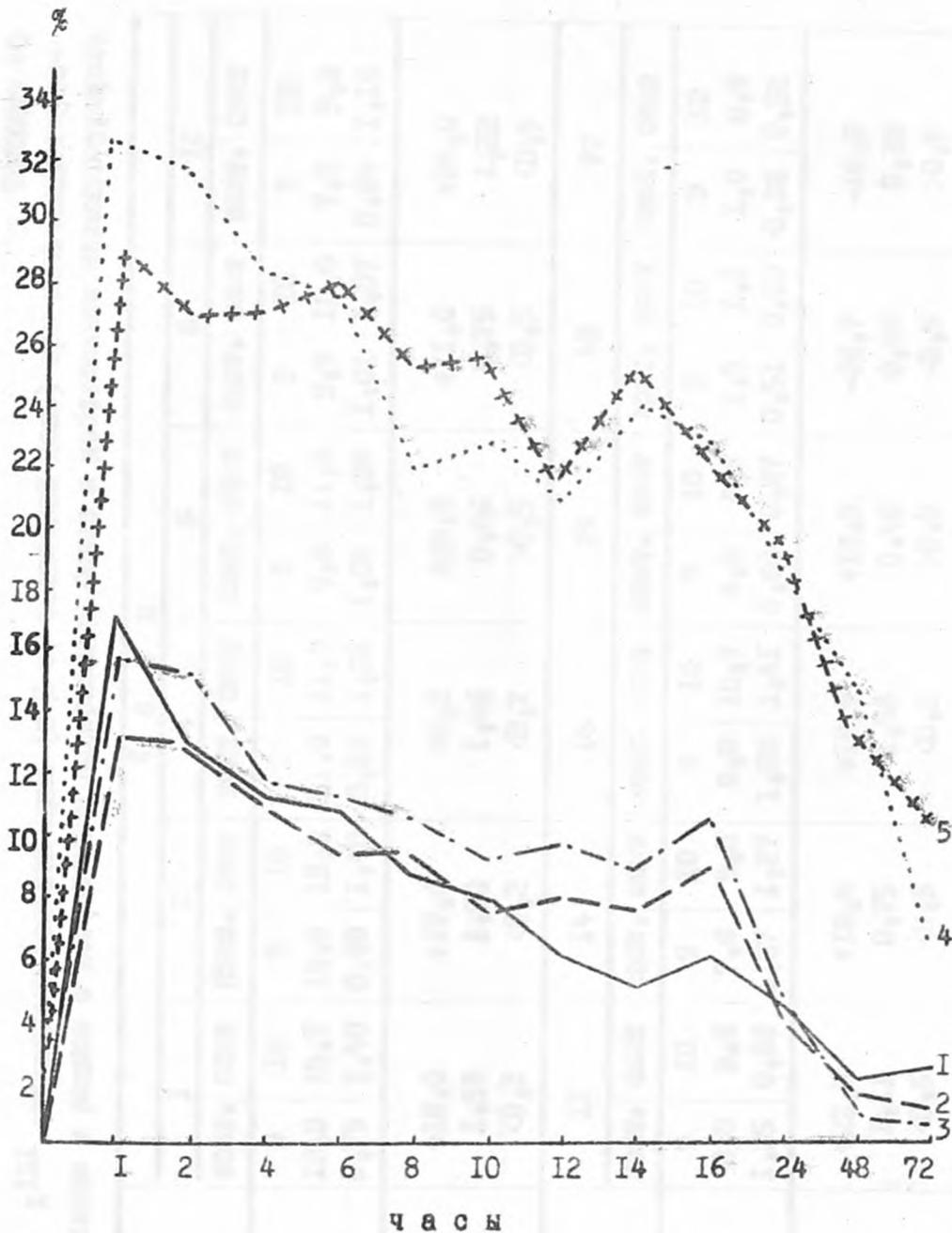


Рис. 15 Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс (в % от введенной дозы) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным количеством белка и добавлением метилтиоурацила. 1 - достаточное количество белка, 2 - достаточное количество белка и МТУ, 3 - достаточное количество белка с добавлением МТУ и глутаминовой кислоты, 4 - дефицит белка и МТУ, 5 - дефицит белка с добавлением МТУ и глутаминовой кислоты.

Таблица 40

Поглощение  $^{59}\text{Fe}$  щитовидной железой крыс (в % от введенной дозы) при включении глутаминовой кислоты в рацион с достаточным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели	Ч а с ы											
	1		2		4		6		8		10	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	9	10	9	10	9	10	9	10	9	10	9	10
M	13,3	15,7	13,0	15,3	11,0	11,9	9,5	11,4	9,5	10,6	7,5	9,3
$\pm m$	0,75	1,40	0,60	1,40	0,87	1,31	1,04	1,34	1,01	1,07	0,94	1,15
Разница, в % к КОНТ.	+18,0		+17,0		+8,2		+20,0		+11,6		+24,0	
t	1,55		1,50		1,46		0,66		0,75		1,22	
P	<0,2		<0,2		<0,2		>0,5		<0,5		<0,5	
	12		14		16		24		48		72	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	9	10	9	10	9	10	9	10	9	10	9	10
M	8,0	9,8	7,6	9,0	9,0	10,7	4,0	4,5	1,5	1,1	1,0	0,9
$\pm m$	1,35	0,88	1,37	1,27	1,00	1,41	0,60	0,87	0,51	0,38	0,38	0,32
Разница, в % к КОНТ.	+22,5		+18,4		+18,9		+12,5		-26,7		-10,0	
t	1,11		0,75		1,58		0,48		0,99		0,20	
P	<0,5		<0,5		<0,2		>0,5		<0,5		>0,5	

Таблица 4I

Поглощение  $^{59}\text{Fe}$  цитовидной железой крыс (в % от введенной дозы) при включении глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели	Ч а с ы											
	I		2		4		6		8		10	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	10	9	10	9	10	9	10	9	10	9	10	9
M	32,5	29,0	31,8	27,0	28,4	27,0	27,5	28,0	22,1	25,3	22,8	25,7
$\pm m$	3,30	3,21	3,90	3,10	2,41	3,98	1,09	3,46	1,23	3,18	1,17	3,23
Разница, в % к КОНТ.	-10,8		-15,1		-4,9		+1,8		+14,5		+12,7	
t	0,80		0,82		0,30		0,14		0,94		0,85	
P	<0,5		<0,5		>0,5		>0,5		<0,5		<0,5	
	12		14		16		24		48		72	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	10	9	10	9	10	9	10	9	10	9	10	9
M	21,0	21,2	24,1	25,4	22,8	22,2	18,8	18,9	14,8	13,4	6,6	10,1
$\pm m$	1,93	2,31	0,94	2,79	1,63	2,43	0,89	2,28	1,62	1,79	0,42	1,17
Разница, в % к КОНТ.	+1,0		+5,4		-2,6		+0,5		-9,5		+53,0	
t	0,07		0,44		0,21		0,04		0,98		2,82	
P	>0,5		>0,5		>0,5		>0,5		<0,5		<0,02	

сроки введения может увеличивать или снижать накопление  $I^{131}$  щитовидной железой. Значительное увеличение накопления  $I^{131}$  щитовидной железой крыс, получавших метилтиоурацил, отметил М.Ф. Меркулов (1958), хотя большинство авторов под влиянием стримигенов обнаружили снижение способности тиреоидной ткани аккумулировать йод (Н.Е.Глушанова и авт., 1964; Ш.Р.Авопян, 1965; G.D. Broadhead et al., 1965; V.Tanabe et al., 1965 и др.). Описанные противоречия могут быть объяснены сложными взаимоотношениями между щитовидной железой и высшими регуляторными центрами. Недавно Б.В.Алешин и В.В.Мамина (1970) показали, что метилтиоурацил угнетает поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, но уже через сутки после отмены метилтиоурацила кривая поглощения становится выше нормы. Такое "явление рикошета" вызвано выбросом секрета гипоталамуса и гипофиза, что и приводит к возрастанию способности щитовидной железы аккумулировать йод.

В наших исследованиях включение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получавших метилтиоурацил и 18% белка, не меняет общей направленности кривой, то есть не устраняет специфического влияния метилтиоурацила на гормонообразование в щитовидной железе.

Под влиянием малобелкового питания в сочетании с метилтиоурацилом происходит значительное увеличение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс (32,5% введенной дозы). Это находится в соответствии с ранее полученными данными и результатами других авторов (Ю.И.Окорокова, 1962; V.Ramalingaswami

et al., 1965), показавших, что дефицит белка в питании в сочетании с недостатком йода также резко увеличивает максимальное накопление радиоактивного йода щитовидной железой. Следовательно, дефицит белка усиливает йодную недостаточность, что проявляется и при действии метилтиоурацила. На этом фоне глутаминовая кис -

лота несколько **снижает** среднюю величину максимального накопления  $I^{131}$  щитовидной железой, но эта разница по сравнению с контролем **недостойверна**.

Обнаруженные изменения в кривой поглощения  $I^{131}$  нашли объяснение при анализе распределения гормонального йода в щитовидной железе крыс (табл.42). Этот метод позволил получить богатую информацию, особенно в отношении действия метилтиоурацила. Обращает на себя внимание огромное увеличение содержания неорганического йода в щитовидной железе крыс, получавших метилтиоурацил (в 14 раз по сравнению с нормой,  $P < 0,001$ ). Полученные изменения соответствуют результатам, полученным при определении поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, а также исследованиям других авторов, показавших нарушение процесса йодирования в тиреоидной ткани под влиянием струмигенов (Е.А.Колли, 1959; Н.Нигматов и М.М.Балтбаев, 1966; Н.А.Миртумова и Л.К.Старосельцева, 1969; W.Tong, 1964; S.I.Shimoda and M.A.Greer, 1966). Крайне малое йодирование тиреоглобулина после введения антитиреоидных препаратов отмечено и у больных, оперированных по поводу зоба (B.Strombrugge et al., 1967). Увеличение содержания йода в щитовидной железе является результатом не только торможения процесса включения йода в тиреоглобулин, но и усиления дейодирования в щитовидной железе под действием антитиреоидных препаратов, как это было установлено в исследованиях M.L.Maayan (1964).

Накопление неорганического йода еще раз доказывает, что тиреостатические вещества типа метилтиоурацила не препятствуют поступлению  $I^{131}$  в щитовидную железу, но блокируют его включение в процесс гормонообразования. Поэтому содержание самих гормонов и их предшественников в щитовидной железе резко снижается. Действие метилтиоурацила на фоне достаточного количества белка в ра -

Таблица 42

Распределение  $^{131}\text{I}$  в цитовидной железе крыс (в % от общей радиоактивности хроматограммы) и содержание белковосвязанного йода в крови (в мкг%) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и метилтиоурацил			3,5% белка и метилтиоурацил		
			конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
n		10	6	6		7	7	
X	M	1,4	4,5	5,6	+24,4	5,7	9,6	+68,4
	$\pm m$	0,30	1,73	1,11		1,05	2,68	
	Разница, в % к норме	-	+221,4	+300,0		+307,1	+585,7	
	t	-	1,77	3,65	0,53	3,61	3,05	1,36
	P	-	<0,1	<0,01	>0,5	<0,01	<0,01	<0,2
I	M	3,7	55,1	34,1	-38,1	53,6	38,4	-28,4
	$\pm m$	0,28	5,29	5,27		5,21	6,40	
	Разница, в % к норме	-	+1389,2	+821,6		+1348,6	+937,8	
	t	-	9,70	5,79	2,84	9,58	5,42	1,85
	P	-	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001	<0,001	<0,1
ММТ	M	29,0	15,5	18,7	+20,6	11,1	10,0	-9,1
	$\pm m$	0,87	5,80	4,96		1,84	2,78	
	Разница, в % к норме	-	-46,6	-35,5		-61,7	-65,5	
	t	-	2,31	2,15	0,42	8,77	6,53	0,33
	P	-	<0,05	<0,1	>0,5	<0,001	<0,001	>0,5
ДМТ	M	39,5	7,2	10,2	+41,7	8,0	9,7	+21,2
	$\pm m$	1,61	2,14	0,79		1,97	2,36	
	Разница, в % к норме	-	-81,8	-74,2		-79,7	-75,4	
	t	-	11,96	16,28	1,32	10,89	10,42	0,55
	P	-	<0,001	<0,001	<0,5	<0,001	<0,001	>0,5

Таблица 42  
(продолжение)

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и метилтиоурацил			3,5% белка и метилтиоурацил		
			конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
МИТ + ДИТ	M	68,5	22,7	28,9	+27,3	19,1	19,6	+3,0
	$\pm m$	1,55	4,72	5,50		3,15	4,10	
	Разница, в % к норме	-	-66,9	-57,8		-72,1	-71,4	
	t	-	9,16	6,59	0,85	14,11	11,19	0,20
	P	-	<0,001	<0,001	<0,5	<0,001	<0,001	>0,5
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	M	27,5	19,1	32,3	+69,1	21,7	32,9	+51,6
	$\pm m$	1,64	2,64	3,00		3,71	2,10	
	Разница, в % к норме	-	-30,5	+17,5		-21,1	+19,6	
	t	-	2,71	1,41	3,31	1,43	2,13	2,64
	P	-	<0,02	<0,2	<0,01	<0,2	<0,05	<0,05
$\frac{МИТ+ДИТ}{T_3+T_4}$	M	2,4	1,2	0,9	-25,0	0,9	0,6	-40,0
	$\pm m$	0,25	0,23	0,24		0,12	0,17	
	Разница, в % к норме	-	-50,0	-62,5		-62,5	-75,0	
	t	-	3,53	4,34	0,91	5,40	5,96	1,86
	P	-	<0,01	<0,001	<0,5	<0,001	<0,001	<0,1
СБЛ	M	2,03	1,23	1,14	-7,3	0,79	0,92	+16,5
	$\pm m$	0,19	0,24	0,20		0,19	0,16	
	Разница, в % к норме	-	-39,4	-43,9		-61,1	-54,7	
	t	-	2,61	3,22	0,29	4,61	4,46	0,52
	P	-	<0,05	<0,01	>0,5	<0,001	<0,001	>0,5

ционе проявилось снижением содержания моноидтирозина (на 46,6%,  $P < 0,05$ ) и диидтирозина (на 81,8%,  $P < 0,001$ ), а также суммарного содержания йодтирозинов (на 66,9%,  $P < 0,001$ ). Поскольку диидтирозины снижаются в большей степени, чем моноидтирозины, наступает значительное повышение отношения  $\frac{MIT}{DIT}$  по сравнению с нормой. Аналогичное изменение этого соотношения под влиянием метилтиоурацила наблюдали G.D.Broadhead et al. (1965); V.Crombrughe et al. (1967) и K.Inoue a. A.Taurog (1968). G.V.Salabe et al. (1964), а также V.Crombrughe et al. (1967) подчеркивают, что вещества типа метилтиоурацила блокируют процесс йодирования на уровне моноидтирозина.

В наших исследованиях под воздействием метилтиоурацила происходит снижение содержания не только тирозинов, но и тиронинов (на 30,5%,  $P < 0,02$ ), что соответствует данным других исследователей (Н.Нигматов и М.М.Балтбаев, 1966; K.Inoue a. A.Taurog, 1968). Резкое нарушение процессов йодирования на начальных этапах гормонообразования в щитовидной железе отражается на величине отношения йодтирозинов к тиронинам, которое снижается на 50,0% ( $P < 0,01$ ).

Эти нарушения в соотношении меченых аминокислот в щитовидной железе зависят от баланса между торможением их синтеза под действием метилтиоурацила, с одной стороны, и стимулированием под влиянием тиреотропного гормона гипофиза, с другой (G.D.Broadhead et al, 1965). Очевидно, решающее значение имеет местное влияние метилтиоурацила на гормонообразование в щитовидной железе.

Действие метилтиоурацила на фоне малобелкового рациона проявилось примерно также. Повидимому, обладая сильным тиреотропным действием, метилтиоурацил подавляет влияние других факторов на щитовидную железу, в том числе и дефицита белка.

Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получавших метилтиоурацил, привело к уменьшению содержания неорганического йода в щитовидной железе, особенно значительно и достоверно на фоне оптимального белкового питания (на 38,1,  $P < 0,02$ ). Кроме того, под воздействием глутаминовой кислоты происходит существенное увеличение содержания йодтиронинов в щитовидной железе (при достаточном количестве белка на 69,1%,  $P < 0,01$ , а при его дефиците на 51,6%,  $P < 0,05$ ). Таким образом, глутаминовая кислота, не устраняя выраженного угнетающего влияния метилтиоурацила на процессы гормонообразования в щитовидной железе, оказывает нормализующее воздействие на отдельные его этапы.

Под влиянием метилтиоурацила обнаружилось также возрастание в щитовидной железе неидентифицированного (X) компонента, количество которого еще более увеличивается при включении в рацион крыс глутаминовой кислоты. Поскольку в данном месте хроматограммы располагается неизвестное вещество, судить о значении его изменений довольно затруднительно. Можно лишь полагать, что это тиреоальбумин, которым мы не располагали в качестве свидетеля. Если это так, то, возможно, блокирование метилтиоурацилом основного пути использования йода в щитовидной железе привело к увеличению йодирования других белков, необладающих гормональной активностью. В этом случае увеличение содержания тиреоальбумина может рассматриваться как резервный путь использования йода в щитовидной железе. Эти рассуждения находят подтверждение в исследованиях Т.Саатова и И.Х.Джалиловой (1969), показавших, что при гипотиреозе и врожденном кретинизме резко возрастает содержание тиреоальбумина в ущерб тиреоглобулину, количество которого снижается вплоть до полного исчезновения.

Исследования с поглощением  $I^{131}$  щитовидной железой и его распределение на хроматограмме позволили прийти к заключению, что

метилтиоурацил мало влияет на способность тиреоидной ткани поглощать йод из крови, но препятствует его превращению в гормональноактивную форму. Эти выводы подтверждаются и при определении содержания белковосвязанного йода в крови. Под влиянием метилтиоурацила уровень СБЙ в крови снижается на 39,4% ( $P < 0,05$ ) и еще в большей степени на фоне малобелкового питания (на 61,1%,  $P < 0,001$ ). Резкое снижение содержания белковосвязанного йода в крови под воздействием метилтиоурацила отметили R.D.Kleefson и H.L.Mason (1962), а также W.D.Alexander et al. (1964). Снижение СБЙ происходит несмотря на то, что способность белков связывать тиреоидные гормоны резко возрастает (M.L.Mitchell et al., 1964). Это можно рассматривать как доказательство истинного снижения продукции и выброса тироксина из щитовидной железы крыс, получавших метилтиоурацил.

При сочетании метилтиоурацила с дефицитом белка величина белковосвязанного йода в крови снижается в большей степени. Это является отражением не только более глубокого угнетения функции щитовидной железы, но и результатом сниженного количества белков в крови, в том числе и тех, которые обеспечивают связывание и транспорт тиреоидных гормонов.

Включение глютаминовой кислоты наряду с метилтиоурацилом в рацион крыс не оказывает существенного воздействия на содержание белковосвязанного йода в крови. Лишь в условиях малобелкового рациона отмечается тенденция к увеличению этого показателя, но различие с контролем недостоверно ( $P > 0,5$ ).

Следовательно, оказывая нормализующее воздействие на отдельные этапы гормонообразования в щитовидной железе, глютаминовая кислота не обеспечивает достаточный выброс тиреоидных гормонов в кровь, и поэтому не устраняет выраженного гипотиреоза, возни-

кающего под влиянием метилтиоурацила.

Относительный вес щитовидной железы (табл. 43) более чем в 3 раза возрастает под влиянием метилтиоурацила, в меньшей степени при сочетании его с дефицитом белка. Зобоганенное действие метилтиоурацила обусловлено тиреотропным влиянием гипофиза и неоднократно описано в литературе (Я.М.Кабак и Е.Б.Павлова, 1946; К.З.Кан, 1949; Н.Е.Глушак и авт., 1964; М.Д.Игнатъев, 1964; Ю.Н.Еремин, 1968; M.L.Maayan, 1964; G.D.Broadhead et al., 1965; V.Abbassi a. J.M.McKenzie, 1967; F.A.Graig, 1967). Снижение гиперпластической реакции щитовидной железы на метилтиоурацил в условиях малобелкового рациона связано с недостатком строительного материала и ферментных систем, необходимых для гипертрофии тиреоидной ткани.

Таблица 43

Относительный вес щитовидной железы и гипофиза крыс (в мг на 100 г веса тела) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и метилтиоурацил		3,5% белка и метилтиоурацил			
			конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
Щитовидная железа	n	11	9	10		10	9	
	M	11,4	35,0	34,4	-2,0	26,2	22,2	-15,0
	$\pm m$	0,55	2,50	2,91		4,42	2,40	
	Разница, в % к норме	-	+207,0	+201,8		+129,8	+94,7	
	t	-	9,22	7,77	0,40	3,33	4,19	0,81
P	-	<0,001	<0,001	>0,5	<0,01	<0,001	<0,5	
Гипофиз	M	2,9	4,4	4,5	+2,2	5,7	4,6	-19,3
	$\pm m$	0,10	0,32	0,26		0,23	0,23	
	Разница, в % к норме	-	+51,7	+55,2		+96,6	+58,6	
	t	-	4,49	5,71	0,24	6,83	4,15	3,40
	P	-	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001	<0,001	<0,01

После включения в рацион крыс глутаминовой кислоты изменение относительного веса щитовидной железы происходит незначительно и недостоверно. Следовательно, глутаминовая кислота существенно не влияет на зобогенный эффект метилтиоурацила.

Относительный вес гипофиза значительно возрастает под влиянием метилтиоурацила (при достаточном содержании белка в рационе на 51,7%,  $P < 0,001$ , а при его дефиците на 96,9%,  $P < 0,001$ ). Увеличение веса гипофиза под влиянием анти tireоидных средств наблюдалось рядом авторов (Я.М.Кабак и Е.Б.Павлова, 1946; V. Abbasi a. J. M. Mc Kenzie, 1967) и является результатом гипертрофии передней доли, тиреотропная функция которой ответственна за зобогенную реакцию щитовидной железы. Сочетание метилтиоурацила с дефицитом белка приводит к еще большему возрастанию относительного веса гипофиза. Это лишь частично связано со снижением веса крыс, получавших малобелковое питание. Значительное увеличение веса гипофиза в этих условиях обусловлено его реакцией не только на метилтиоурацил, но и на дефицит белка. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс с экспериментальным гипотиреозом существенно снизило вес гипофиза крыс (на 12,3%,  $P < 0,01$ ). При этом относительный вес гипофиза в среднем стал соответствовать весу гипофиза крыс, получавших метилтиоурацил на фоне достаточного количества белка в рационе. Следовательно, глутаминовая кислота, не устраняя реакцию гипофиза на метилтиоурацил, существенно уменьшает его реакцию на дефицит белка.

Гистологическое строение щитовидной железы претерпевает значительное изменение под влиянием метилтиоурацила. На фоне оптимального питания метилтиоурацил вызывает выраженный полиморфизм фолликулов с образованием складчатости и напилломатозного разрастания эпителия (фото 27). Коллоид разжижается, в некоторых фолли-

кулах отсутствует. Фолликулярный эпителий становится высоким кубическим. В межфолликулярной ткани обнаружены явления нарушения сосудистой проницаемости.

Из гистохимических показателей следует отметить значительное содержание РНК в цитоплазме клеток. Количество нейтральных мукополисахаридов снижается. Эта морфологическая картина цитовидной железы, описанная также К.З.Кан (1949), Н.С.Демиденко (1951), В.Б.Золотаревским и В.И.Левинсон (1960), М.Д.Игнатьевым (1964), С.П.Горячевым и В.М.Инюшиным (1965), V. Abbassi a. J. Mc Kenzie (1967), свидетельствует о том, что блокирование цитовидной железы метилтиоурацилом и дефицит тиреоидного гормона в организме вызывает усиленную продукцию тиреотропного гормона гипофиза, а последний приводит не только к гипертрофии цитовидной железы, но и к появлению морфологических признаков ее кажущейся гиперфункции

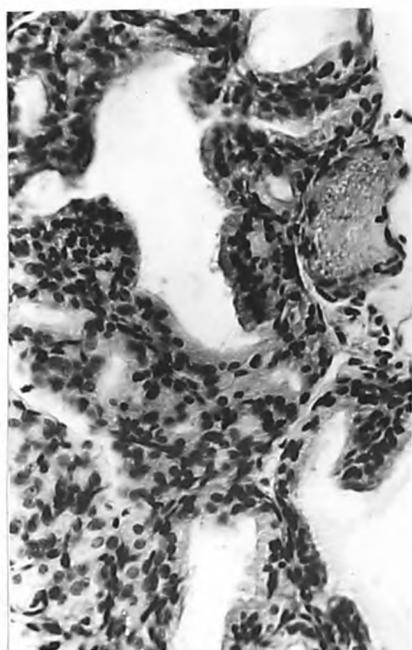


Фото 27. Цитовидная железа крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением метилтиоурацила. Полиморфизм фолликулов, складчатость эпителия, разрежение коллоида. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

Включение в рацион крыс совместно с метилтиоурацилом глутаминовой кислоты оказывает нормализующее действие на структуру цитовидной железы (фото 28). Фолликулы становятся более равномерными по величине и форме, меньше выражена складчатость эпителия и со-

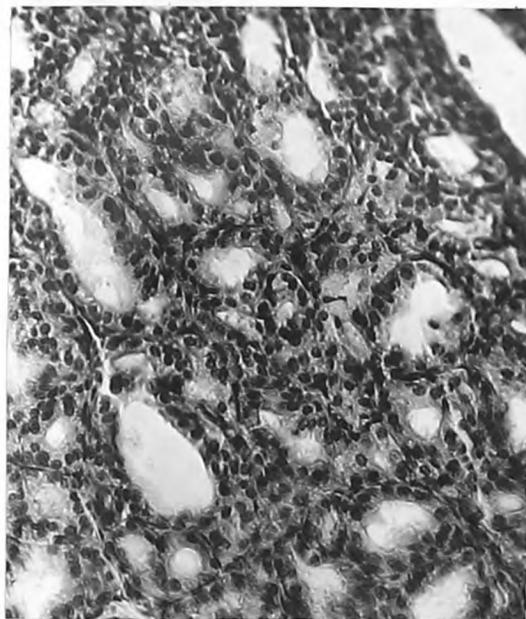


Фото 28. Цитовидная железа крысы. Достаточное содержание белка в рационе с добавлением метилтиоурацила и глутаминовой кислоты. Фолликулы более равномерные, чем в контроле. Эпителий высокий кубический. Коллоид сохранен, вакуолизирован. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 200$

судистая проницаемость. Вместе с тем, появляются признаки повышения функционального состояния цитовидной железы. Под воздействием глутаминовой кислоты усиливаются пролиферативные процессы в эпителиальной ткани. Глутаминовая кислота приводит также к некоторому возрастанию содержания РНК в цитоплазме эпителиальных клеток и коллоиде. Остальные гистохимические показатели изменяются по сравнению с контролем незначительно.

Действие метилтиоурацила на фоне малобелкового рациона проявляется иначе (фото 29).

Здесь нет выраженной гипертрофии и гиперплазии тиреоидной ткани. Фолликулы неправильной формы, разных размеров с явлениями папилломатоза и дистрофии. Полость фолликула чаще всего сохранена, заполнена вакуолизированным коллоидом. Эпителий низкокубической формы. В ряде случаев имеет место разрастание соединительной ткани между фолликулами. Близкую морфологическую картину наблюдала С.Г.Аптекаръ (1952) у крыс, получавших метилтиоурацил на фоне безбелкового питания. Можно утверждать, что дефицит белка в рационе

резко снижает гиперпластическую реакцию щитовидной железы на метилтиоурацил.

Фото 29. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением метилтиоурацила. Фолликулы разной величины и формы, эпителий низкий кубический. Коллоид резко вакуолизирован. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

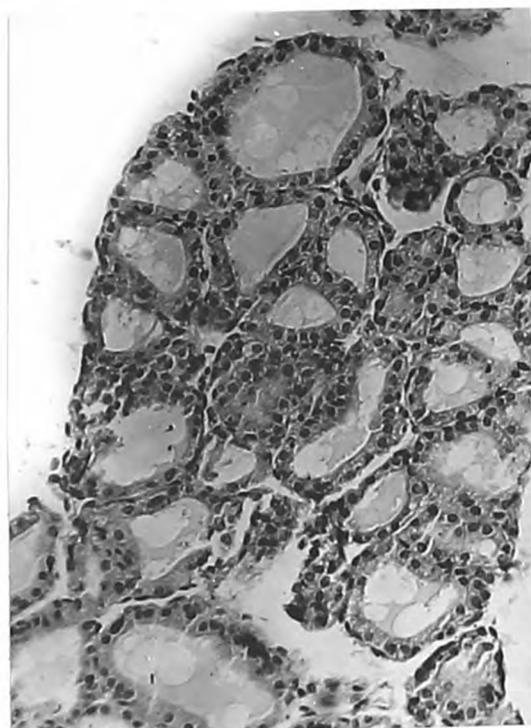
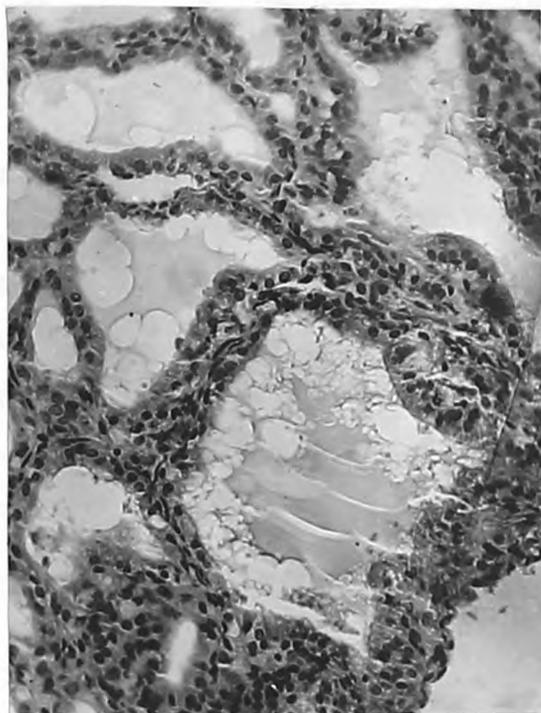


Фото 30. Щитовидная железа крысы. Дефицит белка в рационе с добавлением метилтиоурацила и глутаминовой кислоты. Равномерные фолликулы. Вакуолизация коллоида. Кубический эпителий. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100

Включение глутаминовой кислоты наряду с метилтиоурацилом в малобелковый рацион крыс (фото 30) уменьшает дистрофические явления и полиморфизм фолликулов. Возрастает пролиферативные процессы и амитотическое деление клеток. Коллоид заполняет просвет фолликулов, сильно вакуолизирован. Под воздействием глутаминовой кислоты происходит увеличение содержания нейтральных мукополисахаридов в коллоиде.

Высота фолликулярного эпителия (табл.44) значительно возрастает под влиянием метилтиоурацила (на 189,2%,  $P < 0,001$ ) в меньшей степени при сочетании его с дефицитом белка (на 113,5%,  $P < 0,001$ ). Это еще раз свидетельствует о гиперпластической реакции цитовидной железы на метилтиоурацил, которая несколько тормозится на фоне малобелкового питания.

Таблица 44

Высота эпителия фолликулов цитовидной железы крыс (в микронах) при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели	18% белка (норма)	18% белка и МТУ			3,5% белка и МТУ		
		конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
n	8	9	9		8	9	
M	3,7	10,7	12,9	+20,6	7,9	9,7	+22,8
$\pm m$	0,04	0,03	0,40		0,30	0,50	
Разница, в % к норме	-	+189,2	+248,6		+113,5	+262,2	
t	-	13,00	23,00	5,47	13,86	10,95	3,10
P	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Включение глутаминовой кислоты совместно с метилтиоурацилом в рацион крыс достоверно увеличивает высоту стояния эпителия (при достаточном количестве белка в рационе на 20,6%,  $P < 0,001$ , при его дефиците на 22,8%,  $P < 0,01$ ). Из этого следует, что глутаминовая кислота усиливает гиперпластическую реакцию цитовидной железы на

метилтиоурацил.

Полученные результаты позволяют заключить, что глутаминовая кислота на фоне действия метилтиоурацила оказывает некоторое нормализующее влияние на морфологию цитовидной железы. Это ее действие особенно четко проявляется при содержании крыс на малобелковом рационе. По данным С.Г. Антеварь (1952), добавление в безбелковый рацион крыс коллина или метионина приводит к такой же реакции цитовидной железы, которая была характерна для действия тиоурацила на фоне полноценного белкового питания. Глутаминовая кислота в наших условиях, не устраняя полностью, несомненно уменьшает неблагоприятное действие малобелкового рациона на организмы, в частности на цитовидную железу.

Оценка по морфологическим признакам функционального состояния цитовидной железы, угнетенной метилтиоурацилом, вызывает значительные затруднения. Под воздействием глутаминовой кислоты нами наблюдалось достоверное увеличение высоты эпителия фолликулов, возрастание содержания РНК в цитоплазме клеток и коллоиде, усиление вакуолизации последнего. Эти признаки повышения функциональной активности были обнаружены на фоне действия метилтиоурацила, который сам дает морфологическую картину гиперфункции цитовидной железы. Поэтому можно считать, что глутаминовая кислота усиливает действие метилтиоурацила, особенно при сочетании его с малобелковой диетой. В последнем случае глутаминовая кислота, устраняя отчасти дефицит белка, способствует более выраженному воздействию метилтиоурацила на цитовидную железу. Следовательно, глутаминовая кислота, оказывая отчасти нормализующее действие на структуру цитовидной железы, не препятствует, однако, угнетающему действию метилтиоурацила на ее функциональное состояние.

Микроскопическая картина передней доли гипофиза (фото 31) ха-

рактируется снижением количества эозинофильных клеток, значительной гиперемией сосудов. Одновременно отмечается увеличение количества базофильных клеток, их набухание и частичная дегрануляция. Встречаются единичные крупные клетки тиреоидэктомии. При реакции по Браше отмечено увеличение количества РНК в цитоплазме клеток.

Близкую гистологическую картину аденогипофиза крыс после введения метилтиоурацила описали Я.М.Кабак и Е.Б.Павлова (1946,1958), Н.С.Демиденко (1951), Б.В.Алешин и Н.С.Демиденко (1952,1953). Отмеченные изменения рассматриваются как доказательство усиления тиреотропной функции гипофиза.

У крыс, получавших дополнительно глутаминовую кислоту морфология аденогипофиза изменилась мало (фото 32). Также встречаются клетки тиреоидэктомии. Появляются участки клеток с просветленной цитоплазмой. Содержание РНК несколько больше, чем в контроле.

В условиях малобелкового питания метилтиоурацил вызывает лишь незначительное преобладание базофильных клеток над эозинофильными. Встречаются крупные клетки тиреоидэктомии. Сосуды полнокровны.

Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион, содержащий метилтиоурацил, приводит к увеличению содержания базофильных клеток в передней доле гипофиза. Цитоплазма их увеличена. Количество эозинофильных клеток несколько меньше, чем в контроле.

Таким образом, микроскопическое изучение гипофиза с учетом изменений его веса свидетельствует об усилении тиреотропной функции под влиянием метилтиоурацила, что и является причиной гиперпластической реакции цитовидной железы. При сочетании метилтиоурацила с дефицитом белка гиперфункция гипофиза выражена в меньшей степени. Включение в этом случае глутаминовой кислоты в рацион крыс усиливает гипофизарную реакцию на метилтиоурацил.

Обменные процессы подвергаются глубокому изменению при гипотиреозе, вызванном метилтиоурацилом (табл.45). Содержание общего

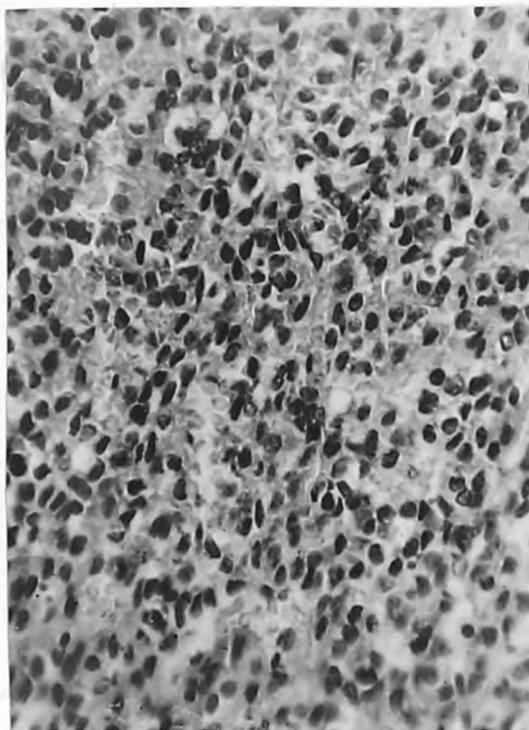


Фото 31. Передняя доля гипофиза крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением метилтиоурацила. Единичные крупные клетки тиреоидэктомии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x400

Фото 32. Передняя доля гипофиза крысы. Достаточное количество белка в рационе с добавлением метилтиоурацила и глутаминовой кислоты. Единичные крупные клетки тиреоидэктомии. Участки клеток с просветленной цитоплазмой. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x400

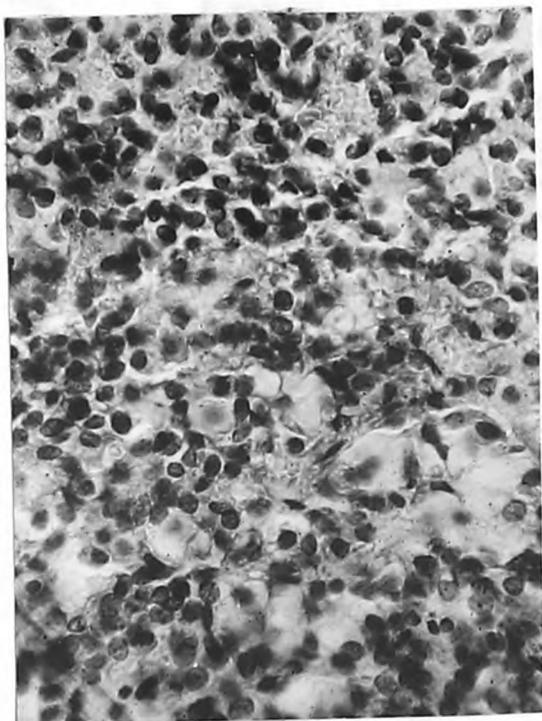


Таблица 45

Показатели обмена веществ у крыс при включении глутаминовой кислоты в рацион с различным содержанием белка и добавлением метилтиоурацила

Показатели		18% белка (норма)	18% белка и МТУ			3,5% белка и МТУ			
			конт.	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.	
n		II	9	10		10	9		
белок в %	M	6,86	7,48	7,67	+2,5	5,26	5,72	+8,7	
	$\pm m$	0,09	0,08	0,15		0,19	0,25		
	Разница, в % к норме	-	+17,6	+20,6		-17,3	-10,1		
	t	-	9,25	7,49	1,10	5,24	2,42	1,44	
	P	-	<0,001	<0,001	<0,5	<0,001	<0,05	<0,2	
холестерин в мг%	M	48	88	100	+13,6	104	126	+21,1	
	$\pm m$	2,21	9,30	7,11		11,30	3,25		
	Разница, в % к норме	-	+83,3	+108,3		+116,7	+162,5		
	t	-	4,18	6,58	1,03	4,87	19,80	1,88	
	P	-	<0,001	<0,001	<0,5	<0,001	<0,001	<0,1	
сахар в мг%	M	97	91	92	+1,1	86	71	-17,4	
	$\pm m$	8,25	3,91	10,01		6,72	3,60		
	Разница, в % к норме	-	-6,2	-5,2		-11,3	-26,8		
	t	-	0,66	0,39	0,09	1,04	2,89	1,95	
	P	-	>0,5	>0,5	>0,5	<0,5	<0,01	<0,1	
гликоген в мг%	мышц	M	367	292	377	+29,1	269	288	+7,1
		$\pm m$	26,8	10,7	28,5		37,0	21,1	
		Разница, в % к норме	-	-20,4	+2,7		-26,7	-21,5	
		t	-	2,60	0,26	2,78	2,15	2,32	0,17
	P	-	<0,05	>0,5	<0,02	<0,05	<0,05	>0,5	
печени	M	1378	327	404	+23,5	2564	1658	-35,3	
	$\pm m$	143	33	114		511	307		
	Разница, в % к норме	-	-76,3	-70,7		+86,1	+20,3		
	t	-	9,81	5,35	0,64	2,23	0,83	1,52	
	P	-	<0,001	<0,001	>0,5	<0,05	<0,5	<0,2	

белка в крови возрастает под влиянием метилтиоурацила (на 17,6%,  $P < 0,001$ ), что находится в соответствии с данными других авторов (Т.В.Голдобина, 1960; Н.В.Новиков, 1962; В.П.Выговский и авт., 1964; Т.Ш.Сантгалеева, 1964; Н.А.Троицкая, 1965; З.А.Соколова, 1969; P. Jirka, H. Drube, 1964). Это является отражением сниженной интенсивности обмена веществ, когда увеличиваются энергетические резервы организма, в том числе и в виде белков. Изложенному представлению соответствуют исследования M. Kekki (1964), показавшего, что при экспериментальном гипотиреозе крыс снижается синтез и распад альбуминов и  $\alpha_1$ -глобулинов, тогда как при гипертиреозе эти процессы ускорены.

При сочетании метилтиоурацила с малобелковым рационом содержание белка в крови существенно снижается (на 17,3%,  $P < 0,001$ ). Несмотря на сниженный уровень обмена, недостаточное поступление белка с пищей приводит к развитию гипопроteinемии.

Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получавших метилтиоурацил, несколько увеличивает уровень белка в крови, но по сравнению с контролем это различие недостоверно.

Содержание общего холестерина в крови значительно возрастает под действием метилтиоурацила, особенно при его сочетании с дефицитом белка (на 83,3% и 116,7% соответственно,  $P < 0,001$ ). Выявленная гиперхолестеринемия рассматривается как характерный признак гипотиреоза (Ф.Л.Лейтес, 1962; Ф.А.Абдурахманов, 1965; В.Н.Славнов, 1965; Т.Н.Ловягина и Т.А.Синицина, 1967; M. Sekso et al., 1966; P. Coeur et al., 1968 и др.) и связана с угнетающим действием метилтиоурацила на щитовидную железу.

Однако нельзя исключить и непосредственное токсическое влияние метилтиоурацила на печень и холестериновый обмен. За это говорят данные V.H. Duncan и M.M. Best (1958), а также D. Kritchevsky и S.A. Terper (1965), показавших, что метилтиоурацил повы-

пает содержание холестерина в крови даже у тиреоидэктомированных животных.

Что касается малобелкового рациона, то большое число исследователей обнаружило нарушение липидного обмена и возрастание уровня холестерина в крови при дефиците белка (В.Ф.Маркелова и М.М. Левачев, 1967; К.В.Сергеева, 1968; Х.Накамура, 1965; K. Malberg a. L. Winkler, 1966).

На фоне выраженной гиперхолестеринемии, вызванной метилтиоурацилом и дефицитом белка, глутаминовая кислота не только не снижает, но даже несколько повышает уровень холестерина в крови ( $P < 0,5$ ). Можно допустить, что при гипотиреозе сама глутаминовая кислота включается не в процессы синтеза углеводов и белков, как обычно, а ведет к усилению биосинтеза липидов и холестерина. В пользу такого предположения говорит увеличение дыхательного коэффициента у опытных животных. Образованию липидов и холестерина способствует и избыточное содержание углеводов в малобелковом рационе (М.Ф.Мережинский, 1967).

Уровень сахара в крови под действием метилтиоурацила снижается, особенно четко и достоверно при его сочетании с глутаминовой кислотой и малобелковой диетой (на 26,8%,  $P < 0,01$ ). У данной группы животных добавление глутаминовой кислоты привело к снижению поглощения кислорода и стандартного обмена. Резко выраженное гипотиреоидное состояние явилось причиной снижения уровня сахара в крови, который, к тому же, мог включиться в процессы синтеза холестерина. Такое представление согласуется с недавними исследованиями Н.А.Ковтуняк и авт. (1970), установивших снижение уровня сахара в крови крыс, получавших метилтиоурацил.

Содержание гликогена в мышцах снижается, причем примерно в одинаковой степени при нормальном количестве белка в диете и его дефиците (на 20,4 и 26,7% соответственно,  $P < 0,05$ ). Это может

быть следствием сниженной мышечной активности животных, получавших метилтиоурацил.

Глутаминовая кислота существенно повышает содержание гликогена в мышцах только у крыс, получавших нормальное количество белка (на 29,1%,  $P < 0,02$ ).

Содержание гликогена в печени значительно уменьшено при достаточном количестве белка в рационе и резко повышено при его дефиците. Полученные нами результаты о снижении уровня гликогена в печени при действии метилтиоурацила на фоне оптимального питания вступают в противоречие с наблюдениями ряда авторов, показавших увеличение гликогенных резервов печени при гипотиреозе (Н.А.Исиченко, 1953; Н.И.Орещенко, 1968; Н.А.Ковтуняк и авт., 1970; A. Guardabassi et al., 1963; J.G. Snedecor a. D.V. King, 1964).

Возникшее противоречие находит свое объяснение в обстоятельной работе Л.М.Макаревич-Гальперина и С.Н.Усиенко (1959). Авторы изучали содержание гликогена в печени у животных, получавших метилтиоурацил, в зависимости от сроков голодания их перед забоем. Установлено, что под влиянием метилтиоурацила (25-30 мг на 100 г веса в течение 6 недель) происходит снижение содержания гликогена в печени, если крысы голодают перед забоем 20-22 часа и резкое увеличение после 6-7 часового голодания. Некоторые авторы время голодания животных перед исследованием вообще не указывают. В работе Н.А.Исиченко (1953), а также A. Guardabassi et al. (1963) животных, получавших метилтиоурацил, забивали через 6-8 часов после отнятия корма. В наших исследованиях крысы голодали 14-16 часов. Для такого подвижного показателя как гликоген печени, время голодания имеет большое значение и еще более увеличивается в условиях введения метилтиоурацила, оказывающего, как известно, токсическое влияние на печень. Представленное здесь объяснение нахо-

дит подкрепление в работе Г.А.Черкас (1950), установившей, что тироурацил при достаточном количестве белка повышает, а на фоне белкового голодания снижает накопление жира в печени. Учитывая антагонистические отношения между содержанием жира и гликогена в печени, можно считать, что снижение уровня гликогена в печени под влиянием метилтиоурацила на фоне нормального питания и возрастание этого показателя при дефиците белка соответствует исследованиям Г.А.Черкас. Отложению гликогена в печени на фоне дефицита белка способствует не только гипотиреоидное состояние, но и избыток углеводов в рационе.

Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получавших метилтиоурацил, обнаруживает тенденцию к нормализации содержания гликогена в печени, но в силу больших индивидуальных колебаний данного показателя, различие оказалось недостоверным.

Резюмируя полученные результаты можно заключить, что подавление функции щитовидной железы метилтиоурацилом вызывает появление признаков выраженного гипотиреоза. Наступающее при этом снижение обменных процессов проявилось в уменьшении потребления кислорода и стандартного обмена, возрастании содержания холестерина в крови, тенденции к гипогликемии.

Основной причиной снижения интенсивности обменных процессов является нарушение состояния митохондрий, деятельность которых регулируется тиреоидными гормонами. Исследованиями R.S.Dillon и F.L. Hoch (1967) показано, что при гипотиреозе значительно снижается общее содержание йода в митохондриях печени и скелетных мышц. В этих условиях снижается способность митохондрий окислять сукцинат, малат, пируват, цитрат, глутамат,  $\beta$ -оксипутират (J.V. Bronk, 1963). Нарушение процессов окисления в митохондриях обусловлено низкой активностью цитохрома C (H.M.Klitgaard, 1966), НАД-зависимых дегидрогеназ (J.R.Tata et al., 1963) и снижением концент-

рации флавиновых коферментов (R.S.Rivlin a. R.G.Langdon, 1969) в тканях при гипотиреозе. Уменьшению интенсивности окислительных процессов способствует развитие под влиянием метилтиоурацила гистотоксической гипоксии (И.И.Несви, 1968). При гипотиреозе резко угнетаются ферменты углеводного обмена (И.И.Фомина и Л.Е.Васильева, 1968; J.R.Tata et al., 1963; A.Guardabassi et al., 1963; E.S.Gordon a. M.Goldberg, 1964; N.Bargoni et al., 1966). Нарушается азотистый обмен благодаря снижению активности оксидазы L-аминокислот (Р.И.Хильчевская, 1963).

Эти особенности обмена веществ при гипотиреозе затрудняют основной окислительный путь биотрансформации глутаминовой кислоты. Поэтому дополнительное поступление данной кислоты в виде пищевой добавки не приводит к стимуляции потребления кислорода, не увеличивает гликогенные ресурсы тканей и не снижает, а даже несколько повышает уровень холестерина в крови.

Нарушения аминокислотного обмена особенно касаются ароматических аминокислот, по отношению к которым тиреоидный гормон обладает избирательным действием (R.S.Rivlin a. S.Kaufman, 1965). При гипотиреозе значительно снижается активность фенилаланингидроксилазы (R.S.Rivlin a. S.Kaufman, 1965), а также тирозин- $\alpha$ -кето-глутаратаминотрансферазы в печени (S.Ferri a. I.Galatulas, 1965). Особенно значительные нарушения в обмене тирозина отмечены при сочетании гипотиреоза с белковой недостаточностью (Л.И.Акопян, 1963). Все это является дополнительным фактором, усугубляющим проявление гипотиреоза.

Нарушение реакций окисления при гипотиреозе приводит к торможению биосинтетических процессов. Снижение включения меченых аминокислот в белки печени гипотиреоидных крыс наблюдали O.Stein a. J.Gross (1962), а также J.R.Tata et al. (1963). Обнаруженное нами и другими авторами некоторое возрастание содержания белков в

крови связано, повидимому, со сниженным расходом белков и аминокислот на энергетические и пластические цели.

Отмеченные нарушения обмена веществ при гипотиреозе становятся еще более выраженными в условиях дефицита белка. В связи с этим ограничиваются компенсаторные возможности организма по борьбе с нарастающим гипотиреозом.

Введение глутаминовой кислоты в рацион крыс, получающих метилтиоурацил, не устранило основные проявления гипотиреоидного состояния. При сочетании метилтиоурацила с малобелковым питанием действие глутаминовой кислоты выявилось более полно. Устраняя отчасти дефицит белка, глутаминовая кислота усиливала действие метилтиоурацила.

Отмеченное ранее стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на функциональное состояние цитовидной железы не проявилось при ее сочетании с метилтиоурацилом. Давая объяснение этому факту, следует подчеркнуть высокую специфичность действия метилтиоурацила и выраженное угнетение им процессов гормонообразования в цитовидной железе. В этих условиях действие других факторов проявляется слабо. Многие авторы отмечают лишь способность йода снижать угнетающее действие метилтиоурацила на цитовидную железу и обмен веществ (М.Ф.Меркулов, 1960; А.С.Бреславский, 1961; А.А.Войткевич, 1963; Т.Опая et al., 1966; V. Abbassi a. J.M. McKenzie, 1967; К. Inoue a. A. Taugog, 1968). Но препараты йода оказывают стимулирующее действие в силу своей выраженной тиреотропности и именно потому, что под действием метилтиоурацила нарушен процесс йодирования. Можно полагать, что дополнительное количество йода отчасти устраняет нарушения в йодном обмене, и поэтому снижает струмингенное действие метилтиоурацила.

Кроме препаратов йода трудно назвать другие вещества, которые могли бы устранить или снизить выраженное антигипотиреоидное действие

метилтиоурацила. Это в полной мере относится и к глутаминовой кислоте. Обладая способностью стимулировать тканевые обменные процессы вообще, глутаминовая кислота проявляет свое действие и на щитовидную железу, активируя ее функциональное состояние. Нет оснований полагать наличие у глутаминовой кислоты избирательного действия именно на щитовидную железу, как это свойственно, например, метилтиоурацилу или препаратам йода. Поэтому не обладая четко выраженной специфичностью, глутаминовая кислота не снижает угнетающего действия метилтиоурацила на щитовидную железу.

Таким образом, полученные результаты показывают, что действие глутаминовой кислоты на обмен веществ и щитовидную железу проявляется различно в зависимости от функционального состояния последней. При нормальной функции щитовидной железы глутаминовая кислота обладает свойством снижать уровень холестерина в крови и повышать содержание гликогена в печени и мышцах, а также увеличивать потребление кислорода и стандартный обмен. При экспериментальном тиреотоксикозе это действие глутаминовой кислоты проявляется в меньшей степени. При подавлении функции щитовидной железы метилтиоурацилом глутаминовая кислота утрачивает способность снижать уровень холестерина в крови и повышать потребление кислорода. Сохраняется лишь свойство глутаминовой кислоты несколько уменьшать морфологические изменения в щитовидной железе и гипофизе, особенно при сочетании метилтиоурацила с дефицитом белка. Из этого <sup>20</sup> следует, что воздействие глутаминовой кислоты на обменные процессы проявляется в известной мере через щитовидную железу, а гормональный фон определяет степень ее влияния на показатели обмена веществ.

## ВЫВОДЫ

1. Длительное включение метилтиоурацила в рацион крыс вызывает гипотиреоидное состояние организма, усиление тиреотропной реакции аденогипофиза и гипертрофию щитовидной железы.

2. Малобелковый рацион усугубляет течение экспериментального гипотиреоза, затрудняя компенсаторную реакцию организма на метилтиоурацил.

3. Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс наряду с метилтиоурацилом не снижает проявлений гипотиреоза. На фоне дефицита белка глутаминовая кислота, устраняя отчасти дефицит белка, способствует выявлению реакции на метилтиоурацил.

4. При подавлении функции щитовидной железы метилтиоурацилом добавление глутаминовой кислоты в рацион животных не приводит к отчетливым сдвигам в показателях обмена веществ.

## Г Л А В А 7

## ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС И НЕКОТОРЫЕ ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПРИ ГИПОКСИИ

Получив определенные данные о воздействии глутаминовой кислоты на функциональное состояние цитовидной железы и на связанные с ней показатели обмена веществ, нам казалось необходимым также подойти к вопросу о механизме этого эффекта и месте глутаминовой кислоты в процессе синтеза тиреоидных гормонов.

Проблеме гормонообразования в цитовидной железе посвящена обширная литература и большое число специальных обзоров (Д.С. Тецлер, 1961; Я.Х.Туракулов, 1963; 1969; Е.А.Колли, 1967; Т.А.Бабаев, 1969; Ph. Flaterrige, 1967; A. Lupulescu et al., 1967 и др.). Основные этапы биосинтеза тиреоидных гормонов - образование полипептидной цепи белка, присоединение углеводных компонентов, йодирование тиреоглобулина и его гидролиз - подверглись в последние годы тщательному изучению с использованием приемов молекулярной биологии.

На изолированных полирибосомах цитовидной железы показана возможность синтеза тиреоглобулина (J. Nunez et al., 1965, 1966, 1966a, 1967; R.R. Calalieri a. G.L. Searle, 1967; K. Inoue a. A. Taurog, 1968; V. Kondo et al., 1968). При этом возникающие вначале субъединицы (3 S 9 S 12 S) по мере йодирования объединяются в зрелые молекулы тиреоглобулина (19 S).

По данным J. Nunez et al. (1967), синтез тиреоглобулина происходит в рибосомах и не требует присутствия мембран, тогда как ферменты йодирования локализованы в мембранах. Последовательность и независимость процессов синтеза пептидной цепи и йодирования тиреоглобулина подтверждается опытами с использованием пурами -

цина и антитиреоидных препаратов. В исследованиях S.Lissitzky et al. (1964), F.Malooof et al. (1964), а также A.Taurog a. D.T. Thio (1966) показано, что цуромицин полностью тормозит включение меченых аминокислот в белки щитовидной железы, не оказывая, однако, влияния на процессы йодирования. Напротив, применение анти-тиреоидных препаратов прекращает процесс йодирования, при этом синтез белка не изменяется (F.Malooof et al., 1964; J.Nunez et al., 1965; O.Tarutani a. N.Ui, 1968).

Совмещение электронной или световой микроскопии с автордиографией позволило выяснить место синтеза тиреоглобулина. N.J. Nadler et al. (1964) изучали последовательность синтеза тиреоглобулина у крыс с помощью этих методов при введении лейцина- $4,5\text{-H}^3$ . При исследовании в световом микроскопе через 10 минут после инъекции радиоактивная метка равномерно распределена в тиреоидных клетках и отсутствует в коллоиде. Через 4 часа  $\text{H}^3$  локализуется преимущественно в апикальных участках железистых клеток и частично в периферической зоне коллоида фолликулов. Через 36 и тем более через 168 часов количество меток сильно уменьшается в клетках и значительно увеличивается в коллоиде. Из этих результатов можно заключить, что в эпителии происходит синтез тиреоглобулина, а в коллоиде он резервируется и расходуется по мере необходимости. Эти выводы подтверждаются исследованиями O.Stein a. J.Gross (1964), а также E.D.Williams a. A.L.Vickerl (1965).

В последние годы делаются попытки расшифровать первичную структуру (A.B.Navitch et al., 1968), а также пространственную конфигурацию тиреоглобулина (L.W.Labaw a. J.E.Rall, 1968).

При электрофоретическом изучении белков щитовидной железы, кроме тиреоглобулина, с наибольшей постоянством обнаруживают тиреоальбумин (Я.Х.Туракулов и Т.Саатов, 1965; Т.Саатов, 1966а; В.М.

Сорокин и Т.Саатов, 1966; M.H.Jonckheer, 1963; J.Torresani et al., 1968). Хотя тиреоальбумин содержит менее 5% йода щитовидной железы, ему приписывают определенную роль в механизме гормонообразования. За это говорят недавние наблюдения Т.Саатова и И.Х. Джалиловой (1969), показавших, что при узловом зобе и особенно при врожденном кретинизме происходит увеличение содержания тиреоальбумина на фоне уменьшения или даже полного отсутствия тиреоглобулина.

Повидимому, степень йодирования тиреоглобулина является определяющим фактором функциональных возможностей щитовидной железы. Последовательное превращение моноидтирозина в диидтирозин и далее в триидтиронин и тироксин установлено и при йодировании тиреоглобулина *in vitro* (B.de Crombrugge et al., 1967). Поэтому определение соотношения йодированных аминокислот в гидролизате щитовидной железы используется для оценки ее функции.

Подобно многим другим эндокринным системам щитовидная железа секретирует несколько гормональноактивных начал. Среди них триидтиронин обладает активностью в 3-6 раз большей, чем тироксин (Я.Х.Туракулов, 1963; T.R.Vauman et al., 1965; E.P.Reineke a. F.L.Lorscheider, 1967). Изменение соотношения между ними в сторону преобладания триидтиронина в щитовидной железе и крови является одной из причин гипертиреоидного состояния (З.У.Бекмухамедова и авт., 1962). Говоря о множественности гормональных начал щитовидной железы, следует упомянуть о недавно открытом тиреокальцитонине, которому уже посвящена большая литература (обзоры: А.Ф.Орлов, 1969; А.А.Булатов, 1970; I. Mac Intyre, 1968).

Современные представления о гормонообразовании в щитовидной железе неразрывно связаны с активностью ферментных систем клеток тиреоидного эпителия. S.Lindsay a. I.M.Aguco (1963) выявили в щитовидной железе 19 ферментов, среди которых ведущая роль при-

надлежит дегидрогеназам, моноамино- и цитохромоксидазам, аминотрансферазам, пероксидазе, астеразе, фосфатазе и пептидазам. D.Reinwein a. A.Englhardt(1964) исследовали 23 фермента в цитовидной железе человека сразу после ее оперативного удаления. Активность ферментов колебалась от 0,1 до 65 мм/мин/г ткани. Наибольшей активностью обладают пептидаза и глицеринальдегидфосфатдегидрогеназа. Далее в убывающем порядке идут альдолаза, аспартатаминотрансфераза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и замыкают ряд ферментов кислая фосфатаза и цитохром-С-оксидаза. Типичным для нормальной цитовидной железы авторы считают высокую активность ферментов пентозного цикла и более низкую - гликолиза, цикла Кребса и превращения аминокислот. В цитовидной железе не найдено ферментов, участвующих в окислении жирных кислот.

Из всего набора ферментов цитовидной железы наибольшее значение в гормонообразовании приписывают тем из них, которые обнаруживают четкую корреляцию с функциональным состоянием тиреоидной ткани. Такими органоспецифическими ферментами, которые увеличивают свою активность при гиперфункции цитовидной железы и снижают при гипофункции, является большинство исследованных дегидрогеназ ( P.Brücke a. J.H.Holzner, 1964; L.J.De-Groot a. A.D. Dunn, 1966; M.L.Maayan a. I.N.Rosenberg, 1966; Y.Kannan, 1968), пероксидаза (А.П.Калижком, 1965; E.De Robertis a. K.Grosso, 1946), кислая и щелочная фосфатазы (А.Н.Лилька и И.В.Шуст, 1969; R. Hoschl et al., 1964), АТФ-аза ( R.Hoschl et al., 1964), дигидротирозин- $\alpha$ -кетоглутаратаминотрансфераза ( A.Horvath, 1962), протеаза (Р.М.Усманова и Я.Х.Туракулов, 1966).

Как показали исследования F.M.Lamy et al. (1967), митохондрии цитовидной железы в отличие от митохондрий печени характеризуются низким содержанием эндогенных субстратов, сниженным отно-

пением НАДФ/НАД, а также малой скоростью окисления экзогенного НАДФ<sub>2</sub>. Дыхание митохондрий цитовидной железы не чувствительно к действию переокси водорода, йодистого калия, перхлората и роданида.

Высокая активность ферментов в цитовидной железе не только обеспечивает энергией процессы гормонообразования, но и приводит к интенсивному обмену низкомолекулярных предшественников тиреоглобулина. Возникающие при гидролизе тиреоглобулина гормонально неактивные моно- и дийодтирозин вновь включаются в процессы биосинтеза. При этом совершаются процессы переаминирования (А. Horvath, 1962) и дейодирования (Н. Нигматов и Т. Саатов, 1969; M. L. Maayan, 1964).

Большая скорость дейодирования йодотирозинов обеспечивает кругооборот йода в цитовидной железе и является необходимым условием процесса гормонообразования. Нарушение дейодирующей способности тиреоидной ткани может быть причиной врожденного кретинизма (P. Murgau et al., 1965).

Возможно, что в процессе синтеза тиреоидных гормонов включаются и свободные моно- и дийодтирозины (Я. Х. Туракулов, 1960, 1961, 1966; A. G. Fischer et al., 1965; J.-G. Ljunggren, 1965; R. N. Hatia. A. G. Datta, 1967; M. G. Karmarkar a. J. B. Stanbury, 1967).

Учитывая литературные данные о процессах гормонообразования в цитовидной железе, а также метаболические особенности глутаминовой кислоты, раскрытие механизма действия последней было начато с изучения ферментных систем тиреоидной ткани. Такое исследование проводилось при введении глутаминовой кислоты крысам как в нормальных условиях, так и за 30 минут до часовой гипоксии ("высота" 8 тыс. м). Гипоксический фон позволяет наиболее полно выявить реакцию цитовидной железы и фармакодинамические возможности глутаминовой кислоты.

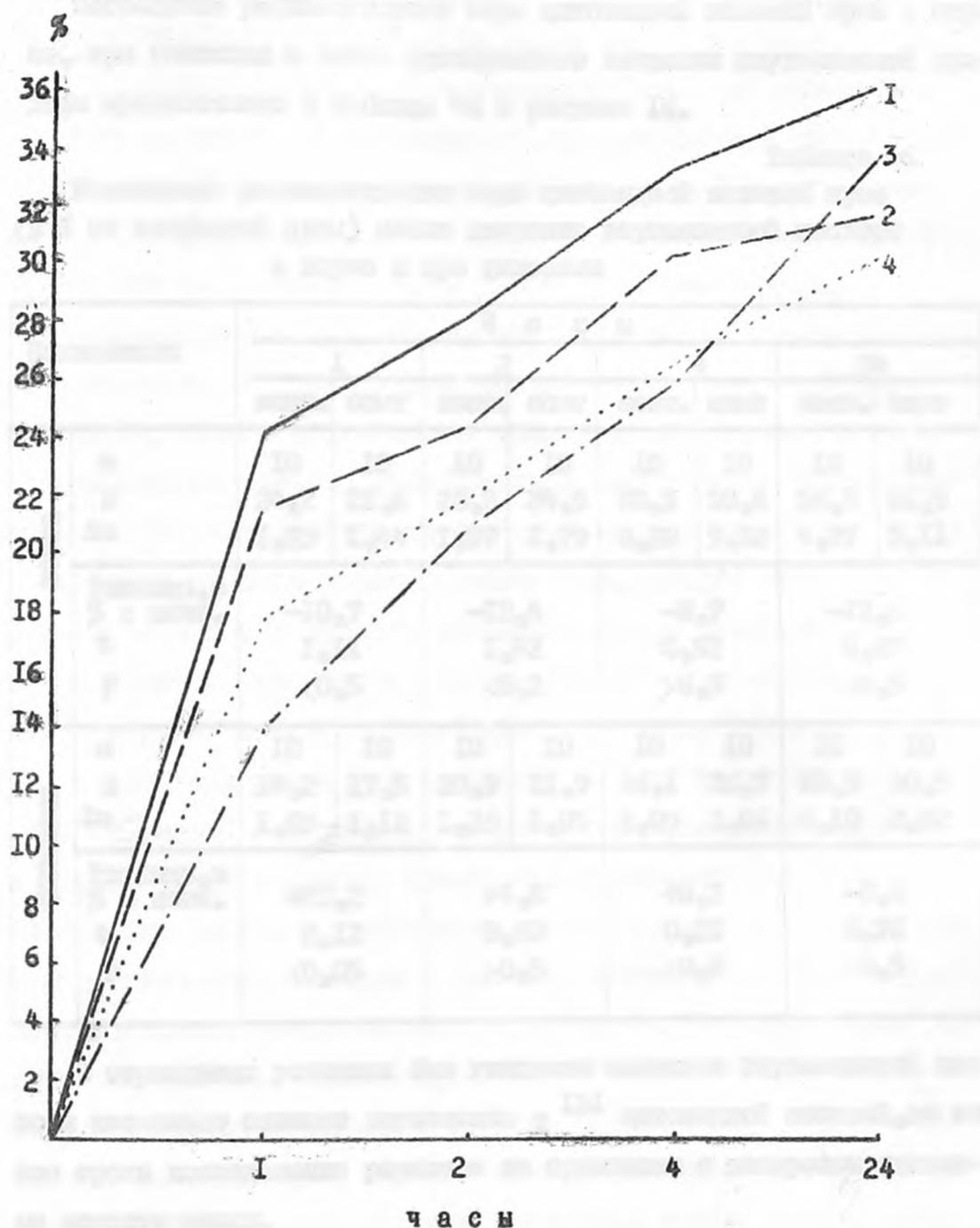


Рис. 16 Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крысы после введения глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии. 1 - введение физиологического раствора, 2 - введение глутаминовой кислоты, 3 - введение физиологического раствора при гипоксии, 4 - введение глутаминовой кислоты при гипоксии.

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс в норме, при гипоксии и после однократного введения глутаминовой кислоты представлено в таблице 46 и рисунке 16.

Таблица 46

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс (в % от введенной дозы) после введения глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии

Показатели		Ч а с ы							
		1		2		4		24	
		КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
норма	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	M	24,2	21,6	28,3	24,5	33,5	30,6	36,5	31,9
	$\pm m$	1,89	1,44	1,97	1,79	3,39	5,32	4,27	3,11
	Разница, в % к КОНТ.	-10,7		-13,4		-8,7		-12,6	
	t	1,11		1,42		0,52		0,87	
P	<0,5		<0,2		>0,5		<0,5		
гипоксия	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	M	14,2	17,5	20,9	21,9	26,1	26,7	33,9	30,9
	$\pm m$	1,09	1,12	1,29	1,05	2,09	2,06	3,10	2,42
	Разница, в % к КОНТ.	+23,2		+4,8		+0,2		-3,8	
	t	2,12		0,60		0,21		0,76	
P	<0,05		>0,5		>0,5		<0,5		

В нормальных условиях без гипоксии введение глутаминовой кислоты несколько снижает поглощение  $I^{131}$  щитовидной железой, но во все сроки исследования различие по сравнению с контролем является недостоверным.

Гипоксия приводит к выраженному снижению количества поглощенного щитовидной железой радиоактивного йода. Выявлено статистически достоверное снижение поглощения радиойода по сравнению с крысами в нормальных условиях через 1 час на 41,8, через 2 ча-

са на 26,2, через 4 часа на 22,0% ( $P < 0,05$ ). Через сутки различие невелико (9,9%) и выходит за рамки достоверности.

Угнетение функциональной активности щитовидной железы при гипоксии подтверждено во многих экспериментальных и клинических наблюдениях (Г.А.Горяная и В.И.Данилейко, 1965; М.М.Миррахимов, 1965, 1967; М.Ф.Авазбакиева и авт., 1967; A.V.Houssay et al., 1968; B.D.Nelson a. A.Anthony, 1966; M.I.Surks, 1969 и др.).

Предварительное введение крысам глутаминовой кислоты повышает поглощение  $^{131}\text{I}$  щитовидной железой через 1 час на 23,2% ( $p < 0,05$ ), то есть глутаминовая кислота препятствует угнетающему действию гипоксии на функциональное состояние щитовидной железы. Наибольшее действие глутаминовой кислоты проявилось через 1 час после введения радиоактивного йода, когда и угнетающее влияние гипоксии на функцию щитовидной железы обнаруживается сильнее всего. Глутаминовая кислота на этом фоне повышает функцию щитовидной железы, препятствует тормозящему действию гипоксии.

Приведенные результаты измерения поглощения радиоактивного йода щитовидной железой сопоставимы с исследованиями по потреблению кислорода животными в аналогичных условиях эксперимента. Однократное введение крысам глутаминовой кислоты достоверно уменьшает потребление кислорода и величину стандартного обмена. В условиях гипоксии эти показатели резко падают. Предварительное введение глутаминовой кислоты препятствует снижению потребления кислорода и стандартного обмена у крыс, находящихся в условиях гипоксии. Следовательно, использование двух методов для характеристики функционального состояния щитовидной железы дало однозначное изменение в норме, при гипоксии и после введения глутаминовой кислоты.

После получения благоприятных результатов после введения глутаминовой кислоты в условиях гипоксической гипоксии было це -

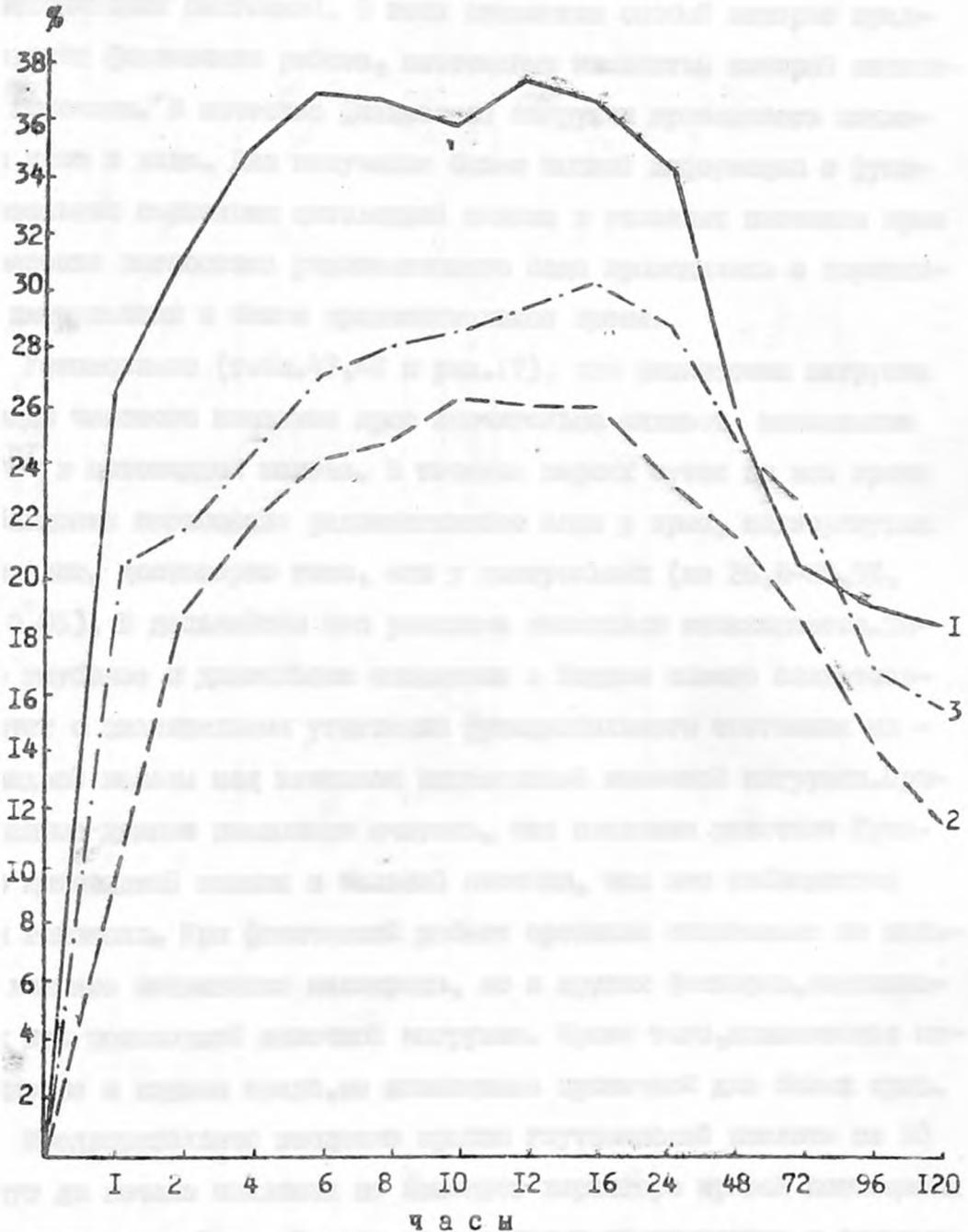


Рис. 17 Динамика поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крысы в условиях плавания и после введения глутаминовой кислоты. I - введение физиологического раствора; 2 - введение физиологического раствора и плавание, 3 - введение глутаминовой кислоты и плавание.

лесообразно исследовать ее эффективность и при других формах гипоксических состояний. В этом отношении особый интерес представляет физическая работа, постоянным элементом которой является гипоксия. В качестве физической нагрузки применялось плавание крыс в воде. Для получения более полной информации о функциональном состоянии щитовидной железы в условиях плавания крыс измерение поглощения радиоактивного йода проводилось с короткими интервалами и более продолжительное время.

Установлено (табл. 47, 48 и рис. 17), что физическая нагрузка в виде часового плавания крыс значительно снижает накопление  $I^{131}$  в щитовидной железе. В течение первых суток во все сроки наблюдения поглощение радиоактивного йода у крыс, подвергнутых плаванию, достоверно ниже, чем у контрольных (на 26,3-39,5%,  $P < 0,05$ ). В дальнейшем это различие несколько сглаживается. Такое глубокое и длительное изменение в йодном обмене свидетельствует о значительном угнетении функционального состояния щитовидной железы под влиянием интенсивной мышечной нагрузки. Приведенные данные позволяют считать, что плавание угнетает функцию щитовидной железы в большей степени, чем это наблюдается при гипоксии. При физической работе организм испытывает не только влияние недостатка кислорода, но и других факторов, возникающих при повышенной мышечной нагрузке. Кроме того, сказывается охлаждение и водная среда, не являющаяся привычной для белых крыс.

Предварительное введение крысам глутаминовой кислоты за 30 минут до начала плавания не изменяет характера кривой поглощения радиоактивного йода. Правда, во все сроки исследования у опытных крыс, получивших глутаминовую кислоту, величина накопления выше, чем у контрольных, но при математической обработке эти различия оказались недостоверными. Следовательно, при физической работе,

Таблица 47

Влияние I- часового плавления на поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс (в % от введенной дозы)

Показатели	Ч а с ы													
	1		2		4		6		8		10		12	
	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.
n	10	13	10	13	10	13	10	13	10	13	10	13	10	13
M	26,6	19,6	31,1	18,8	35,0	22,2	37,2	24,2	36,9	24,9	36,0	26,4	37,7	26,2
$\pm m$	1,63	0,91	2,36	0,94	2,52	1,36	2,67	1,67	3,56	1,54	3,82	1,65	3,66	2,10
Разница, в % к конт.	-26,3		-39,5		-36,6		-34,9		-32,5		-26,7		-30,5	
t	3,74		4,88		4,46		4,11		3,09		2,31		2,73	
P	<0,01		<0,001		<0,001		<0,001		<0,01		<0,05		<0,02	
	16		24		48		72		96		120			
	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.	конт.	плав.
n	10	13	10	13	10	13	10	13	10	13	10	13	10	13
M	37,0	26,2	34,6	23,6	25,6	21,6	20,7	18,8	19,3	14,4	18,6	11,6	18,6	11,6
$\pm m$	3,94	1,10	4,01	2,29	3,24	2,84	3,13	1,91	2,34	2,11	2,46	1,13	2,46	1,13
Разница, в % к конт.	-29,2		-31,8		-15,6		-9,2		-25,4		-37,6			
t	2,65		2,38		0,93		0,52		1,56		2,58			
P	<0,02		<0,05		<0,5		>0,5		<0,2		<0,02			

Таблица 48

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс (в % от введенной дозы)  
после введения глутаминовой кислоты в условиях I-часового плавания

Показатели	Ч а с ы													
	1		2		4		6		8		10		12	
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	13	12	13	12	13	12	13	12	13	12	13	12	13	12
M	19,6	20,5	18,8	21,8	22,2	24,6	24,2	27,2	24,9	28,2	26,4	28,8	26,2	29,7
$\pm m$	0,91	0,98	0,94	1,72	1,36	1,01	1,67	1,74	1,54	1,35	1,65	1,60	2,10	1,42
Разница, в % к КОНТ.	+4,6		-16,0		+10,8		+12,4		+13,3		+9,1		+13,4	
t	0,67		1,53		1,42		1,24		1,61		1,05		1,38	
P	>0,5		<0,2		<0,2		<0,5		<0,2		<0,5		<0,2	
	16		24		48		72		96		120			
	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
n	13	12	13	12	13	12	13	12	13	12	13	12	13	12
M	26,2	30,6	23,6	29,0	21,6	24,9	18,8	22,8	14,4	17,0	11,6	15,6	11,6	15,6
$\pm m$	1,10	2,11	2,29	2,59	2,84	2,83	1,91	3,50	2,11	2,86	1,13	2,26	1,13	2,26
Разница, в % к КОНТ.	+16,8		+22,9		+15,3		+21,3		+18,1		+34,5		+34,5	
t	1,85		1,57		0,82		1,00		0,73		1,55		1,55	
P	<0,1		<0,2		<0,5		<0,5		<0,5		<0,5		<0,5	

когда резко угнетается функциональное состояние цитовидной железы, глутаминовая кислота не в состоянии предотвратить эти нарушения.

Учитывая изложенные результаты, дальнейшее изучение воздействия глутаминовой кислоты на цитовидную железу и механизма этого явления проводилось при гипоксии в сравнении с нормальными условиями.

Убедительным показателем функционального состояния цитовидной железы является величина белковосвязанного йода (табл. 49).

Таблица 49

Содержание белковосвязанного йода в крови крыс (в мкг%)

в норме, при гипоксии и после введения глутаминовой кислоты

Показатели	Нормальные условия			Гипоксия		
	конт. (норма)	опыт	Разница, в % к конт.	конт.	опыт	Разница, в % к конт.
n	11	10		10	12	
M	3,15	2,66	-15,6	1,79	2,74	+53,1
$\pm m$	0,29	0,27		0,21	0,28	
Разница, в % к норме	-	-15,6		-43,2	-13,0	
t	-	1,23	1,23	3,78	1,00	2,64
P	-	<0,5	<0,5	<0,01	<0,5	<0,02

У интактных крыс содержание белковосвязанного йода в крови в среднем составило 3,15 мкг%. Это несколько больше нормальных величин СБМ, полученных нами при исследовании крыс, содержащихся 2 месяца на оптимальном полусинтетическом рационе. Полученное расхождение можно объяснить тем, что в хронических опытах животные длительное время имели ограниченную подвижность, лишались общения друг с другом, получали однообразное питание, что несомненно отражалось и на функциональном состоянии цитовидной железы. Не случайно поэтому в ходе эксперимента показатели стан-

дартного обмена значительно снижались (Ю.И.Окорочкова и авт., 1967). Отражением некоторого уменьшения функциональной активности цитовидной железы явились более низкие цифры СБМ у крыс после двухмесячного индивидуального содержания по сравнению с животными, содержащимися в обычных виварных условиях. При этом следует учесть данные литературы о значительных индивидуальных колебаниях в содержании СБМ у крыс по сравнению с другими видами животных (Т.Ф.Комарова и авт., 1964).

Введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в нормальных условиях, несущественно изменяет величину белковосвязанного йода в крови. Все же отмеченное здесь небольшое снижение (на 15,6%,  $P < 0,5$ ) находится в соответствии с данными определения поглощения кислорода, когда после однократного введения глутаминовой кислоты этот показатель достоверно падает.

Под влиянием гипоксии (1 час, "высота" 8 тыс.м) величина СБМ резко падает (на 43,2%,  $P < 0,01$ ), что еще раз свидетельствует о выраженном угнетающем действии гипоксии на функциональное состояние цитовидной железы.

Предварительное введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в условиях гипоксии, достоверно увеличивает содержание СБМ в крови (на 53,1%,  $P < 0,02$ ), хотя эта величина и не достигает нормальных величин. Следовательно, глутаминовая кислота обладает свойством снижать угнетающее действие гипоксии на функцию цитовидной железы. Этот вывод в отношении действия гипоксии на цитовидную железу и влияния в этих условиях глутаминовой кислоты подтверждает ранее изложенные результаты, полученные при определении поглощения радиоактивного йода и потребления кислорода животными. Три метода, специфично характеризующие функциональное состояние цитовидной железы, дали однозначные результа-

ты, поэтому было сочтено возможным не прибегать к гистологическому исследованию, тем более, что однократные воздействия гипоксии или введения глутаминовой кислоты могут не дать изменений в гистоструктуре щитовидной железы.

Говоря о результатах работы в целом, можно отметить, что глутаминовая кислота оказывает стимулирующее воздействие на щитовидную железу, особенно в тех случаях, когда ее функция угнетена дефицитом белка или йода в рационе, добавлением тиреоидина, а также при гипоксии. В стремлении разобраться в механизме действия глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы были предприняты исследования ферментных систем тиреоидной ткани, имеющих отношение к процессам гормонообразования.

Среди ферментов щитовидной железы в первую очередь были исследованы аминотрансферазы. Такое изучение важно прежде всего потому, что глутаминовая кислота является активным партнером реакций переаминирования. Основной путь биотрансформации глутаминовой кислоты в организме связан с аминотрансферазами. При этом было учтено, что глутаминовая кислота обладает выраженным сродством к пиридоксальфосфату (В.Ю.Васильев и В.И.Морозов, 1966; P. Scotto a. V.Scardi, 1965), а также активирующее влияние последнего на апофермент глутаминотрансфераз (Ю.М.Торчинский, 1963; O.Greengard a. M.Gordon, 1963).

С другой стороны, трансаминазная активность тканей обнаруживает выраженную зависимость от гормональных влияний, в частности от функционального состояния щитовидной железы (Л.В.Бурцева и авт., 1962; Л.А.Алиевская, 1965; Л.А.Алиевская и С.Я.Капланский, 1967; А.М.Неймарк, 1969; H.H.Mazerean, 1966; W.Rotzsch, 1966, G.Hellthaler et al., 1967; M.A.Grillo a. G.P.Pescarmona,

1967; G.Schäfer a. L.Nägel, 1968). Аминотрансферазам отводится известная роль и в процессе тироксигенеза (A.Horvath, 1962; R.S.Rivlin et al., 1962; A.G.Fischer et al., 1965; M.G.Karmakar a. J.Stanbury, 1967).

Результаты определения аланин- и аспартатаминотрансфераз в сыворотке, печени и цитовидной железе у крыс в нормальных условиях и после введения глютаминовой кислоты приведены в таблице 50.

Таблица 50

Изменение активности аминотрансфераз крови, печени и цитовидной железы крыс (в мм пирувата на 1 г/мл/ в 1 минуту) после введения глютаминовой кислоты в нормальных условиях

Показатели		Сыворотка крови		Печень		Цитовидная железа	
		КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
Аланинамино- трансфераза	n	9	10	11	9	11	10
	M	0,040	0,039	6,87	10,78	0,68	0,92
	$\pm m$	0,004	0,002	1,20	1,03	0,06	0,09
	Разница, в % к КОНТ.	-2,5		+56,9		+35,3	
	t	0,23		2,47		2,22	
P	>0,5		<0,05		<0,05		
Аспартатамино- трансфераза	n	11	10	11	10	11	10
	M	0,037	0,047	12,40	17,87	3,67	4,76
	$\pm m$	0,003	0,004	1,26	0,53	0,34	0,42
	Разница, в % к КОНТ.	+27,0		+44,1		+29,7	
	t	1,92		4,02		2,12	
P	<0,1		<0,001		<0,05		

У интактных крыс наибольшая трансаминазная активность обнаруживается в печени, в среднем 6,87 для аланинаминотрансферазы и 12,40 мм для аспартатаминотрансферазы. В цитовидной железе активность трансаминаз значительно меньше: соответственно 0,68 и 3,67 мм.

Еще меньше трансаминазная активность в сыворотке крови. Полученные результаты определения активности ферментов в тканях и крови здоровых крыс примерно соответствуют данным литературы (Н.Л.Куликова, 1966; D.Reinwein a. A.Englhardt, 1964).

Введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в нормальных условиях, не влияет на активность трансаминаз в сыворотке, но достоверно повышает активность обеих ферментов в печени и цитовидной железе. Уровень ферментов больше возрастает в печени, чем в цитовидной железе, что, очевидно, обусловлено неодинаковой проницаемостью гистогематических барьеров этих тканей для глутаминовой кислоты.

Под влиянием гипоксии (табл.51) существенно увеличивается активность аланин- и аспарататаминотрансфераз только в сыворотке крови (соответственно на 27,5%,  $P < 0,05$  и 35,1%,  $P < 0,01$ ). В тканях их активность меняется незначительно по сравнению с интактными животными.

Согласно современным взглядам (А.Ф.Блюгер и авт., 1964; J. Vanlerenberghe et al., 1965), гипоксия, как и другие неспецифические раздражители, увеличивает проницаемость клеточных мембран, что и приводит к гиперферментемии. Увеличение активности аминотрансфераз при различных формах гипоксии отмечали также С.Е.Cornelins et al. (1963), G.M.Konitake et al. (1964), J. Vanlerenberghe et al. (1965), W.Ullrich (1966).

Введение глутаминовой кислоты крысам перед помещением их в барокамеру (табл.52) приводит к достоверному повышению активности обеих аминотрансфераз в печени. В сыворотке крови и цитовидной железе активность ферментов под влиянием глутаминовой кислоты тоже возрастает, но достоверное увеличение отмечено только для аспарататаминотрансферазы.

Увеличение активности аминотрансфераз в печени и цитовидной

железе, обнаруженное после введения глутаминовой кислоты как в норме, так и при гипоксии, можно связать с особенностями обмена этой аминокислоты. Глутаминовая кислота и продукт ее дезаминирования —  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота — являются, как известно, обязательными участниками процесса переаминирования. Поэтому дополнительное введение значительного количества глутаминовой кислоты, как субстрата, приводит к возрастанию трансаминазной активности. Аналогичное субстратное увеличение аспаргатаминотрансферазы под влиянием щавелевоуксусной кислоты в опытах на крысах не только *in vivo*, но и *in vitro* наблюдал Н.В.Нохлс (1964).

Таблица 51

Влияние гипоксии на активность аминотрансфераз крови, печени и щитовидной железы крыс (в мМ пирувата на 1 г/мл/в 1 минуту)

Показатели		Сыворотка		Печень		Щитовидная железа	
		конт.	Гипоксия	конт.	Гипоксия	конт.	Гипоксия
Аланинамино- трансфераза	n	9	9	11	11	11	11
	M	0,040	0,051	6,87	7,25	0,68	0,81
	$\pm m$	0,004	0,003	1,20	0,50	0,06	0,06
	Разница, в % к конт.	+27,5		+5,5		+19,0	
	t	2,20		0,29		1,55	
P	<0,05		>0,5		<0,2		
Аспаргатамино- трансфераза	n	11	10	11	11	11	11
	M	0,037	0,050	12,40	12,27	3,67	4,11
	$\pm m$	0,003	0,002	1,26	0,91	0,34	0,20
	Разница, в % к конт.	+35,1		-1,1		+12,0	
	t	3,10		0,08		1,13	
P	<0,01		>0,5		<0,5		

Таблица 52

Изменение активности аминотрансфераз крови, печени и цитовидной железы крыс (в мМ пирувата на 1 г/мл/ в 1 минуту) после введения глутаминовой кислоты в условиях гипоксии

Показатели		Сыворотка крови		Печень		Цитовидная железа	
		КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ	КОНТ.	ОПЫТ
Аланинамино- трансфераза	n	9	11	11	12	11	9
	M	0,051	0,062	7,25	10,90	0,81	1,09
	±m	0,003	0,005	0,50	1,14	0,06	0,17
	Разница, в % к КОНТ.	+21,6		+50,4		+34,6	
	t	1,59		2,94		1,57	
	P	<0,2		<0,001		<0,2	
Аспаратамино- трансфераза	n	10	11	11	12	12	12
	M	0,050	0,059	12,27	17,82	4,11	5,57
	±m	0,002	0,003	0,91	0,71	0,20	0,70
	Разница, в % к КОНТ.	+18,0		+45,2		+35,5	
	t	2,20		5,79		2,13	
	P	<0,05		<0,001		<0,05	

Возможность субстратного влияния видна и из работы Р.М.Хомутова и авт. (1967), установивших, что искусственные циклические аналоги глутаминовой кислоты ингибируют аспаратаминотрансферазу. Повидимому, стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на активность аминотрансфераз связана с задержкой диссоциации ферментов, как это наблюдали в опытах *in vitro* S.Singer и M.Mason (1967).

Обнаруженное стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на трансаминазную активность тканей позволяет, в известной мере, объяснить ее способность улучшать окислительные процессы и стимулировать функцию цитовидной железы, особенно при гипоксии.

Вступая в реакции переаминирования, глутаминовая кислота снижает концентрацию щавелевоуксусной кислоты, которая является мощным ингибитором сукциндегидрогеназы (А.Д.Виноградов, 1967; А.В. Wojtczak a. L.Wojtczak, 1964; А.В. Wojtczak, 1969). Поэтому глутаминовая кислота, снижая ингибирование этого важнейшего фермента цикла трикарбоновых кислот, приводит к стимуляции окислительных процессов, что обеспечивает усиление тканевых компенсаторных механизмов в условиях гипоксии.

Стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на активность трансаминаз в щитовидной железе проливает свет на роль этой кислоты в процессах гормонообразования. Улучшение окислительных процессов в щитовидной железе имеет важное значение для синтеза тиреоидных гормонов. С другой стороны, само увеличение трансаминазной активности в щитовидной железе может быть фактором, способствующим тироксиногенезу. Известно, что реакция переаминирования диiodтирозина с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой является специфичной для щитовидной железы, так как тормозится  $\beta$ -тироксином и активируется тиреотропным гормоном (А. Horvath, 1962). Зависимое от пиридоксальфосфата образование триiodтиронина и тироксина из менее модифицированных предшественников в субклеточных фракциях щитовидной железы наблюдали А.С. Fischer et al. (1965), а также М.С. Karmarkar a. J. Stanburi (1967). Поэтому можно считать, что одним из механизмов стимулирующего влияния глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы является увеличение активности аминотрансфераз.

Среди ферментов переаминирования наиболее тесное отношение к процессам гормонообразования в щитовидной железе имеет тирозин- $\alpha$ -кетоглутаратаминотрансфераза.

В последние годы интерес к изучению этого фермента резко

возрос в связи с обнаружением его способности к субстратной индукции (С.Я.Капланский и Ван Чжун-Янь, 1961; С.С.Ли и W.Кнок, 1957; H.Kröger et al., 1966). Введение животным вместо тирозина глутаминовой кислоты также повышает активность фермента в печени, хотя и в меньшей степени, чем после введения тирозина (G.A. Jacoby и B.N. La Du, 1962). Действие глутаминовой кислоты можно объяснить тем, что она, дезаминируясь, превращается в  $\alpha$ -кето-глутаровую кислоту, повышение концентрации которой, как показали исследования В.С.Казанцевой и С.Я.Капанского (1956), значительно увеличивает скорость переаминирования тирозина. Возможно также, что глутаминовая кислота, вступая в реакцию переаминирования с *p*-оксифенилпируватом, вызывает увеличение концентрации тирозина достаточное для того, чтобы произошло адаптивное образование фермента.

Внимание к изучению тирозинаминотрансферазы связано также с выраженной зависимостью ее активности от гормональных влияний. Среди последних особую роль отводят гормонам щитовидной железы (Д.И.Акопян, 1963, 1965, 1965а; С.Я.Капланский и Д.И.Акопян, 1966; B.Jolles-Bergeret и F.Chatagner, 1961; F.Cacioppo et al., 1964; G.Litwack et al., 1964; S.Ferri и I.Galatulas, 1965; R.S.Rivlin и S.Kaufman, 1965; F.Charagner et al., 1968). Способность тирозин- $\alpha$ -кетоглутаровой аминотрансферазы использовать в качестве субстрата переаминирования моно- и дигидротирозины (A.Horvath, 1962; M.Nakano и T.S.Danowski, 1964; G.Litwack, 1966; R.P.Igo et al., 1968) позволяет считать необходимым участие данного фермента в процессах гормонообразования в щитовидной железе.

Все это послужило основанием для изучения действия глутаминовой кислоты на активность тирозин- $\alpha$ -кетоглутаратаминотрансферазы в печени и щитовидной железе в нормальных условиях и при гипоксии (табл.53).

Таблица 53

Активность тирозин- $\alpha$ -кетоглутаратаминотрансферазы в печени и щитовидной железе крыс (в  $\mu$ М п-оксибензилпирувата на 1 мг белка в час) в нормальных условиях, при гипоксии и после введения глутаминовой кислоты

Показатели		Печень		Щитовидная железа	
		контроль	опыт	контроль	опыт
Нормальные условия	n	7	8	13	10
	M	229,7	402,5	6,1	12,50
	$\pm m$	44,8	65,8	2,27	3,20
	Разница, в % к конт.	+75,2		+104,9	
	t	2,20		1,63	
P	<0,05		<0,2		
Гипоксия	n	7	8	12	11
	M	250,4	317,4	3,4	12,2
	$\pm m$	55,0	73,2	1,06	3,69
	Разница, в % к конт.	+26,8		+258,8	
	t	0,73		2,30	
P	<0,5		<0,05		

В исследованиях, проведенных совместно с Е.М.Ларионовой, было установлено, что активность тирозинаминотрансферазы у контрольных крыс, получивших инъекцию физиологического раствора, составила в среднем в печени 229,7 и в щитовидной железе 6,1  $\mu$ М. Следует отметить, что активность фермента в щитовидной железе отличается большой индивидуальной вариабильностью, колеблясь от 0 до 12,6  $\mu$ М. Полученное нами соотношение активности тирозинаминотрансферазы в печени и щитовидной железе соответствует данным литературы (R.S.Rivlin et al., 1962; S.Nicotra et al., 1965).

После инъекции глутаминовой кислоты активность фермента возрастает в печени и щитовидной железе, однако, в последнем случае в результате больших индивидуальных колебаний различие оказалось

недостоверным. В условиях гипоксии действие глутаминовой кислоты на активность тирозинаминотрансферазы было более выраженным. Особенно значительное и достоверное возрастание активности фермента после введения глутаминовой кислоты выявлено в тиреоидной ткани (на 258,8%,  $P < 0,05$ ). В этих условиях опыта глутаминовая кислота к тому же препятствовала угнетающему действию гипоксии на активность изучаемого фермента.

Стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на активность тирозинаминотрансферазы следует связать с ее субстратным участием в реакциях переминирования. Доказательством этому является ингибирование пиридоксалевого ферментов искусственными аналогами глутаминовой кислоты (Р.М.Хомутов и авт., 1967).

Глутаминовая кислота легко проникает в печень, включается там в реакции обмена тирозина, обеспечивая стимуляцию тирозинаминотрансферазы. При гипоксии увеличение активности фермента выражено менее четко, повидимому, в связи с тем, что значительная часть глутаминовой кислоты может включаться в окислительные процессы.

Гипоксия оказывает угнетающее воздействие на функциональное состояние цитовидной железы, что проявилось снижением активности тирозинаминотрансферазы, хотя различие по сравнению с контролем и оказалось недостоверным. Предварительное введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в условиях гипоксии, почти в 3 раза увеличивает активность фермента. Учитывая, что тирозинаминотрансфераза является органоспецифическим ферментом и ее активность отражает функцию тиреоидной ткани (А. Horvath, 1962), можно считать, что полученные данные с новой стороны подтверждают ранее полученный факт о стимуляции глутаминовой кислотой функционального состояния цитовидной железы при гипоксии.

Это в какой-то мере проливает свет и на механизм стимулирующего действия глутаминовой кислоты на процессы тироксигенеза. Можно предположить, что глутаминовая кислота, активируя тирозин-аминотрансферазу в щитовидной железе, обеспечивает более полное образование и включение предшественников в процесс синтеза тиреоглобулина. При этом нельзя исключить, что глутаминовая кислота может оказывать влияние и на другие этапы гормонообразования в щитовидной железе.

Рассматривая вопрос о механизме действия глутаминовой кислоты на процессы обмена в тиреоидной ткани, нельзя не коснуться ее влияния на йодный обмен в щитовидной железе. Стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на способность щитовидной железы аккумулировать йод проявилось как при гипоксии, так и при некоторых условиях питания. В последнем случае благоприятное влияние глутаминовой кислоты на отдельные этапы тироксигенеза обнаружилось не только при исследовании поглощения радиоактивного йода, но и при хроматографическом разделении меченых йодаминокислот в щитовидной железе. Причем в большей степени действие глутаминовой кислоты сказывалось на начальных этапах процесса йодирования. Все это позволяло считать, что глутаминовая кислота каким-то образом оказывает влияние на аккумуляцию и использование йода щитовидной железой.

В попытке подойти к решению вопроса об участии глутаминовой кислоты в йодном обмене было обращено внимание на окислительные ферменты тиреоидной ткани. Биосинтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе включает обязательную стадию окисления йодида в молекулярный йод. Из окислительных ферментов щитовидной железы особую роль отводят пероксидазе и каталазе.

Еще в 1946 году de Robertis и K.Grasso показали, что тиреотропный гормон гипофиза увеличивает пероксидазную активность ци-

товидной железы. Позднее Е.А.Козли (1953) обнаружила, что в присутствии перекиси водорода и пероксидазы из хрена или молока увеличивается скорость конденсации диодтирозина в тироксин. В этой же лаборатории А.П.Калликорм (1965) отметил увеличение йодидпероксидазной активности в гипертиреоидных узлах щитовидной железы. Зависимость активности пероксидазы щитовидной железы от ее функционального состояния установлена также наблюдениями В.А.Одиноковой и Н.Б.Штанге (1967), Н.Б.Штанге (1968), L.J.de Groot et al. (1965). В последние годы значение пероксидазы в биосинтезе йодтиронинов подтверждено в ряде работ (J.-G.Ljunggren, 1965; M.G.Karmarkar a. J.B.Stanbury, 1967). Установлено также, что среди внутриклеточных фракций щитовидной железы пероксидазная активность локализована главным образом в микросомах (A.C.Fischer et al., 1968).

Можно полагать, что наряду с пероксидазой в щитовидной железе имеет определенную биологическую роль и каталаза, так как она обладает свойством не только разлагать перекись водорода, но обеспечивать сопряженное окисление ряда веществ (Д.М.Михлин, 1960) и стимулировать процессы окислительного фосфорилирования (С.Е.Манойлов и В.И.Мелудов, 1964; С.Е.Манойлов и авт., 1967; С.Е.Манойлов, 1969). Во всяком случае доказано участие каталазы в процессах дейодирования. V.A.Galton a. S.H.Ingbar (1963) установили, что дейодирование тироксина и трийодтиронина в сердце, скелетной мышце и печени ускоряется в присутствии перекиси водорода и тормозится добавлением каталазы. Стимулирующее влияние АТФ, АДФ, НАД и НАДФ на реакцию дейодирования тиреоидных гормонов снимается добавлением каталазы. Эти данные для печени подтверждены в работе S.Mante et al. (1965). В бесклеточной системе для превращения монойодтирозина в диодтирозин помимо йодистого калия требуется присутствие перекиси водорода и каталазы (K.N.Nati a. A.G.Datta ,

1967).

Учитывая изложенное, а также способность глутаминовой кислоты стимулировать другие окислительные ферменты (Н.А.Удильцев, 1960), было предпринято изучение активности каталазы и пероксидазы в щитовидной железе крыс после введения изучаемой аминокислоты в норме и при гипоксии (табл.54).

Таблица 54

Активность пероксидазы и каталазы в щитовидной железе крыс после введения глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии

Показатели		Пероксидаза в ед.экст. за 1 минуту на 1 мг белка		Каталаза в млл $H_2O_2$ за 1 минуту на 1 мг белка	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
НОРМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ	n	10	10	11	12
	M	0,19	0,22	0,48	0,45
	$\pm m$	0,021	0,017	0,049	0,076
	Разница, в % к конт.	+15,8		+4,9	
	t	1,11		0,23	
	P	<0,5		>0,5	
ГИПОКСИЯ	n	12	10	12	10
	M	0,29	0,20	0,42	0,67
	$\pm m$	0,023	0,016	0,067	0,052
	Разница, в % к конт.	-31,2		+59,6	
	t	3,21		2,87	
	P	<0,01		<0,01	

Установлено, что в нормальных условиях введение глутаминовой кислоты несущественно изменяет активность исследованных ферментов в щитовидной железе. Под влиянием гипоксии наблюдается достоверное возрастание активности только пероксидазы (на 52,6%,  $P < 0,01$ ). Возможно, это является отражением возникающих нарушений процессов окисления в тканях, в том числе и щитовидной железе. При недостатке кислорода окислительные процессы в тиреоидной

ткани переключаются на использование резервов перекисных соединений, чему и способствует возрастание пероксидазной активности.

Предварительное введение крысам глутаминовой кислоты приводит к существенному снижению активности пероксидазы (на 31,1%,  $P < 0,01$ ) и возрастанию активности каталазы (на 59,6%,  $P < 0,01$ ). Такой результат может быть связан со способностью глутаминовой кислоты стимулировать тканевые окислительные процессы при гипоксии (А.М.Генкин и Н.А.Удинцев, 1958, 1959). Известно (Д.М.Михлин, 1960; М.Диксон и Э.Уэбб, 1966), что перекись водорода как продукт биологического окисления проявляется на стадии действия флавиновых ферментов особенно в тех случаях, когда заторможены конечные участки дыхательной цепи. Согласно данным Н.А.Удинцева (1960), глутаминовая кислота в условиях гипоксии стимулирует тканевые дыхательные ферменты, в том числе цитохромоксидазу. Кроме того, окисление самой глутаминовой кислоты под действием глутаматдегидрогеназы с коферментом НАД не приводит к образованию перекиси водорода. Следовательно, под влиянием глутаминовой кислоты наступает более полное и эффективное функционирование дыхательной цепи, что приводит к уменьшению резервного окисления при участии пероксидазы.

Обнаруженное увеличение каталазной активности, повидимому, является одним из проявлений стимулирующего влияния глутаминовой кислоты на окислительные процессы при гипоксии. Согласно представлениям С.Е.Манойлова и авт. (1964, 1967, 1969), каталаза совместно с цитохромной системой участвует в реакциях окислительного фосфорилирования, обеспечивая синтез макроэргических соединений. С этих позиций возрастание активности каталазы после введения глутаминовой кислоты увеличивает эффективность окислительных процессов и повышает устойчивость организма к гипоксии.

Обнаруженное изменение активности окислительных ферментов

под воздействием глутаминовой кислоты при гипоксии связано также с функциональным состоянием щитовидной железы. В ряде серий экспериментов нами установлено снижение функционального состояния щитовидной железы при гипоксии и стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты в этих условиях. Отмеченное здесь возрастание пероксидазной активности при гипоксии и нормализующее действие глутаминовой кислоты являются отражением функционального состояния щитовидной железы.

Способность каталазы снижать дейодирование тиреоидных гормонов в тканях (V.A.Galton a. S.H.Ingbar 1963) с известной оговоркой может быть распространена и на щитовидную железу. С этой точки зрения возрастание активности каталазы в тиреоидной ткани после введения глутаминовой кислоты при гипоксии может рассматриваться как подтверждение повышения функционального состояния щитовидной железы.

Полученные результаты доказывают важную специфическую роль пероксидазы и каталазы в обмене тиреоидной ткани и позволяют заключить, что способность глутаминовой кислоты влиять на функциональное состояние щитовидной железы проявляется, в известной мере, через изменение активности окислительных ферментов в тиреоидной ткани.

Оказывая стимулирующее воздействие на ферменты переаминирования и окислительные ферменты в щитовидной железе, глутаминовая кислота может усиливать начальные этапы гормонообразования. Между тем, по ряду биохимических показателей и особенно по содержанию белковосвязанного йода в крови можно утверждать, что после введения глутаминовой кислоты при некоторых состояниях повышается выход гормонов в кровь. Поэтому появилась необходимость изучить влияние глутаминовой кислоты и на конечные этапы гормонообразования в щитовидной железе.

Завершающим этапом образования тиреоидных гормонов является протеолитический распад тиреоглобулина и выброс активных гормонов в кровь. По данным лаборатории Я.Х.Туракулова (Я.Х.Туракулов, 1960; Р.М.Усманова, 1963, 1965; Р.М.Усманова и Я.Х.Туракулов, 1966), протеолитическая активность цитовидной железы находится в соответствии с величиной белковосвязанного йода, значительно возрастает при тиреотоксикозе и резко падает после гипофизэктомии и при гипотиреозе. Увеличение скорости протеолиза тиреоглобулина при гипертиреозе отметили также D.Reinwein и A.Englhardt (1964), а под действием тиреотропного гормона гипофиза — W.P. Deiss et al. (1966). По наблюдениям В.А.Антелава (1969), протеолитическая активность тиреоидной ткани падает после введения тироксина и особенно трийодтиронина.

Исследованиями Н.А.Мкртумовой (1965, 1967) подтверждена связь между активностью протеиназы цитовидной железы и ее функциональным состоянием. Кроме того, было установлено, что протеолитическая активность свойственна всем субклеточным фракциям цитовидной железы, причем значительная часть фермента находится в митохондриях. Близкие результаты получены в работе R.Ekholm et al. (1966).

Следует отметить, что распад тиреоглобулина является обязательной стадией гормонообразования в цитовидной железе. В исследованиях P.M.Daniel et al. (1967) тиреоглобулин обнаружен в тиреоидной, но не найден в периферической лимфе. Лишь небольшие количества тиреоглобулина обнаружены в крови. Процесс распада тиреоглобулина совершается под действием специфических протеаз. Протеолитические ферменты желудочнокишечного тракта не освобождают всех йодсодержащих аминокислот из тиреоглобулина (P.G.Malan 1968). Р.М.Усманова (1965) подчеркивает, что скорость протеолиза является одним из основных факторов, определяющих уровень тиреоидных гормонов в крови. Есть основания полагать, что интенсивность

протеолиза тиреоглобулина по типу обратной связи регулирует, в известной мере, и остальные этапы биосинтеза тиреоидных гормонов.

Учитывая приведенные данные литературы, было предпринято изучение протеолитической активности ткани щитовидной железы после введения глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии (табл.55).

Таблица 55

Изменение протеолитической активности щитовидной железы крыс (в  $\mu\text{M}$  тирозина на 1 г ткани за 4 часа при  $37^{\circ}$ ) после введения глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии

Показатели	нормальные условия		гипоксия	
	контроль	опыт	контроль	опыт
n	12	12	11	11
M	0,60	0,70	0,36	0,83
$\frac{M}{n}$	0,076	0,060	0,093	0,121
Разница, в % к конт.	+16,7		+130,6	
t	1,04		3,09	
P	<0,5		<0,01	

Установлено, что в нормальных условиях действие глутаминовой кислоты на протеолитическую активность щитовидной железы практически не проявилось. Это согласуется с тем фактом, что и на другие функции организма или показатели обмена веществ влияние глутаминовой кислоты в нормальных условиях, как правило, не выявляется (А.М.Генкин и Н.А.Удинцев, 1959; Н.А.Глотов, 1967; М.С. Волков, 1969).

Под влиянием часовой гипоксии происходит выраженное снижение протеолитической активности (на 40,0%,  $P = 0,05$ ), что может рассматриваться как доказательство угнетения функции щитовидной железы. Аналогичное снижение функционального состояния щитовидной

железы при гипоксии наблюдалось нами и по другим показателям.

Предварительное введение крысам глутаминовой кислоты перед помещением их в барокамеру значительно повышает протеолитическую активность цитовидной железы (на 130,6%,  $P < 0,01$ ). В данном случае интенсивность протеолиза в цитовидной железе становится даже выше нормальных величин. Это является еще одним доказательством способности глутаминовой кислоты препятствовать угнетающему действию гипоксии на функциональное состояние цитовидной железы.

Обнаруженное увеличение протеолитической активности цитовидной железы показывает, что действие глутаминовой кислоты проявляется не только в стимуляции ранних этапов гормонообразования, но и в усилении выброса тиреоидных гормонов в кровь.

Вопрос о способе действия глутаминовой кислоты на активность протеаз является довольно сложным. Некоторую ясность в эти представления вносят исследования М.Л.Черникова (1963). Автору на кристаллических ферментах удалось показать, что большинство аминокислот угнетает гидролиз сывороточного альбумина трипсином и химотрипсином. Это вполне объяснимый результат субстратного торможения. Среди немногих аминокислот, не влияющих на активность протеолитических ферментов, была и глутаминовая кислота. Следовательно, в опытах *in vitro* глутаминовая кислота не тормозит протеолиз белков, а в наших условиях и применительно к цитовидной железе целостного организма оказывает ускоряющее влияние на распад тиреоглобулина, особенно в том случае, когда этот процесс заторможен под действием гипоксии.

Подводя итоги полученным результатам, следует отметить, что действие глутаминовой кислоты на активность ферментов в тиреоидной ткани проявляется более полно при гипоксии, когда происходит угнетение функционального состояния цитовидной железы. Большинство изученных ферментов тиреоидной ткани (аланин-, аспартат- и ти-

розиноаминотрансферазы, каталаза, протеаза) увеличивают свою активность после введения глутаминовой кислоты животным, находящимся в условиях гипоксии. Наступает снижение активности только пероксидазы цитовидной железы, но в этом проявляется нормализующее действие глутаминовой кислоты.

Такой общий характер действия глутаминовой кислоты на активность ферментов в цитовидной железе, а также в тканях не позволяет ограничиться представлением о ее действии как субстрата, что допускалось в отношении аминотрансфераз и отчасти окислительных ферментов. Можно полагать далее, что глутаминовая кислота оказывает влияние на регуляторные механизмы белоксинтезирующей системы и обеспечивает синтез ферментов, участвующих в обмене этой аминокислоты или необходимых для адаптации организма к экстремальным воздействиям.

### В ы в о д ы

1. Острая гипоксия вызывает выраженное угнетение функционального состояния цитовидной железы.

2. Предварительное введение глутаминовой кислоты животным, находящимся в условиях гипоксии, повышает функциональную активность цитовидной железы.

3. Стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на процессы гормонообразования при гипоксии реализуется через повышение активности аланин-, аспартат- и тирозинаминотрансфераз, каталазы и протеазы цитовидной железы. Пероксидазная активность тиреоидной ткани, повышенная в условиях гипоксии, снижается после введения глутаминовой кислоты.

## Г Л А В А 8

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЦЕССЫ  
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ, А ТАКЖЕ  
НА ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА И СТАНДАРТНЫЙ ОБМЕН У КРЫС В НОРМЕ,  
ПРИ ГИПОКСИИ И ПОСЛЕ ТИРЕОИДЕКТОМИИ

Говоря об опосредованном действии глутаминовой кислоты, необходимо учитывать не только прямое влияние тиреоидных гормонов на тканевые обменные процессы, но и обратную связь в виде воздействия тканевого метаболизма на функциональное состояние щитовидной железы. Эту зависимость состояния щитовидной железы от интенсивности окислительных процессов в тканях в настоящее время рассматривают как одну из причин тиреоидной патологии. Наиболее полно эта точка зрения мотивирована в работе И.И.Несына (1968), установившего, что гистотоксическая гипоксия вызывает снижение функции щитовидной железы.

Учитывая изложенное, можно признать, что действие глутаминовой кислоты реализуется в периферических тканях, а уже затем отражается на функциональном состоянии щитовидной железы. Такому представлению соответствуют исследования А.М.Генкина и авт. (1958, 1959, 1966, 1967), а также Ю.М.Гейфер и авт. (1962), установивших способность глутаминовой кислоты стимулировать тканевые окислительные процессы и снижать тяжесть гипоксии.

Повидимому, непосредственным местом приложения в механизме действия глутаминовой кислоты являются митохондрии, где совершаются решающие этапы процессов окисления и выделения энергии в виде АТФ. Глутаминовая кислота является активным субстратом митохондрий, окисляясь с коэффициентом Р/О близким к 3,0 (С.Е.Северин, 1962; В.П.Скулачев, 1962) и обладая свойством повышать дыхательный контроль (P. Borst, 1962). Относительно легко проникая через мембрану митохондрий (A. Azzi et al., 1967), глутаминовая

кислота вступает на путь окисления, первым этапом которого является переаминирование преимущественно со щавелевоуксусной кислотой (E.J.Naan et al., 1964; E.Quagliariello et al., 1965).

Путь окисления глутаминовой кислоты определяется состоянием митохондрий. В свежеецеленных митохондриях до 90% глутаминовой кислоты превращается в аспарагиновую путем переаминирования и лишь 10% подвергается окислительному дезаминированию с выделением свободного аммиака. При старении этих гранул выделение аммиака возрастает с соответствующим уменьшением образования аспарагиновой кислоты (E.J.Naan et al., 1964). В гомогенатах мозга 80% глутаминовой кислоты превращается в аспарагиновую и лишь 10% ее декарбоксилируется с образованием  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (R.J.Naslam a. H.A.Krebs, 1963). Все это свидетельствует, что трансаминазный путь окисления глутаминовой кислоты в митохондриях является преобладающим.

Возникающая *L*-кетоглутаровая кислота не только сама легко включается в цикл трикарбоновых кислот, но и вовлекает в него другие субстраты окисления. Кроме того, в реакции переаминирования устраняется щавелевоуксусная кислота, что снимает торможение сукциндегидрогеназы и обеспечивает стимуляцию цикла трикарбоновых кислот (M.H.Кондрашова, 1968).

С другой стороны, к настоящему времени накопилась огромная литература по вопросу о влиянии тиреоидных гормонов на структуру и функцию митохондрий (обзоры: П.М.Самойлов, 1965; Р.Р.Рачев, 1969; B.Jolles-Bergeret a. F.Chatagner, 1961; J.R.Tata et al., 1962, 1964; J.R.Bronk, 1963 и др.).

Факт повышенного потребления кислорода и усиления окислительных процессов в целостном организме при гипертиреозе находит подкрепление при исследовании на изолированных органах, срезах и гомогенатах тканей, выделенных у гипертиреодных животных

(Р.Р.Рачев, 1969; J.R.Tata, 1964). Естественно считать, что именно митохондрии, где совершаются основные окислительные процессы, являются местом приложения тиреоидных гормонов. Доказана высокая проницаемость мембраны митохондрий для тироксина и трийодтиронина. Введением тироксина можно увеличить его концентрацию в митохондриях в 550 раз (Я.Х.Туракулов, 1969). Увеличение дыхания митохондрий под действием тиреоидных гормонов сопровождается появлением свободного йодида (Я.Х.Туракулов, 1963; R.S.Dillon а F.L.Noch, 1967; F.L.Noch а M.V.Motta, 1968). Следовательно, дейодирование связано с проявлением гормонального эффекта на уровне митохондрий.

Действие тиреоидных гормонов на митохондрии заключается в стимуляции дыхания и в меньшей степени окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению содержания макроэргических соединений (Е.Н.Медовар, 1964; В.Живков и Б.Понайотов, 1969; D.R.Nelson а W.E.Cornatrer, 1965). Тиреоидные гормоны относят поэтому к эндогенным физиологическим разобщителям (В.П.Скулачев, 1962; Т.Б.Казакова, 1965).

Первоначальным звеном в действии тиреоидных гормонов является изменение структуры митохондрий. Возникающее набухание и повышение проницаемости мембраны митохондрий изменяет пространственные соотношения ферментных систем, что и проявляется в виде разобщения (С.Е.Северин и Ян Фу-йи, 1960; П.М.Самойлов, 1965; Я.Х.Туракулов и авт., 1969; А.Ленинджер, 1966; J.R.Tata et al., 1962; R.Michel et al., 1964; J.Roche et al., 1965; P.J.Stanbury, 1965; D.A.Piatnek-Leunissen а R.A.Leunissen, 1969). Набухание митохондрий наблюдается не только под действием тироксина, но и молекулярного йода (J.E.Rall et al., 1963; R.Michel, 1964), что подтверждает важную роль процесса дейодирования в механизме действия тиреоидных гормонов.

Изменение структуры митохондрий при тиреотоксикозе сопровождается повышением проницаемости их мембран. Повышенный выход субстратов, кофакторов и даже ферментов усиливает внемитохондриальное окисление, при котором богатые энергией соединения не образуются (С.Е.Северин и П.М.Самойлов, 1963; П.М.Самойлов, 1965; R.Greif a. J.Alfano, 1964).

По данным А.М.Колотиловой и Р.Р.Рачева (1969), различные звенья дыхательной цепи неодинаково чувствительны к разобщающему действию тиреоидных гормонов. Звено, находящееся между НАД и ФАД, оказалось наиболее ранимым и всегда полностью разобщенным у животных с тиреотоксикозом. Третье звено, локализованное в терминальной части дыхательной цепи, является совсем нечувствительным. Второе фосфорилирующее звено проявляло чувствительность к действию тиреоидных гормонов только при особых условиях.

Этому представлению соответствуют факты снижения содержания НАД и НАДФ (Г.М.Покотиленко, 1967; В.Несс а. К.Brand, 1963; В.Kadenbach, 1966; G.Schäfer a. L.Nägel, 1968), а также ФАМ и ФАД (R.S.Rivlin a. R.Langdon, 1969) в митохондриях при гипертиреозе. С другой стороны, активность цитохрома С и цитохромоксидазы значительно возрастает под влиянием тиреоидных гормонов (В.Н.Коган, 1969; D.N.Moury a. F.L.Crane, 1964; В.Kadenbach, 1966) и снижается после тиреоидэктомии (Н.М.Klitgaard, 1966).

Сниженному выводу АТФ способствует возрастание АТФ-азной активности тканей при гипертиреозе (Г.С.Шевес и А.А.Кобилин, 1951; С.П.Калашников и Б.Н.Сиднев, 1969; С.О.Тапбергенов, 1969; С.О.Тапбергенов и В.Е.Судовцев, 1969; К.М.Wang a. M.Bennilond, 1964; M.D.Lifschitz a. H.I.Kayne, 1966).

Снижение новообразования АТФ при окислении биологических субстратов R.E.Smith (1964) объясняет резким (10-20 кратным) повышением активности внутримитохондриальной  $\alpha$ -глицерофосфатдегид-

рогеназы, что наблюдали многие авторы (W.R.Ruegger et al., 1964; K.-L.Lee et al., 1965, 1967; O.Z.Sellinger et al., 1966; F.J.Seif a. H.Guglielmi, 1969). Этот фермент осуществляет реакцию окисления глицерофосфата в фосфодиоксиацетон, при которой электроны акцептируются непосредственно цитохромом С и образуется 1 моль АТФ вместо обычного пути окисления в митохондриях, дающего 3 моля АТФ. Повидимому, увеличением активности  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы объясняется недавно обнаруженный факт, что при тиреотоксикозе наибольшей эффективностью как субстрат окисления обладает  $\alpha$ -глицерофосфат (G.Schäfer a. L.Nägel, 1968).

Учитывая эти эффекты тиреоидных гормонов, правильное говорить не о разобщении или окислительного фосфорилирования, а об окислении, связанном с меньшим выходом АТФ, тем более что механизм действия тироксина и "истинных" разобщителей неодинаков (J.R.Bronk, 1963).

Следует иметь в виду, что разобщающее действие тиреоидных гормонов вызывается лишь дозами, многократно (в 50-500 раз) превышающими физиологические (В.П.Самойлов, 1965; F.L.Noch, 1962). Имеются данные, что небольшие дозы тироксина даже стимулируют окислительное фосфорилирование, не влияя на интенсивность дыхания (P.P.Рачев, 1969; R.Dallam a. R.Howard, 1960; R.Michel et al., 1967). Можно сказать, что физиологические дозы тиреоидных гормонов, способствуя ускорению процессов окисления, не снижают, а скорее, наоборот, повышают способность клеток улавливать освобождающуюся при этом энергию в форме макроэргов.

Эта точка зрения подтверждается данными о наличии тесной корреляции между потреблением кислорода и включением меченых аминокислот в белки митохондрий (R.Nanson et al., 1963; J.R.Tata et al., 1963; K.Freeman et al., 1963; J.R.Bronk, 1963, 1966; D.V.

D.V.Roodiyu , 1965; N.Kandemir et al., 1966). Имеются наблюдения, что тироксин увеличивает также включение  $P^{32}$  в фосфолипиды митохондрий (D.R.Nelson a. W.Cornatrer, 1965) и синтез пуринов в печени (V.Mah a. C.J.Askerlan, 1964). Можно допустить, что первичным в действии физиологических доз тиреоидных гормонов на субклеточном уровне является стимуляция образования самих митохондрий, тогда как остальные эффекты являются производными этого действия (Ю.Н.Кремер, 1965; Я.Х.Туракулов, 1969; R.Sustafsson et al. , 1965).

Изложенные литературные данные позволяют предполагать, что стимуляция обменных процессов под влиянием глутаминовой кислоты может реализоваться путем ее воздействия на функциональное состояние митохондрий или усиления эффекта эндогенного тироксина на субклеточном уровне. Поэтому нами были предприняты эксперименты по изучению процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс, которым однократно вводили глутаминовую кислоту в норме, при гипоксии и тиреоидэктомии.

Для суждения о тиреоидном состоянии организма параллельно проводилось определение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента. Такое исследование с помощью двух методов целесообразно еще и потому, что интенсивность дыхания митохондрий в значительной мере определяет показатели стандартного обмена и оба эти показателя зависят от функционального состояния щитовидной железы (J.R.Tata et al., 1962, 1963).

Результаты изучения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени нормальных крыс представлены в таблице 56.

Таблица 56

Изменение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс после тиреоидэктомии

Показатели	Дыхание, в микротомлах кислорода на 1 мг азота в час		Фосфорилирование, в микротомлах фосфора на 1 мг азота в час		P/O	
	1	2	1	2	1	2
n	9	9	9	9	9	9
M	20,83	17,90	54,10	45,61	2,59	2,54
t <sub>п</sub>	1,02	0,66	3,11	2,44	0,33	0,35
Разница, в % к конт.	-14,0		-16,0		-1,9	
t	2,42		2,15		0,10	
P	<0,05		<0,05		>0,5	

Примечание: 1 - группа intactных животных, которым вводился физиологический раствор (контроль), 2 - группа тиреоидэктомированных животных, которым вводился физиологический раствор (опыт).

Установлено (М.С.Волков и Н.А.Глотов, 1968), что средние величины потребления кислорода изолированными митохондриями печени нормальных крыс составляют 20,83 мкА на 1 мг азота в час, а убыль неорганического фосфата - 54,10 мкА на 1 мг азота в 1 час. Представленный в таблице коэффициент P/O = 2,59 соответствует данным литературы (В.П.Скулачев, 1962).

Удаление щитовидной железы у крыс приводит к снижению как потребления кислорода, так и неорганического фосфата митохондриями печени (на 14 и 16% соответственно,  $P < 0,05$ ). При этом коэффициент P/O меняется незначительно. Следовательно, тиреоидэктомия значительно угнетает дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени, что еще раз доказывает необходимую регулируемую роль тиреоидных гормонов в этих процессах.

Снижение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени после тиреоидэктомии при использовании различных субстратов обнаруживали многие авторы (I.R.Bronk a. M.S. Bronk, 1962; J.R.Tata et al., 1962, 1963; I.R.Bronk, 1963). В этих исследованиях, также как и в проведенных нами опытах, не было найдено изменений со стороны коэффициента P/O у гипотиреоидных животных по сравнению с интактными.

Введение глутаминовой кислоты тиреоидэктомированным крысам (табл.57) приводит к выраженному стимулированию дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени. В этом случае поглощение кислорода митохондриями возрастает на 29,5% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с таковым у митохондрий, выделенных из печени гипотиреоидных животных, которым вводился физиологический раствор. Важно отметить, что после инъекции глутаминовой кислоты значительно увеличивается синтез АТФ (на 34,6%,  $P < 0,01$ ), о чем свидетельствует повышение поглощения неорганического фосфата с 45,61 до 64,41 мкА.

Таким образом, на фоне угнетения дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий после тиреоидэктомии глутаминовая кислота оказывает явное стимулирующее воздействие на эти процессы, обеспечивая даже превышение нормальных величин. Такой результат можно считать особенно значительным, если при этом учесть, что в нормальных условиях глутаминовая кислота не оказывает существенного влияния на митохондрии интактных крыс (А.М.Генкин и Н.А.Глотов, 1967).

После тиреоидэктомии изменяется также реакция организма на гипоксию (табл.58). У крыс с удаленной щитовидной железой поглощение кислорода митохондриями печени при гипоксии значительно повышается (на 28,3%,  $P < 0,01$ ) и достигает уровня, характерного для интактных животных. В таком же размере увеличивается и ин -

тенсивность окислительного фосфорилирования (на 31,0%,  $P < 0,01$ ).

Таблица 57

Изменение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени тиреоидэктомированных крыс в нормальных условиях после введения глутаминовой кислоты

Показатели	Дыхание, в мкатомах кислорода на 1 мг азота в час		Фосфорилирование, в мкатомах фосфора на 1 мг азота в час		P/O	
	1	2	1	2	1	2
n	9	5	9	5	9	5
M	17,90	23,19	45,61	61,41	2,54	2,63
$\pm m$	0,66	1,00	2,44	4,12	0,35	0,26
Разница, в % к конт.	+29,5		+34,6		+3,5	
t	4,41		3,15		0,21	
P	<0,001		<0,01		>0,5	

Примечание: 1 - группа тиреоидэктомированных животных, которым вводился физиологический раствор (контроль),  
2 - группа тиреоидэктомированных животных, которым вводилась глутаминовая кислота (опыт).

Отмеченное значительное увеличение дыхания и фосфорилирования митохондрий печени тиреоидэктомированных крыс под влиянием гипоксии следует рассматривать как важный фактор адаптации организма к условиям недостаточного поступления кислорода. Известно, что тиреоидэктомированные или гипотиреоидные животные легче переносят гипоксию. На основании проведенных исследований можно считать, что одной из предпосылок их повышенной устойчивости к гипоксии является более мощная реакция митохондрий на недостаток кислорода. Правомерность такого заключения подтверждается тем обстоятельством, что у интактных животных митохондрии печени не реагируют на гипоксию (А.М. Генкин и Н.А. Глозов, 1967), а митохондрии мозга даже снижают дыхание и еще в большей степе-

ни окислительное фосфорилирование (М.М.Эпштейн и авт., 1968). Разобщение в митохондриях мозга при гипоксии наблюдали также М.И.Прохорова и авт. (1967), а при плавании крыс К.И.Погодаев и авт. (1968).

Таблица 58

Изменение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени тиреоидэктомированных крыс при гипоксии

Показатели	Дыхание, в мкатомах кислорода на 1 мг азота в час		Фосфорилирование, в мкатомах фосфора на 1 мг азота в час		P/O	
	1	2	1	2	1	2
n	9	7	9	7	9	7
M	17,90	22,96	45,61	59,76	2,54	2,59
±m	0,66	0,42	2,44	3,28	0,36	0,10
Разница, в % к конт.	+28,3		+31,0		+2,0	
t	6,48		3,47		0,13	
P	<0,001		<0,01		>0,5	

Примечание: 1 - группа тиреоидэктомированных животных в нормальных условиях, которым вводился физиологический раствор (контроль), 2 - группа тиреоидэктомированных животных при гипоксии, которым вводился физиологический раствор (опыт).

Предварительная инъекция глутаминовой кислоты тиреоидэктомированным крысам перед помещением их в барокамеру стимулирует дыхание в митохондриях печени на 12,6%, ( $P < 0,01$ ) по сравнению с контрольными животными, которым вводился физиологический раствор (табл. 59).

Вместе с усилением дыхания возрастает и синтез АТФ, что подтверждается результатами экспериментов по определению окислительного фосфорилирования (увеличение этерификации неорганического фосфата на 17,1%,  $P < 0,05$ ). Различий в коэффициенте P/O в данных

опытах не отмечается. Эти результаты позволяют заключить, что отмеченная ранее способность глутаминовой кислоты стимулировать дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крыс гипоксии (А.М.Генкин и Н.А.Глотов, 1967) сохраняется и после удаления щитовидной железы. Повидимому, действие глутаминовой кислоты в данном случае проявляется путем ее непосредственного включения в процессы обмена в митохондриях печени.

Таблица 59

Изменение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени тиреоидэктомированных крыс после введения глутаминовой кислоты при гипоксии

Показатели	Дыхание, в мкатах кислорода на 1 мг азота в час		Фосфорилирование, в мкатах фосфора на 1 мг азота в час		P/O	
	1	2	1	2	1	2
n	7	7	7	7	7	7
M	22,96	25,85	59,76	69,97	2,59	2,66
±m	0,42	0,60	3,28	2,90	0,10	0,08
Разница, в % к конт.	+12,6		+17,1		+2,7	
t	3,95		2,34		0,55	
P	<0,01		<0,05		>0,5	

Примечание: 1 - группа тиреоидэктомированных животных при гипоксии, которым вводился физиологический раствор (контроль), 2 - группа тиреоидэктомированных животных при гипоксии, которым вводилась глутаминовая кислота (опыт).

Параллельно с изучением процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени проведено определение поглощения кислорода и выделения углекислого газа целостным организмом с последующим расчетом стандартного обмена и дыхательного коэффициента. Установлено (табл. 60), что введение интактным крысам физиологического раствора практически не изменяет изучаемые

показатели. Проведенное исследование и полученный результат имеют существенное значение, так как во всех последующих острых опытах в качестве контроля используется физиологический раствор. Кроме того, следует учитывать значительный интервал (3 часа) между первым и вторым заборами проб "выдыхаемого" воздуха у животных.

Таблица 60

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента после введения физиологического раствора и глутаминовой кислоты интактным крысам в нормальных условиях

Показатели		Поглощение кислорода в мл на 100 г веса в I минуту		Стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки		Дыхательный коэффициент	
		I	2	I	2	I	2
Введение физиологического раствора	n	9	9	9	9	9	9
	M	6,45	6,47	44,11	44,03	0,76	0,74
	+m	0,25		1,45		0,05	
	Разница, в % к конт.	+0,3		-0,2		-2,6	
	t	0,08		0,05		0,40	
P	>0,5		>0,5		>0,5		
Введение глутаминовой кислоты	n	12	12	12	12	12	12
	M	6,75	5,79	45,53	39,87	0,70	0,74
	+m	0,21		1,44		0,02	
	Разница, в % к конт.	-17,2		-12,4		+5,7	
	t	5,56		3,86		2,00	
P	<0,001		<0,01		<0,1		

Примечание: I - группа интактных животных в нормальных условиях до введения (контроль), 2 - группа тех же животных после введения (опыт).

За этот период возможно спонтанное изменение потребления кислорода. В наших условиях эксперимента такого сдвига не отмечено, и, следовательно, все последующие изменения показателей поглоще-

ния кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента можно отнести за счет действия изучаемого фактора.

Введение глутаминовой кислоты приводит к достоверному снижению поглощения кислорода (на 17,2%,  $P < 0,001$ ) и стандартного обмена (на 12,4%,  $P < 0,01$ ) без существенного изменения дыхательного коэффициента. Имея в виду, что потребление кислорода и стандартный обмен отражают функциональное состояние щитовидной железы, можно, повидимому, заключить, что последняя подвергается угнетению после однократного введения глутаминовой кислоты. С другой стороны, этот результат согласуется с представлениями М.Н. Кондрашовой и М.А. Родионовой (1969), показавших, что при низких энергетических состояниях митохондрий добавление различных субстратов может даже снизить интенсивность процесса окисления.

Удаление щитовидной железы у крыс (табл. 61) приводит к выраженному снижению потребления кислорода и величины стандартного обмена (на 24,7 и 23,4% соответственно,  $P < 0,001$ ). При этом достоверно возрастает дыхательный коэффициент (на 6,6%,  $P < 0,001$ ). Этот результат, полученный при исследовании 126 животных, подтверждает четкую зависимость изучаемых показателей от функционального состояния щитовидной железы. Аналогичное снижение потребления кислорода крысами после тиреоидэктомии отметили В.П. Дударев и И.Ф. Соколянский (1965).

Тиреоидэктомия приводит к снижению интенсивности окислительных процессов в тканях, накоплению энергетических резервов в виде липидов и холестерина. Последнее находит свое подтверждение в возрастании величины дыхательного коэффициента и свидетельствует о превращении углеводов в жиры. Снижение стандартного обмена и потребления кислорода в наших опытах сопровождалось также уменьшением дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени. Однако полного соответствия здесь нет: потребление

кислорода целостным организмом подает в большей степени, чем это касается митохондрий. Отсюда следует, что показатели стандартного обмена обнаруживают большую зависимость от функционального состояния щитовидной железы, чем митохондрии тканей.

Таблица 61

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента у крыс после тиреоидэктомии

Показатели	Поглощение кислорода в мл на 100 г веса в 1 минуту		Стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки		Дыхательный коэффициент	
	1	2	1	2	1	2
n	78	48	78	48	78	48
M	6,40	4,82	43,63	33,44	0,76	0,81
±m	0,13	0,13	0,90	0,84	0,01	0,01
Разница, в % к конт.	-24,7		-23,4		+6,6	
t	8,59		8,28		3,55	
P	<0,001		<0,001		<0,001	

Примечание: 1 - группа интактных животных в нормальных условиях до воздействия (контроль), 2 - группа тиреоидэктомизированных животных в нормальных условиях (опыт).

У тиреоидэктомизированных крыс (табл. 62) потребление кислорода, стандартный обмен и дыхательный коэффициент практически не изменяются, как от введения физиологического раствора, так и глутаминовой кислоты. Поскольку тиреоидэктомия снимает воздействие глутаминовой кислоты на показатели стандартного обмена, можно предположить, что влияние этой аминокислоты реализуется в основном через щитовидную железу. Такое предположение правомерно еще и потому, что потребление кислорода и стандартный обмен обнаруживают четкую зависимость от наличия или отсутствия щитовидной железы у животного.

Таблица 62

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента после введения физиологического раствора и glutаминовой кислоты тиреоидэктомированным крысам в нормальных условиях

Показатели		Поглощение кислорода в мл на 100 г веса в 1 минуту		Стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки		Дыхательный коэффициент	
		1	2	1	2	1	2
Введение физиологического раствора	n	9	9	9	9	9	9
	M	5,43	5,41	36,95	37,53	0,79	0,83
	$\pm m$	0,13		0,94		0,02	
	Разница, в % к конт.	-0,4		+1,6		+5,1	
	t	0,15		0,62		2,00	
P	>0,5		>0,5		<0,1		
Введение glutаминовой кислоты	n	10	10	10	10	10	10
	M	4,72	4,46	32,56	30,64	0,79	0,78
	$\pm m$	0,29		1,97		0,02	
	Разница, в % к конт.	-5,5		-5,9		-1,3	
	t	0,89		0,98		0,50	
P	<0,5		<0,5		>0,5		

Примечание: 1 - группа тиреоидэктомированных животных в нормальных условиях до введения (контроль), 2 - группа тех же животных в нормальных условиях после введения (опыт).

Изучение функционального состояния цитовидной железы при гипоксии вызывает некоторые трудности, если для этой цели используется метод поглощения кислорода. Дело в том, что продолжительная гипоксия вызывает не только изменение функционального состояния цитовидной железы, но и кислородную задолженность, связанную с накоплением в крови и тканях недоокисленных продуктов обмена. Вскоре после окончания гипоксического состояния кислородная задолженность ликвидируется, что проявляется повышенным потребле-

нием кислорода. Поэтому при гипоксии показатели стандартного обмена не всегда будут отражать функциональное состояние цитовидной железы, если определение поглощения кислорода проводится тотчас после окончания действия гипоксии. В этом мы имели возможность убедиться, изучая влияние глутаминовой кислоты на потребление кислорода, стандартный обмен и дыхательный коэффициент у крыс, находящихся в условиях гипоксии (табл. 63).

Таблица 63

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента после введения физиологического раствора и глутаминовой кислоты интактным крысам в условиях гипоксии (определение тотчас после изъятия животных из барокамеры)

Показатели		Поглощение кислорода в мл на 100 г веса в 1 минуту		Стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки		Дыхательный коэффициент	
		1	2	1	2	1	2
Введение физиологического раствора	n	9	9	9	9	9	9
	M	5,51	5,84	37,80	39,46	0,78	0,70
	$\pm m$	0,40		2,62		0,02	
	Разница, в % к конт.	+6,0		+4,4		-10,3	
	t	0,82		0,63		4,00	
P	<0,5		<0,5		<0,01		
Введение глутаминовой кислоты	n	10	10	10	10	10	10
	M	5,30	5,98	36,18	40,29	0,76	0,69
	$\pm m$	0,43		2,20		0,02	
	Разница, в % к конт.	+12,8		+11,4		-9,2	
	t	1,35		1,87		3,50	
P	<0,2		<0,1		<0,01		

Примечание: 1 - группа интактных животных до введения и гипоксии (контроль), 2 - группа тех же животных после введения и гипоксии (опыт).

Оказалось, что исследование крыс сразу после извлечения их из барокамеры не дает существенных сдвигов в поглощении кислорода и величине стандартного обмена как под влиянием гипоксии, так и глутаминовой кислоты. Здесь сказалось противоположное влияние на показатели стандартного обмена кислородной задолженности, с одной стороны, и измененного функционального состояния цитовидной железы, с другой. Хотя различия по сравнению с контролем в данном случае недостоверны, с известной оговоркой, можно отметить, что после введения глутаминовой кислоты поглощение кислорода и стандартный обмен несколько возрастают (на 12,8%,  $P < 0,2$  и 11,4%,  $P < 0,1$  соответственно). Это означает, что после введения изучаемой кислоты у животных или возникает меньшая кислородная задолженность или несколько стимулируется функциональная активность цитовидной железы, или то и другое вместе.

В этой серии экспериментов обнаружено также четкое снижение дыхательного коэффициента как после одной гипоксии, так и при предварительном введении глутаминовой кислоты (на 10,3 и 9,2% соответственно,  $P < 0,01$ ). Приведенный результат связан с изменением процессов метаболизма при продолжительной и тяжелой гипоксии. В условиях недостатка кислорода в первую очередь окисляются углеводы. Однако резервы углеводов в организме ограничены, тем более у крыс, голодавших перед началом исследования. Поэтому в дальнейшем происходит все более полное использование липидов на энергетические цели (М.Н. Коидрашова и М.А. Родионова, 1969). Снижение дыхательного коэффициента при гипоксии и является отражением этого сдвига в обмене веществ.

Более полное представление о функциональном состоянии цитовидной железы при гипоксии удалось получить при исследовании поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффи-

циента у крыс через 30 минут после изъятия их из барокамеры (табл. 64). Этот срок можно считать вполне достаточным для ликвидации кислородной задолженности. Вместе с тем глубокие сдвиги в функциональном состоянии нейроэндокринной системы, вызванные гипоксией, сохраняются и через 30 минут после окончания ее действия

Таблица 64

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента после введения физиологического раствора и глутаминовой кислоты интактным крысам в условиях гипоксии (определение через 30 минут после изъятия животных из барокамеры)

Показатели	Поглощение кислорода в мл на 100 г веса в 1 минуту		Стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки		Дыхательный коэффициент		
	1	2	1	2	1	2	
Введение физиологического раствора	n	10	10	10	10	10	
	M	5,85	4,50	40,07	30,96	0,77	0,78
	$\bar{x}_m$	0,34		2,20		0,03	
	Разница, в % к конт.	-23,1		-22,7		+1,3	
	t	3,96		4,14		0,33	
P	<0,01		<0,01		>0,5		
Введение глутаминовой кислоты	n	10	10	10	10	10	
	M	5,74	4,82	39,81	32,98	0,81	0,76
	$\bar{x}_m$	0,18		2,13		0,02	
	Разница, в % к конт.	-16,0		-17,2		-6,2	
	t	5,11		3,21		2,50	
P	<0,001		<0,02		<0,05		

Примечание: 1 - группа интактных животных до введения и гипоксии (контроль), 2 - группа тех же животных после введения и гипоксии (опыт).

Установлено, что под воздействием гипоксии у крыс, получивших инъекцию физиологического раствора, наступает выраженное снижение потребления кислорода и стандартного обмена (на 23,1 и

22,7% соответственно,  $P < 0,01$ ) при отсутствии изменений в величине дыхательного коэффициента. Полученные результаты можно рассматривать как доказательство снижения функциональной активности цитовидной железы под воздействием гипоксии.

Известно, что под влиянием различных сильных раздражителей происходит торможение системы гипофиз - цитовидная железа (Ю.Б. Скобельская, 1962; С.Г. Генес, 1963). Сказанное в полной мере относится и к влиянию гипоксии (К.П. Иванов, 1964; А.А. Браун и М.М. Миррахимов, 1967; A.V. Houssay et al., 1963; B.D. Nelson and A. Anthony, 1966; M.I. Surks, 1969). Гипофункция цитовидной железы в условиях высокогорья подтверждена и в наблюдениях на людях (М.М. Миррахимов, 1965, 1967; М.Ф. Авазбакиева и авт., 1967; А.Б. Захарян, 1967; И.Т. Калакшиный и Р.Б. Белекова, 1967). М.М. Миррахимов (1965) подчеркивает, что в сложном влиянии высокогорного климата на цитовидную железу обнаруживается действие не только кислородной, но и йодной недостаточности. Есть основания считать, что торможение функциональной активности цитовидной железы и в связи с этим снижение поглощения кислорода является одним из приспособительных механизмов, обеспечивающих существование организма в условиях гипоксии.

У крыс, получивших инъекцию глутаминовой кислоты перед помещением в барокамеру, поглощение кислорода и стандартный обмен также снижаются (на 16,0,  $P < 0,001$  и 17,2%,  $P < 0,02$  соответственно). Однако снижение показателей стандартного обмена после введения глутаминовой кислоты происходит в заметно меньшей степени, чем после инъекции физиологического раствора. Это позволяет заключить, что глутаминовая кислота, в известной мере, препятствует подавлению функционального состояния цитовидной железы при гипоксии. Такой результат может быть связан с прямым воздействием глутаминовой кислоты на обмен в тиреоидной ткани. Мож-

по считать также, что глутаминовая кислота, легко включаясь в тканевые обменные процессы, снижает тяжесть гипоксии (М.С. Волков и авт., 1959; Н.А. Удинцев, 1960; А.М. Генкин и авт., 1966), и поэтому в меньшей степени угнетается функция щитовидной железы.

В рассматриваемой серии опытов после введения глутаминовой кислоты обнаружилось также достоверное снижение дыхательного коэффициента (на 6,2%,  $P < 0,05$ ). При обсуждении результатов опытов с гипоксией уменьшение величины дыхательного коэффициента было расценено как следствие более полного окисления липидов. В данном случае это проявилось через 30 минут после окончания гипоксии и только у крыс, получивших инъекцию глутаминовой кислоты. Обнаруженное снижение дыхательного коэффициента, повидимому, также вызвано усиленным окислением жиров, которое стимулировано введением глутаминовой кислоты.

Изложенное представление подтверждается при исследовании показателей стандартного обмена у тиреоидэктомированных крыс (табл. 65).

Как видно, удаление щитовидной железы резко снижает реакцию организма на гипоксию. В этом случае тиреоидэктомированные крысы, получившие инъекцию физиологического раствора, дают снижение поглощения кислорода лишь на 10,2, а стандартного обмена на 11,0% (в обоих случаях  $P < 0,05$ ), то есть в 2 раза меньше, чем это наблюдалось у интактных животных. Из полученного результата следует, что реакция организма на гипоксию реализуется в значительной мере через щитовидную железу, и удаление последней снижает угнетающее действие недостатка кислорода на показатели стандартного обмена.

Введение глутаминовой кислоты тиреоидэктомированным крысам несущественно меняет потребление кислорода и величину стандартного обмена в постгипоксическом состоянии. Потребление кислорода снижается на 7,9, а величина стандартного обмена на 9,0% (в

обеих случаях  $P < 0,5$ ). Это значит, что отмеченное ранее свойство глутаминовой кислоты снижать реакцию организма на гипоксию опосредуется через щитовидную железу и снимается после тиреоидэктомии.

Таблица 65

Изменение поглощения кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента у тиреоидэктомированных крыс после введения физиологического раствора и глутаминовой кислоты (определение через 30 минут после изъятия животных из барокамеры)

Показатели		Поглощение кислорода в мл на 100 г веса в 1 минуту		Стандартный обмен в ккал на 100 г веса в сутки		Дыхательный коэффициент	
		1	2	1	2	1	2
		Введение физиологического раствора	n	10	10	10	10
M	4,52		4,06	31,47	28,02	0,81	0,80
$\bar{m}$	0,19		1,32		0,02		
Разница, в % к конт.	-10,2		-11,0		-1,2		
t	2,42		2,54		0,50		
P	<0,05		<0,05		>0,5		
Введение глутаминовой кислоты	n	9	9	9	9	9	9
	M	4,56	4,20	31,63	28,79	0,82	0,70
	$\bar{m}$	0,27		1,68		0,03	
	Разница, в % к конт.	-7,9		-9,0		-14,6	
	t	1,32		1,69		2,67	
	P	<0,5		<0,5		<0,05	

Примечание: 1 - группа тиреоидэктомированных животных до введения и гипоксии (контроль), 2 - группа тех же животных после введения и гипоксии (опыт).

В этих условиях после введения глутаминовой кислоты тиреоидэктомированным крысам выявлено также значительное и достоверное уменьшение дыхательного коэффициента (на 14,6%,  $P < 0,05$ ), что

можно рассматривать как следствие усиленного окисления липидов. Способность глутаминовой кислоты снижать дыхательный коэффициент при гипоксии сохраняется и после удаления цитовидной железы. Это означает, что действие глутаминовой кислоты осуществляется и путем ее непосредственного включения в процессы обмена липидов, возможно через стимуляцию цикла трикарбоновых кислот (М.Н. Кондрашова, 1968).

Обсуждая полученные результаты, следует сравнить показатели дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени, с одной стороны, и изменения потребления кислорода, стандартного обмена и дыхательного коэффициента, с другой.

Принято считать, что дыхание митохондрий и стандартный обмен, зависящие от одних и тех же гормональных механизмов, изменяются одинаково при различных патологических состояниях и при нарушении функции цитовидной железы (J.R. Tata et al. 1962, 1963). В наших исследованиях такая четкая зависимость обнаружилась после тиреоидэктомии. Удаление цитовидной железы у крыс приводит к снижению потребления кислорода и неорганического фосфата митохондриями печени и еще в большей степени величины стандартного обмена. Из этого и других результатов следует, что поглощение кислорода и стандартный обмен более зависимы от функционального состояния цитовидной железы, чем дыхание митохондрий. Такой вывод подтверждается и в опытах с введением глутаминовой кислоты. Предварительное введение глутаминовой кислоты интактным крысам снижает, а при гипоксии препятствует снижению показателей стандартного обмена. Тиреоидэктомия снижает это воздействие глутаминовой кислоты на потребление кислорода и стандартный обмен, что позволяет говорить о значительной роли цитовидной железы в механизме действия изучаемой аминокислоты.

Как показали проведенные исследования, под воздействием

глутаминовой кислоты дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени повышаются, особенно сильно после тиреоидэктомии и гипоксии. Следует подчеркнуть, что дыхание и фосфорилирование возрастали примерно в равной степени, что говорит о действительном увеличении синтеза макроэргов после инъекции глутаминовой кислоты.

В условиях гипоксии стимулирующее действие глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования обнаруживалось как у интактных, так и тиреоидэктомированных крыс. Это позволило прийти к заключению, что процессы дыхания и окислительного фосфорилирования не только мало зависят от функционального состояния цитовидной железы, но и действие глутаминовой кислоты на указанные процессы осуществляется путем прямого ее участия в процессах окисления или через другие эндокринные механизмы.

Возможность непосредственного включения глутаминовой кислоты в процессы обмена митохондрий подтверждается опытом большого числа исследователей, использующих ее как субстрат окисления. Давая коэффициент P/O близкий к максимальному и оказывая стимулирующее воздействие на ряд дегидрогеназ (Н.А.Удинцев, 1960), глутаминовая кислота при введении в организм в значительном количестве повышает функциональное состояние митохондрий. Действие глутаминовой кислоты может в данном случае реализоваться через обмен ионов. Известно (С.О.Талбергенов, 1969), что ионы калия необходимы для осуществления нормального сопряжения дыхания и фосфорилирования в митохондриях. С другой стороны, глутаминовая кислота обладает свойством поддерживать градиент калия в митохондриях (К. Ozawa et al., 1967) и препятствовать нарушению электролитного обмена при гипоксии (К.С.Млажина, 1968). Исходя из этого, можно предположить, что глутаминовая кислота поддерживает высокую метаболическую активность митохондрий, оказывая воздей-

ствие на транспорт калия.

Среди других эндокринных органов, через которые может осуществляться стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на дыхательные митохондрии, следует назвать прежде всего надпочечники. В работе Н.А.Глотова (1966), а также R.S. Lielijeroot a. J.C. Hall (1965) было показано, что удаление надпочечников у крыс сопровождается разобщением дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени. Введение глутаминовой кислоты адреналэктомизированным животным способствует нормализации этих процессов и повышает коэффициент P/O почти до нормы. В условиях гипоксии после удаления обеих надпочечников глутаминовая кислота лишь в малой степени стимулирует дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени.

Нельзя не сказать и о возможной роли коркового слоя надпочечников в механизме действия глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования. В работе В.В.Васильевой и авт. (1965) показано, что однократное и длительное введение АКТГ, кортизона и гидрокортизона приводит к увеличению потребления кислорода и повышению окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс. Эти результаты в сопоставлении с данными Н.А.Удинцева (1968) позволяют говорить о вероятном опосредованном воздействии глутаминовой кислоты на процессы обмена в митохондриях путем стимуляции гипофизарно-надпочечниковой системы.

Изменения интенсивности стандартного обмена и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени имеют одинаковую направленность только после тиреоидэктомии. При введении глутаминовой кислоты и гипоксии такого соответствия нет. Следует иметь в виду, что показатели стандартного обмена определяются не только уровнем поглощения кислорода печенью, составляющим 26% величины

стандартного обмена (Е.М.Беркович, 1964), но и направленность обменных процессов в других тканях, состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Кроме того, действие глутаминовой кислоты на величину стандартного обмена в большей или меньшей степени осуществляется через щитовидную железу, а влияние этой кислоты на интенсивность дыхания митохондрий связано преимущественно с другими эндокринными механизмами, а также с непосредственным участием глутаминовой кислоты в аэробных окислительных процессах.

### В ы в о д ы

1. Удаление щитовидной железы у крыс вызывает снижение поглощения кислорода и стандартного обмена, а также дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени.

2. При гипоксии и тиреоидэктомии введение глутаминовой кислоты стимулирует процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях печени.

3. Глутаминовая кислота в нормальных условиях снижает, а при гипоксии препятствует снижению потребления кислорода и стандартного обмена у крыс.

4. Тиреоидэктомия в значительной мере ослабляет влияние глутаминовой кислоты на показатели стандартного обмена в нормальных условиях и при гипоксии.

5. Дыхательный коэффициент возрастает после удаления щитовидной железы у крыс. В условиях гипоксии величина дыхательного коэффициента падает у интактных и тиреоидэктомизированных крыс, а также после введения глутаминовой кислоты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все расширяющееся применение глутаминовой кислоты как лечебного средства и пищевой добавки требует всестороннего изучения ее воздействия на организм. Между тем, вопрос о влиянии глутаминовой кислоты на нейро-эндокринную систему, и в частности на щитовидную железу, не получили достаточного освещения в литературе. Нет данных о влиянии глутаминовой кислоты на липидный обмен. Противоречивы сведения об изменении обмена углеводов после введения глутаминовой кислоты.

В клинических условиях наибольшая эффективность глутаминовой кислоты обнаруживается при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, когда происходит изменение и функции щитовидной железы. Поэтому изучение действия глутаминовой кислоты на щитовидную железу при гипоксии представляет не только теоретический, но и практический интерес.

Учитывая, что местом приложения в действии тиреоидных гормонов являются митохондрии, представлялось необходимым исследовать влияние глутаминовой кислоты на процессы дыхания и окислительного фосфорилирования в этих гранулах в нормальных условиях, при гипоксии и после тиреоидэктомии.

Особенно настоятельно требовалось изучение действия глутаминовой кислоты как пищевой добавки в связи с появившимися сообщениями об ее отрицательном влиянии на организм (R.P.Abernathy а. J.Miller, 1965; J.T.Gallo, 1968).

Поставленные вопросы решались в настоящей работе в остром и хроническом эксперименте с использованием комплекса методов, которые взаимно уточняя и дополняя друг друга, позволяли составить представление о функциональном состоянии щитовидной железы и связанных с ней показателей обмена веществ.

Проведенные эксперименты позволили установить, что двухмесячное применение глутаминовой кислоты как пищевой добавки проявляется неоднозначно в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Не повторяя изложенного в отдельных главах, можно указать, что под воздействием глутаминовой кислоты происходит увеличение поглощения кислорода организмом, как правило, стимуляция йодного обмена в щитовидной железе, повышение ее функциональной активности и нормализация гистологической структуры.

Стимуляция глутаминовой кислотой функционального состояния щитовидной железы особенно обнаруживается в тех случаях, когда последняя угнетена дефицитом йода или белка. При этих же состояниях четко прослеживается гипохолестеринемическое действие глутаминовой кислоты и ее способность нормализовать гликогенные резервы тканей. При экспериментальном тиреоидиновом токсикозе это воздействие глутаминовой кислоты на показатели обмена веществ проявляется в меньшей степени, а при гипотиреозе, вызванном метилтиоурацилом, почти полностью снимается. Полученный результат позволил высказать предположение, что воздействие глутаминовой кислоты на обмен веществ осуществляется отчасти опосредованно, через изменение функционального состояния щитовидной железы. Тиреоидный фон имеет значение и для проявления действия глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Изучение механизма данного явления позволило установить, что воздействие глутаминовой кислоты на щитовидную железу реализуется через стимуляцию ферментов переаминирования и изменение каталазы, пероксидазы и протеолитической активности тиреоидной ткани.

На изученные показатели обмена веществ глутаминовая кислота оказывает в основном нормализующее действие. Особенно постоянно

такая нормализация под действием глутаминовой кислоты прослеживается в отношении уровня холестерина в крови, содержания гликогена в печени и мышцах, потребления кислорода животными. Нарушение этих процессов при белковой или йодной недостаточности, при экспериментальном тиреотоксикозе или при гипоксии более или менее полно устраняется введением глутаминовой кислоты. Сказанное относится и к цитовидной железе, функция которой угнетается при многих созданных нами патологических состояниях и отчетливо возрастает после введения глутаминовой кислоты. Это позволяет признать за глутаминовой кислотой некоторое сходство с адаптогеном.

Подобно женьшеню, элеутерококку и другим классическим адаптогенам глутаминовая кислота не оказывает своего влияния на здоровый организм в нормальных условиях и проявляет нормализующее воздействие при патологических состояниях. Такой общий характер действия глутаминовой кислоты свидетельствует об ее опосредованном влиянии через нейроэндокринные механизмы. В этом отношении определенная роль может быть отведена цитовидной железе, так как удаление или угнетение последней метилтиоурацилом снимает многие эффекты действия глутаминовой кислоты.

Нечетко выраженный эффект действия глутаминовой кислоты на цитовидную железу и обмен веществ в нормальных условиях связан также невысокой интенсивностью траневого метаболизма. Это соответствует представлениям М.Н.Кондраховой и М.А.Родионовой (1969) о том, что при низком энергетическом уровне обмена добавление субстратов может снизить скорость процесса окисления.

Отмеченная особенность действия глутаминовой кислоты проявляется и при длительном ее применении в качестве пищевой добавки. В условиях оптимального питания действие глутаминовой кислоты на показатели обмена веществ выявилось в меньшей степени, чем на

фоне разбалансированного рациона. Такой результат подтверждает положение Ю.Н.Кремера (1965), что при высоком содержании условного белка повышение доли заменимого азота оказывается неэффективным.

Более четкое действие глутаминовой кислоты как пищевой добавки обнаруживается при использовании малобелкового рациона. Следует подчеркнуть, что одна аминокислота, даже будучи активным метаболитом и введенная в значительном количестве, не способна заменить недостающие аминокислоты пищи. При малобелковой диете эффективность глутаминовой кислоты связана с тем, что она составляет значительный процент ряда пищевых белков. Кроме того, глутаминовая кислота в процессе обмена легко превращается во многие другие заменимые аминокислоты. Наконец, являясь легко усвояемым источником азота и энергии, глутаминовая кислота снижает использование незаменимых аминокислот на эти цели.

Полученные нами результаты показывают, что эффективность глутаминовой кислоты как пищевой добавки зависит от функционального состояния щитовидной железы. При нормальной или несколько сниженной функции тиреоидной ткани глутаминовая кислота оказывает благоприятное влияние на ряд показателей обмена веществ и функцию щитовидной железы, измененных при малобелковой диете. После угнетения функции щитовидной железы метилтиоурацилом многие эффекты в действии глутаминовой кислоты снимаются. Повидимому, эта зависимость действия глутаминовой кислоты от функционального состояния щитовидной железы связана не только с ее опосредованным влиянием, а также с изменением направления биотрансформации самой глутаминовой кислоты. Можно считать, что нормальная интенсивность обмена веществ, зависящая от наличия тиреоидных гормонов в тканях, необходима для осуществления основного окислительного пути обмена глутаминовой кислоты. Торможение обменных

процессов при гипотиреозе не только замедляет окисление глутаминовой кислоты, но и направляет ее избыток по пути превращения в липиды и холестерин.

При длительном применении глутаминовой кислоты в виде пищевой добавки происходит увеличение потребления кислорода и стандартного обмена, что, как правило, коррелирует с функциональным состоянием щитовидной железы. Этот эффект не связан со специфически-динамическим действием, которое присуще белкам и всем аминокислотам, за исключением глутаминовой и аспарагиновой кислот (А.Е. Браунштейн, 1960). Повышение потребления кислорода при длительном введении глутаминовой кислоты реализуется через стимуляцию щитовидной железы, а также путем вовлечения в процессы окисления липидов и холестерина. Последнее подтверждается гипо-холестеринемическим эффектом глутаминовой кислоты.

Отмеченная в хроническом эксперименте способность глутаминовой кислоты увеличивать гликогенные резервы тканей соответствует представлению о тесной связи этой аминокислоты с обменом углеводов. Вступая на путь дезаминирования и окисления, глутаминовая кислота может включиться и в процессы глюконеогенеза. Не исключено, что глутаминовая кислота играет роль лишь пускового механизма, вовлекая в глюконеосинтетические реакции углеводы пищи. Наконец, действие глутаминовой кислоты может реализоваться через гормональные механизмы путем стимулирования глюкокортикоидной функции коры надпочечников (Н.А. Удинцев, 1968; M. Feigelson a. Ph. Feigelson, 1966).

Обнаруженное при малобелковой диете нарушение структуры и функции щитовидной железы усугубляется блокированием обмена тирозина (Ж.Л. Аюпова, 1963; С.Я. Капланский и Ж.И. Аюпова, 1966). С другой стороны, стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы может реализовать-

ся не только путем ее непосредственного влияния на обмен в тиреоидной ткани, но и путем улучшения метаболизма тирозина и других аминокислот. Выявленное в острых опытах повышение активности аланин-, аспартат- и тирозинаминотрансфераз в цитовидной железе, а также в печени можно с известной оговоркой использовать для объяснения эффективности глутаминовой кислоты при малобелковой диете. Повидимому, сберегающий эффект глутаминовой кислоты, внесенной в малобелковый рацион, реализуется в значительной мере через стимуляцию aminотрансфераз. Это обеспечивает более интенсивный обмен и синтез аминокислот, устранение некоторых нарушений, вызванных малобелковым рационом. Улучшение обмена тирозина может иметь особое значение для метаболизма в тиреоидной ткани, так как приводит к достаточному поступлению предшественников на путь синтеза тиреоглобулина.

Обнаруженная стимуляция глутаминовой кислотой процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс позволяет с новой стороны осветить вопрос о механизме действия этой аминокислоты на обмен веществ. Улучшение окислительных процессов и увеличение новообразования АТФ после введения глутаминовой кислоты затрагивает практически все другие виды обмена. Это неспецифическое влияние глутаминовой кислоты реализуется не только путем окисления самой аминокислоты как субстрата, но особенно через aminотрансферазную реакцию, устранение избытка щавелево-уксусной кислоты и активацию сукциндегидрогеназы (А.Д.Виноградов, 1967; М.Н.Кондрашова, 1968; А.В. Wojtczak, 1969).

При этом различные недоокисленные продукты более полно включаются в процессы окисления и выделения энергии. Возникающее усиление обменных процессов позволяет понять, почему при низком парциальном давлении кислорода его потребление возрастает после введения глутаминовой кислоты, как это отмечено в исследованиях

А.М.Генкина и Н.А.Удинцева (1958) и наших опытах.

Несомненно, что тканевые окислительные процессы являются решающими участками "борьбы за кислород" (З.И.Барбашова, 1960). По этому стимулируя процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, глутаминовая кислота повышает устойчивость организма к гипоксии. К этому следует добавить способность глутаминовой кислоты сохранять на более высоком уровне углеводные резервы тканей и повышать активность дыхательных ферментов.

Вместе с тем, стимуляция тканевых окислительных процессов неизбежно затрагивает функциональные возможности органа или ткани. С этих позиций, улучшая окислительный обмен в тиреоидной ткани, глутаминовая кислота оказывает неспецифическое стимулирующее влияние на функциональное состояние щитовидной железы. Такое общее возрастание метаболизма, а следовательно, и функции под влиянием глутаминовой кислоты свойственно, по видимому, и другим тканям и органам. Однако только к этому нельзя свести стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы. Оказывая активирующее влияние на отдельные этапы гормонообразования, на собственные тиреоидной ткани ферменты, глутаминовая кислота проявляет свое специфическое воздействие на щитовидную железу. В этом сочетании специфического и неспецифического влияния обнаруживается особенность действия глутаминовой кислоты на состояние щитовидной железы.

Признавая непосредственное влияние глутаминовой кислоты на обмен в тиреоидной ткани, нельзя исключить ее воздействие через высшие регуляторные центры. За это говорят литературные данные об участии глутаминовой кислоты в обмене веществ центральной нервной системы и гипоталамуса, а также полученные нами факты о стимулирующем воздействии глутаминовой кислоты на структуру и функцию аденогипофиза.

Полученные результаты, нам кажется, могут представлять интерес не только для теоретической, но и практической медицины. Проведенные исследования позволяют заключить, что использование глутаминовой кислоты в качестве лечебного средства должно проводиться с учетом функционального состояния щитовидной железы. При гипофункции щитовидной железы, вызванной антитиреоидными препаратами, глутаминовая кислота может усилить действие последних и оказать неблагоприятное воздействие на обмен веществ.

Можно рекомендовать глутаминовую кислоту и для лечения некоторых форм тиреоидной патологии. Наши результаты показывают, что наиболее действенное стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на щитовидную железу можно ожидать в процессе лечения ею эндемического зоба. Курсовое применение глутаминовой кислоты может уменьшить размеры зоба, устранить дисфункцию щитовидной железы, нормализовать некоторые нарушения в обмене веществ.

Целесообразно также дальнейшее изучение и клиническое испытание глутаминовой кислоты при тиреотоксикозе. В этом случае от лечения глутаминовой кислотой можно ожидать снижение токсического действия избытка тиреоидных гормонов, а в соответствии с данными И.П.Замотаева (1969) улучшение деятельности сердечно-сосудистой системы.

Выявленный в работе гипохолестеринемический эффект глутаминовой кислоты требует дальнейшего изучения, а в последующем и клинического испытания у больных с гиперхолестеринемией и атеросклерозом. Такая рекомендация оправдана также в связи с тем, что нарушения липидного обмена у этих больных сопровождаются, как правило, гипофункцией щитовидной железы.

Проведенные исследования показывают, что применение глутаминовой кислоты как пищевой добавки является обоснованным и целесообразным. Являясь источником легко усвояемого азота, глутамино-

вая кислота оказывает регулирующее влияние на обмен веществ и функциональное состояние нейроэндокринной системы.

## ВЫВОДЫ

1. Примененный экспериментальный рацион с достаточным содержанием белка и йода является вполне полноценным для крыс и обеспечивает в течение 2-х месяцев их нормальный рост и развитие. Включение глутаминовой кислоты (по 100 мг на крысу в сутки) в рацион с оптимальным содержанием белка и йода стимулирует прибавку веса животных, увеличивает потребление кислорода и стандартный обмен, снижая при этом величину максимального накопления радиоактивного йода цитовидной железой.

2. Малоiodистый рацион задерживает рост животных, снижает потребление кислорода и стандартный обмен, вызывает микроциркулярный зоб и изменение обмена веществ с увеличением уровня белка и холестерина в крови, а также гликогена в печени и мышцах. На фоне малоiodистого питания глутаминовая кислота способствует росту крыс, увеличивает потребление кислорода и стандартный обмен, снижает относительный вес цитовидной железы, оказывает нормализующее влияние на ее гистологическую структуру, йодный обмен, а также углеводные резервы тканей, уменьшает уровень холестерина в крови.

3. Малобелковый рацион с достаточным количеством йода приводит к снижению веса крыс, нарушает функциональное состояние и гистологическую структуру цитовидной железы, увеличивает ее относительный вес, приводит к изменению обмена веществ в виде гипопроteinемии, гиперхолестеринемии, снижения содержания гликогена в тканях. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый йодистый рацион крыс снижает относительный вес цитовидной железы, оказывает нормализующее влияние на ее микроструктуру, повы-

шает содержание гликогена в мышцах.

4. Присоединение к дефициту белка йодной недостаточности усугубляет нарушения обмена веществ и функции щитовидной железы, что проявилось в торможении процессов гормонообразования и гипofункции тиреоидной ткани, резкой гипopотеинемии, гиперхолестеринемии, уменьшении количества гликогена в тканях. Под воздействием глутаминовой кислоты, внесенной в рацион с дефицитом белка и йода, возрастает потребление кислорода животными и стандартный обмен, ускоряется поступление  $I^{131}$  в щитовидную железу, нормализуются отдельные этапы йодного обмена и структура тиреоидной ткани, повышается содержание белковосвязанного йода в крови, происходит снижение уровня холестерина в крови и увеличение запасов гликогена в тканях.

5. Экспериментальный тиреоидиновый токсикоз на фоне достаточного количества белка в диете сопровождается задержкой роста крыс, временным повышением потребления кислорода, выраженной гипofункцией щитовидной железы, уменьшением содержания белка в крови и гликогена в мышцах. Добавление глутаминовой кислоты наряду с тиреоидином в рацион крыс стимулирует рост животных, устраняет нарушения начальных этапов гормонообразовательного процесса, оказывает четкое нормализующее влияние на микроскопическую структуру щитовидной железы и передней доли гипофиза, приводит к снижению уровня холестерина в крови и увеличению содержания гликогена в мышцах.

6. Сочетание тиреоидина с малобелковым рационом осложняет течение тиреотоксикоза, что проявилось в значительном снижении веса животных, стойком возрастании потребления кислорода и стандартного обмена, глубоком нарушении процессов йодирования в щитовидной железе, появлении гиперхолестеринемии. Под влиянием глутаминовой кислоты в этих условиях происходит увеличение поступ-

ления  $I^{131}$  в щитовидную железу, стимуляция большинства изученных этапов процесса йодирования, значительная нормализация структуры тиреоидной ткани и аденогипофиза, снижение содержания холестерина в крови и увеличение количества гликогена в мышцах.

7. Экспериментальный гипотиреоз, вызванный метилтиоурацилом, при наличии достаточного количества белка в рационе сопровождается остановкой роста животных, снижением потребления кислорода и стандартного обмена, гипертрофией щитовидной железы и ее гипофункцией, увеличением содержания белка и холестерина в крови, обеднением гликогенных резервов тканей. Сочетание метилтиоурацила и глутаминовой кислоты еще более снижает потребление кислорода животными, стимулирует один из этапов гормонообразования, увеличивает содержание гликогена в мышцах.

8. Малобелковая диета в сочетании с метилтиоурацилом приводит к значительной потере веса животных, препятствует снижению потребления кислорода и стандартного обмена, вызывает гипофункцию щитовидной железы, сопровождается снижением содержания белка в крови и резкой гиперхолестеринемией, уменьшением содержания гликогена в мышцах и возрастанием его количества в печени. Под действием глутаминовой кислоты, включенной в рацион с метилтиоурацилом и дефицитом белка, наблюдается прибавка веса крыс, значительное снижение потребления кислорода и стандартного обмена, уменьшение содержания неорганического йода и стимуляция одного из этапов процесса йодирования, некоторая нормализация гистологической структуры щитовидной железы и гипофиза и снижение относительного веса последнего, без существенного изменения обмена веществ.

9. Интенсивность процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени снижается после тиреоидэктомии.

Крысы с удаленной щитовидной железой отвечают на гипоксию активацией этих процессов. Однократное введение глутаминовой кислоты (1 г на 1 кг веса) тиреоидэктомированным крысам стимулирует процессы дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени как в условиях нормального атмосферного давления, так и при гипоксии. Коэффициент  $P/O$  во всех случаях изменяется не существенно.

10. Потребление кислорода крысами и стандартный обмен значительно снижаются после удаления щитовидной железы. Введение глутаминовой кислоты снижает, а при гипоксии препятствует снижению потребления кислорода и стандартного обмена. Тиреоидэктомия в значительной мере ослабляет влияние глутаминовой кислоты на эти показатели в нормальных условиях и при гипоксии. Дыхательный коэффициент возрастает после удаления щитовидной железы у крыс. В условиях гипоксии величина дыхательного коэффициента падает у интактных и тиреоидэктомированных крыс, а также после введения глутаминовой кислоты.

11. Острая гипоксия вызывает выраженное угнетение функционального состояния щитовидной железы, что проявляется в снижении потребления кислорода и стандартного обмена, уменьшении поглощения  $^{131}I$  щитовидной железой и содержания белковосвязанного йода в крови. Предварительное введение глутаминовой кислоты животным, находящимся в условиях гипоксии, препятствует угнетению функции щитовидной железы, что отмечено по всем изученным показателям. Физическая нагрузка в виде плавания крыс приводит к резкому угнетению поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. Введение глутаминовой кислоты не снимает этого угнетения.

12. Введение крысам глутаминовой кислоты увеличивает активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в печени и щитовидной же-

лезе в норме и при гипоксии. Под воздействием гипоксии возрастает активность обеих трансаминаз в сыворотке крови. Активность тирозинаминотрансферазы увеличивается после введения глутаминовой кислоты в нормальных условиях в печени, а при гипоксии в щитовидной железе. Пероксидазная активность тиреоидной ткани, повышенная в условиях гипоксии, снижается после введения глутаминовой кислоты. Инъекция глутаминовой кислоты крысам, находящимся в условиях гипоксии, увеличивает активность каталазы в щитовидной железе. Протеолитическая активность тиреоидной ткани резко падает при гипоксии и увеличивается после введения глутаминовой кислоты.

13. Проведенные исследования позволяют считать, что действие глутаминовой кислоты на обмен веществ осуществляется не только путем непосредственного включения ее в тканевые процессы метаболизма, но и опосредованно, через изменение функционального состояния нейроэндокринной системы, в частности щитовидной железы. Полученные результаты уточняют показания и расширяют возможности применения глутаминовой кислоты как лечебного средства и пищевой добавки.

БЛАГОДАРНОСТНО ПИСМО

БЫРАЖАЮ ИСКРЕННЮЮ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТЬ ГЛУБОКОУВАЖАЕМОМУ ПРОФЕССОРУ ГЕНКИНУ АРОНУ МОИСЕЕВИЧУ ЗА ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ТЕМЫ, ПОСТОЯННУЮ КОНСУЛЬТАЦИЮ, ПОДДЕРЖКУ И СОЗДАНИЕ УСЛОВИЙ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ РАБОТЫ.

БЛАГОДАРИЮ КОЛЛЕКТИВ КАФЕДРЫ БИОХИМИИ ЗА ПОВСЕДНЕВНУЮ ТОВАРИЩЕСКУЮ ПОМОЩЬ.

БЫРАЖАЮ ГЛУБОКУЮ БЛАГОДАРНОСТЬ КОЛЛЕКТИВАМ КАФЕДРЫ ГИГИЕНЫ ПИТАНИЯ, БИОХИМИЧЕСКОЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ЦНИЛ ЗА УЧАСТИЕ В ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ.

- 1. Профессор А.А. Генин
- 2. Профессор А.А. Генин
- 3. Профессор А.А. Генин
- 4. Профессор А.А. Генин
- 5. Профессор А.А. Генин
- 6. Профессор А.А. Генин
- 7. Профессор А.А. Генин
- 8. Профессор А.А. Генин
- 9. Профессор А.А. Генин

## Л И Т Е Р А Т У Р А

## а) на русском языке

1. Аббакумова-Зепалова О.Н. -Изменения показателей обмена веществ в тканях крыс при недостаточном белковом питании.  
Гейтер Ю.М.  
Глинка-Черноруцкая Е.Л.  
Мелик-Багдосарова М.С.  
Турченко Е.И.  
Тыдман-Четверикова Е.К.  
Укр. биохим. ж., 1950, 22, № 3, 258.
2. Абдурахманов Ф.А. -К вопросу о состоянии липидного обмена при тиреотоксикозе и гипотиреозе.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1965, II, № 4, 6.
3. Абидов А.А.  
Нигматов Н.Н.  
Исаев Э. -Дейодирование тироксина в сердце при тиреотоксикозе.  
В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы, Киев, 1968, 70.
4. Авазбакиева М.Ф.  
Джантлеусова Р.О.  
Махамбетова К.А.  
Усенова Р.Г. -Основной обмен в условиях гор у людей, прибывших из различных климатических зон.  
Мат. симп. "Газообмен в условиях высокогорья (внорме и патологии)", Фрунзе, 1967, 5.
5. Агеев А.Ф. -Белки сыворотки крови при тиреотоксическом зобе до и после операции.  
Казанский мед. ж., 1965, № 4, 43.
6. Адиева С.А. -Профилактика мертворождаемости глютаминовой кислотой.  
Тр. Андиканского мед. ин-та, Ташкент, 1962, 3, 491.
7. Азиев Р.К. -Влияние малых доз семян триходесмы седой на некоторые показатели обменных процессов в условиях малобелко-

вой диеты.

Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 16 секция,  
Ташкент, 1969, 26.

8. Азявчик А.В. -Влияние гормона щитовидной железы на процесс дезаминирования в печени животных, находящихся на малобелковой диете.  
Биохимия, 1949, 14, № 5, 405.
9. Аймухамедова Г.Б.  
Захаров К.П. -Значение и методы получения глутаминовой кислоты, бетанина и их производных. Фрунзе, 1962.
10. Аюпян Ж.И. -Влияние некоторых факторов на адаптивное образование ферментов, участвующих в окислении тирозина в печени.  
Биохимия, 1963, 28, № 4, 643.
11. Аюпян Ж.И. -Влияние гормонов щитовидной желез на обмен аминокислот в организме животных.  
Изв. АН Арм. ССР, биол. науки, 1965, 18, № 7, 65.
12. Аюпян Ш.Р. -Состояние функциональной активности щитовидной железы у кроликов при экспериментальных гипо- и гипертиреозах.  
Здравоохранение Таджикистана, 1965, № 6, 45.
13. Ашмубеков К.М.  
Ачкаев Ш.И. -Материалы к вопросу о сезонных изменениях морфологии щитовидной железы.  
В кн.: Влияние на организм физических и химических факторов внешней среды, Фрунзе, 1967, 32.
14. Александрова Э.И. -Динамика нейтральных мукополисахаридов, гликогена и аскорбиновой кислоты в щитовидной железе крысы при экспериментальном гипер- и гипотиреозе.  
В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы, Киев, 1968, II.
15. Александровская В.И. -Опыт амбулаторного лечения глутаминовой кислотой детей с отсталостью умственно-

го развития разной степени.

Тез. Всес. научн.-практ. конф. по психиатрии детского возраста. М., 1958, 4.

16. Алешин Б.В. -Механизмы регуляции щитовидной железы. В кн.: Механизм действия гормонов, Киев, 1959, 105.
17. Алешин Б.В. -О некоторых актуальных вопросах этиологии и патогенеза зобной болезни. Вр. дело, 1960, № 8, 3.
18. Алешин Б.В. -Зобная болезнь и тиреотоксикоз. О патогенетических соотношениях между зобной болезнью и тиреотоксикозом. Киев, 1965.
19. Алешин Б.В. -Современное состояние теории кортико-висцерального патогенеза зобной болезни. В кн.: Проблемы нейро-эндокринной регуляции. М.-Л., 1966, 7.
20. Алешин Б.В.  
Демиденко Н.С. -Реакция клеток передней доли гипофиза в условиях действия 6-метилтиоурацила. Архив анат., гистол. и эмбриол., 1952, 29, № 3, 82.
21. Алешин Б.В.  
Демиденко Н.С. -Тиреотропная функция гипофиза в условиях действия 6-метилтиоурацила. Архив анат., гистол. и эмбриол., 1953, 30, № 5, 31.
22. Алешин Б.В.  
Демиденко Н.С. -Реакция щитовидной железы на 6-метилтиоурацил в сравнении с ее реакцией на тиреотропный гормон. В кн.: Нервная регуляция эндокринных функций, Киев, 1959, 140.
23. Алешин Б.В.  
Мамина В.В. -Воспроизведение основных симптомов аутиреоидного зоба в эксперименте. Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1961, 7, № 4, 3.
24. Алешин Б.В.  
Мамина В.В. -"Явления рикошета" в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса во время респитуции щитовидной железы после прекращения

- ния действия 6-метилтиоурацила.  
Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 1, 46.
25. Алешин Б.В.  
Цариковская Н.Г.  
-Влияние половых гормонов на состояние щитовидной железы и обмен тиреоидных гормонов.  
Усп. совр. биол., 1965, 59, №2, 284.
26. Алешин Б.В.  
Чупринова С.И.  
-Влияние симпатических импульсов на интра-тиреоидный гормоногенез в условиях ослабления тиреостропной функции гипофиза.  
Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 6, 63.
27. Алиевская Л.А.  
-О регуляции активности глутамат-аланин- и глутамат-аспартаттрансминаз печени и почек гормонами коры надпочечников и щитовидной железы.  
Вопр. мед. химии, 1965, 11, № 3, 57.
28. Алиевская Л.А.  
Капланский С.Я.  
-Влияние гормонов коры надпочечников и щитовидной железы на синтез аминокислот.  
Вопр. мед. химии, 1967, 13, № 1, 83.
29. Алимирзоева Ш.А.  
Ермакова В.П.  
Султанова С.А.  
Давудов М.М.  
-Некоторые биохимические показатели обмена веществ на фоне торможения щитовидной железы при белковой недостаточности.  
Мат. итог. научн. конф. сан.-гиг. фак. Азерб. мед. ин-та, Баку, 1960, 18.
30. Аликвист Х.Д.  
-Белки в питании птиц.  
В кн.: Белки и аминокислоты в питании человека и животных, ИИЛ, М., 1952, 144.
31. Альбанезе А.  
-Белки в питании человека.  
В кн.: Белки и аминокислоты в питании человека и животных, ИИЛ, М., 1952, 99.
32. Аминов М.  
-О динамике аммиака в крови у больных болезнью Боткина, леченных глутаминовой кислотой.  
В кн.: Вопр. теор. и клин. мед., Ростов на/Дону, 1965, 60.
33. Аминов М.  
-О комплексном лечении больных болезнью Боткина с применением глутаминовой кис-

- лоты.  
Автореф. дисс. канд., Ростов на/Дону,  
1967.
34. Андреев А.А. -Магниева соль глутаминовой кислоты при лечении эпилепсии.  
Тр. конф., посвящ. 40-летию науч. иссл. в области белка и применения аминокислот в совр. медицине. М., 1958, 172.
35. Андреев А.А. -Аминокислоты в питании здорового и больного организма.  
Научн. работы медсестер психоневрологической больницы № I им. П.П.Кашенко, М., 1960, 178.
36. Андреев С.З. -О терморегуляции у больных тиреотоксикозом в период предоперационной их подготовки.  
Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 2, 53.
37. Андриасов А.Н.  
Браун Т.А. -Питание и высшая нервная деятельность.  
Л., 1966.
38. Антеева А.В. -Влияние тиреоидных гормонов на протеолитическую активность щитовидной железы крыс.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 5 секция, Ташкент, 1969, 65.
39. Антифьева Б.А. -Скорость включения С-14-глицина в печень, почки и опухоль при нагрузке глутаминовой кислотой в процессе развития перевиваемого рака у мышей.  
Тр. Омского мед. ин-та, Омск, 1962, 137.
40. Аптекарь С.Г. -Характер изменений, возникающих в щитовидной железе от тиоурацила в зависимости от наличия или отсутствия в пище белка.  
Вопр. пит., 1952, II, № 6, 32.
41. Арбузов А.И. -Влияние нервной системы на структуру щитовидной железы при длительном обогаще-

нии организма крыс йодистым калием.

В кн.: Влияние на организмы физических и химических факторов внешней среды. Фрунзе, 1967, 82.

42. Арсланов А.С.

-Влияние тиреоидных гормонов при экспериментальном гипертиреозе на биохимические и гистохимические показатели печени.

В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 71.

43. Арсланов А.С.

Гасанов С.Г.

-Изменения основных показателей азотистого и белкового обмена в крови и печени в зависимости от тяжести течения тиреоидного токсикоза у кроликов.

В кн.: Вопр. эксперим. и клинич. эндокринологии. М., 1965, 3.

44. Ахунбаев И.К.

Коган Д.А.

-Прижизненная пункционная биопсия печени у больных токсическим зобом.

Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 2, 19.

45. Бабаев Т.А.

-К механизму биосинтеза тиреоидных гормонов.

Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 5 секция. Ташкент, 1969, 33.

46. Бабаскин П.М.

-Определение активности глутаминоаспарагиновой и глутамикоаланиновой трансминазы в сыворотке крови.

Лаб. дело, 1966, № 3, 142.

47. Бавина М.В.

Иванова Г.А.

-Сравнительная оценка некоторых методов определения холестерина в сыворотке крови.

Лаб. дело, 1963, № I, 18.

48. Баев А.А.

-Развитие учения об окислительном фосфорилировании.

В кн.: Фосфорилирование и функция. Л., 1960, 8.

49. Балъян И.А.

-К вопросу об аминокислотном обмене у

детей грудного возраста, больных пневмонией.

Тр. I съезда детских врачей Армении. Ереван, 1965, 86.

50. Баранецкая И.С. -Влияние тироксина на тканевое дыхание печени молодняка крупного рогатого скота. В кн.: Физиология и биохимия с.-х. животных, в.5. М., 1967, 29.
51. Баранов В.Г.  
Лоскутова Е.А.  
Пропп М.В. -О механизме подавления функции щитовидной железы тиреоидными гормонами. Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № I, 43.
52. Баранов В.Г.  
Николаенко Н.Ф.  
Потин В.В.  
Степанов Г.С.  
Шляхтина Л.Г. -Патогенез двукратного токсического зоба. Тер. архив, 1968, 40, № 7, 62.
53. Барбашова З.И. -Аклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. М.-Л., 1960.
54. Батуев А.С.  
Сытинский И.А. -Физиологические эффекты гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе позвоночных. Усп. совр. биол., 1965, 59, № I, 128.
55. Безарашвили Л.А. -Влияние серосодержащих аминокислот на некоторые показатели функционального состояния гипофиз - коры надпочечников. Сообщ. АН Груз. ССР, 1967, 47, № 3, 741.
56. Бейли Н. -Статистические методы в биологии. Пер. с англ. М., 1963.
57. Бекмухамедова З.У.  
Сорокин В.М.  
Туракулов Я.Х. -Трийодтиронины в щитовидной железе и крови. Тр. Всес. конф. эндокринологов. М., 1962, 56.
58. Бекмухамедова З.У.  
Туракулов Я.Х. -Иодированные аминокислоты крови при лечении тиреотоксических больных радиоактивным йодом. Тр. конф. по физиол. и патол. щитовидной железы. Ташкент, 1960, II.

59. Белая Н.К. -Опыт лечения параличей при дифтерии глутаминовой кислотой.  
Педиатрия, 1961, № 6, 68.
60. Беленький М.Л. -Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Л., 1963.
61. Бенедикт А.А.  
Дашковская В.С. -Применение глутаминовой кислоты при внутричерепной травме у новорожденных.  
Педиатрия, 1955, № 2, 50.
62. Беркович Е.М. -Энергетический обмен в норме и патологии.  
М., 1964.
63. Берман А.Е. -Об антроповом методе определения сахара в биологических жидкостях. Аннотация.  
Лаб. дело, 1965, № 4, 226.
64. Бериашвили К.  
Коридзе С.  
Чингаридзе М. -Влияние глутаминовой кислоты на сократительную способность матки.  
Тр. ин-та охр. матер. и детства, Тбилиси, 1958, 8, 349.
65. Беспалов И.Г.  
Русских В.В. -Перспективы применения глутаминовой кислоты в неврологической и психиатрической практике.  
Тр. конф. по произв. и использов. аминокислот в медицине, М., 1956, 145.
66. Бессмертный Б.С. -Математическая статистика в клинической и экспериментальной медицине, М., 1967.
67. Бикмуллина С.К.  
Удинцев Н.А. -Изменения гистоструктуры гипофизарно-надпочечниковой системы при введении глутаминовой кислоты.  
Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та, Свердловск, 1968, 324.
68. Бланкледер В.З. -О температурной реакции при экспериментальном гипертиреозе.  
В кн.: Материалы к патологии щитовидной железы на Урале, Свердловск, 1965, 68.
69. Блинова-Липаткина Л.А. -Влияние глутаминовой кислоты на динамику свободных аминокислот сыворотки

- крови при ожоговой болезни.  
 Научн. Тр. аспирантов и ординаторов I Московского мед. ин-та, М., 1967, 171.
70. Блюгер А.Ф.  
 Беленький М.Л.  
 Шустер Я.Я.  
 -К вопросу о механизме повышения активности некоторых ферментов сыворотки крови при действии сильных раздражителей.  
 Вопр. мед. химии, 1964, 10, № 1, 12.
71. Бояркин А.Н.  
 -Быстрый метод определения активности пероксидазы.  
 Биохимия, 1951, 16, № 4, 352.
72. Брагинская Л.Л.  
 -Влияние глутаминовой кислоты и витамина В<sub>1</sub> на некоторые биохимические функции белых крыс с интоксикацией нефтегазами.  
 Тр. Уфимского н.-и. ин-та гигиены и профзабол., Уфа, 1962, 2, 455.
73. Брагинская Л.Л.  
 Геллер Л.И.  
 -О некоторых методах лечения токсических поражений печени.  
 Гигиена труда и проф. забол., 1965, № 6, 15.
74. Бракиш Т.А.  
 -Влияние L-глутаминовой кислоты на высшую нервную деятельность и некоторые показатели белкового обмена у собак.  
 Вопр. пит., 1957, 16, № 2, 20.
75. Бракиш Т.А.  
 -О активном влиянии аминокислот на сердечную мышцу.  
 Вопр. пит., 1960, 19, № 2, 40.
76. Брамидзе Т.Г.  
 Чечелашвили Г.Л.  
 -О функции цитовидной железа в условиях применения 6-метилтетурацила.  
 Тр. н.-и. ин-та онкологии Мин. здравоохран. Груз. ССР, Тбилиси, 1963, 3, 189.
77. Браун А.А.  
 Миррахимов М.М.  
 -Газообмен и морфология цитовидной железа в условиях высокогорья.  
 Мат. симп. "Газообмен в условиях высокогорья (в норме и патологии)", Фрунзе, 1967, 58.
78. Браунштейн А.Е.  
 -Биохимия аминокислотного обмена. М., 1949.

79. Браунштейн А.Е. -Значение аминокислот в питании и регуляции обмена веществ.  
Вопр. пит., 1957, 16, № 5, 18.
80. Браунштейн А.Е. -Главные пути ассимиляции и диссимиляции азота у животных. М., 1957.
81. Браунштейн А.Е. -О специфически динамическом действии белков и аминокислот.  
В кн.: Фосфорилирование и функция. М., 1960, 126.
82. Браунштейн А.Е. -Реакции переноса азотсодержащих групп в процессах биосинтеза и метаболизма аминокислот.  
В кн.: Обмен аминокислот, Тбилиси, 1967, 11.
83. Бреславский А.С. -О регулирующем влиянии йодида на цитовидную железу.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1961, 7, № 1, 34.
84. Броновицкая З.Г.  
Погорелова Т.Н.  
Шербакова Г.В. -Низкомолекулярные азотсодержащие соединения головного мозга при гипероксии.  
Тр. 4 Всес. конф. по биохимии нервной системы, Тарту, 1966, 18.
85. Булатов А.А. -Химия и биохимия тиреокальцитонина.  
Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 3, 109.
86. Бунатян Г.Х. -Новые данные о роли гамма-аминомасляной кислоты в мозговой ткани.  
Тр. 3 Всес. конф. по биохимии нервной системы, Ереван, 1963, 133.
87. Бунатян Г.Х. -Современные представления об обмене  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в мозговой ткани и о ее физиологическом действии.  
В. Всес. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева, 1964, 9, № 4, 412.
88. Бунатян Г.Х.  
Симомян А.С. -Действие  $\gamma$ -аминомасляной кислоты на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени.

Докл. АН Арм. ССР, 1967, 44, № 2, 75.

89. Бурцева Л.В.  
Карпуть С.Н.  
Комарова Б.П.  
Непочесович Н.С.  
Островский Ю.М.  
-Некоторые данные к характеристике белкового обмена при тиреотоксикозе.  
Тр. Всес. конф. эндокринологов, М., 1962, 74.
90. Быстрицкая И.Г.  
-Влияние глутаминовой кислоты на антикоагулирующее действие гепарина и белки своретки крови в условиях гипоксии.  
Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та, Свердловск, 1968, 263.
91. Валов А.П.  
-Влияние глутаминовой кислоты на напряжение кислорода в скелетных мышцах животных в норме и при гипоксии.  
Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та, Свердловск, 1968, 325.
92. Валов А.П.  
-О длительности влияния глутаминовой кислоты на напряжение кислорода и окислительно-восстановительный потенциал в некоторых органах белых крыс в условиях гипоксии.  
Мат. 32 и 33 годичных научных сессий Свердловского мед. ин-та, Свердловск, 1970, 53.
93. Ван Лир  
Стикней К.  
-Гипоксия. Пер. с англ. М., 1967.
94. Ван Чжун-Янь  
-Об окислении тирозина срезами печени адреналектомизированных крыс и крыс с белковой недостаточностью.  
Биохимия, 1960, 25, № 5, 941.
95. Вангенгейм К.А.  
Двалидзе Ю.Ф.  
Пиленкова Г.А.  
Удинцев Н.А.  
-О влиянии глутаминовой кислоты на судороги, осложняющие инсулиновую гипогликемию.  
Сов. мед., 1962, № II, 89.
96. Васильев В.Ю.  
Морозов В.И.  
-Определение сродства пиридоксальфосфата к аминокислотам.  
Вестник Ленингр. ун-та, 1966, № 9, 143.
97. Васильева Э.Н.  
-Влияние стрессорных раздражителей на со-

держание липидов в печени при качественно различном питании.

В кн.: Проблемы биохимической адаптации, М., 1965, 35.

98. Васильева В.В.  
Сейфулла Х.И.  
Хованская М.Г. -Окислительное фосфорилирование в печени белых крыс под влиянием длительных воздействий АКТГ, кортизона и гидрокортизона.  
В кн.: Фармакология и химия, М., 1965, 55.
99. Васюкова Е.А.  
Лесникова В.И.  
Рындина М.Г. -Глюкокортикоидная и минералокортикоидная функция надпочечников при токсическом зобе.  
В кн.: Актуальные вопр. клинич. эндокринологии, М., 1967, 95.
100. Великосельская А.А. -Определение связанного с белком йода кинетическим радионидно-нитритным методом.  
Сб. научн. тр. Ивановского гос. мед. ин-та, в. 31, Иваново, 1965, 74.
101. Верещагина В.М. -Влияние введения глутаминовой кислоты и версена на ферментативное окисление адреналина гомогенатами сердечной мышцы крыс, отравленных хлористым марганцем.  
В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике, Свердловск, 1966, 40.
102. Верещагина В.М. -Влияние марганца, глутаминовой кислоты и ЭДТА на некоторые стороны обмена катехоламинов. Дисс. канд., Свердловск, 1968.
103. Вершиковская Н.В. -Влияние малобелкового питания на функцию цитовидной железы.  
В кн.: Гигиенические нормативы и оздоровление внешней среды, Киев, 1961, 42.
104. Виноградов А.Д. -Ингибирование окисления янтарной кислоты оксалоацетатом.  
Биохимия, 1967, 32, № 6, 1271.
105. Владимиров Г.Е.  
Сытинский И.А. -Обмен гамма-аминомасляной кислоты и ее роль в функциональной деятельности нерв-

- ной системы.  
Усп. совр. биол., 1961, 51, № 1, 3.
106. Владимирова Н.И. -К вопросу профилактики слабости родовой  
Малкина Э.С. деятельности .  
В кн.: Итоговая научная сессия ин-та ОММ,  
Свердловск, 1960, 62.
107. Вогралик В.Г. -Некоторые механизмы тиреотоксикоза.  
Вогралик М.В. В кн.: Вопросы нейроэндокринной патологии,  
Горький, 1965, 82.
108. Вогралик М.В. -Оксигенация тканей при диффузном токсичес-  
Каламников С.П. ком зобе.  
В кн.: Вопр. эксперим. и клинич. эндокри-  
нологии. М., 1965, 31.
109. Вогулкина Т.Э. -Использование глутаминовой кислоты при ле-  
чении экссудативного диатеза у детей.  
Тр. Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1963,  
42, 62.
110. Вогулкина Т.Э. -Использование глутаминовой кислоты в пе-  
диатрической практике.  
В кн.: Биологическое действие глутамино-  
вой кислоты на организм в эксперименте и  
клинике. Свердловск, 1966, 110.
111. Вогулкина Т.Э. -Использование глутаминовой кислоты при ги-  
поксических состояниях у детей.  
Педиатрия, 1968, № 8, 71.
112. Вогулкина Т.Э. -Некоторые биохимические сдвиги у детей ,  
Буйнякова Е.К. леченных глутаминовой кислотой.  
В кн.: Вопр. гематологии и иммунологии.  
Свердловск, 1965, 287.
113. Вогулкина Т.Э. -Опыт использования глутаминовой кислоты  
Малыкова Т.В. для стимуляции лактации у кормящих женщин.  
Вопр. охр. матер. и детства, 1966, II, №1, 82.
114. Войнар А.И. -Биологическая роль микроэлементов в орга-  
низме животных и человека. М., 1960.
115. Войткевич А.А. -Антитиреоидное действие сульфаниламидов и  
тиоуреатов. М., 1957.

116. Войткевич А.А. -Гипоталамическая регуляция тиреостимулирующей функции передней доли гипофиза. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, № 5, 111.
117. Войткевич А.А. -Реакция щитовидной железы на йодид и бромиды после предварительного возбуждения тиреостимулятором. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 9, № 4, 25.
118. Волгарев М.Н. -Изменения в печени при холино-белковой недостаточности и алиментарные факторы, способствующие процессам восстановления. Вопр. пит., 1964, 23, № 2, 35.
119. Волков А.Н. -Методика определения сахара в крови на фотоалентроколориметре ФЭК-М. Вр. дело, 1965, № 5, 147.
120. Волков Б.Н.  
Степачков К.А.  
Наместников А.Ф. -Глутамат натрия и его использование в консервах и пищевых концентратах. Консервная и овощесушильная промышленность 1957, № 4, 4.
121. Волков М.С. -Влияние глутаминовой кислоты на гипоксемию, вызванную метгемоглобинообразованием. В кн.: Новое в физиологии и патологии дыхания. М., 1961, 43.
122. Волков М.С. -Влияние глутаминовой кислоты на гемопоэз и синтез гемоглобина у анемизированных кроликов. Мат. 4 объединенной Уральской конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Челябинск, 1962, 46.
123. Волков М.С. -Эффективность глутаминовой кислоты как пищевой добавки в нормальный и малобелковый рацион крыс при различном функциональном состоянии щитовидной железы. Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 5 секция. Ташкент, 1969, 79.

124. Волков М.С. -Изменение функции щитовидной железы под влиянием глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии.  
Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 67, № 7, 34.
125. Волков М.С. -Изменение содержания холестерина в крови под влиянием глутаминовой кислоты в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.  
В кн.: Мат. 3 конф. по проблеме "Значение жира в питании и расширение ассортимента продуктов питания с использованием растительных жиров". М., 1969, 2, 194.
126. Волков М.С.  
Генкин А.М.  
Удинцев Н.А. -Влияние глутаминовой кислоты на некоторые обменные процессы в условиях гипоксии.  
Тр. 9 съезда Всес. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов. Минск, 1959, 2, 75.
127. Волков М.С.  
Глотов Н.А. -Изменение интенсивности основного обмена и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени под влиянием глутаминовой кислоты при гипоксии и тиреоидотомии.  
Укр. биохим. ж., 1968, 40, № 5, 431.
128. Волков М.С.  
Ивутинков В.И. -Влияние глутаминовой кислоты на биохимические процессы при тиреоидном токсикозе крыс, содержащихся на рационе с различным количеством белка.  
Укр. биохим. ж., 1969, 41, № 5, 549.
129. Волков М.С.  
Мухорина К.В. -Изменение функционального состояния щитовидной железы и обмена веществ при совместном воздействии глутаминовой кислоты и метилтиоурацила.  
Укр. биохим. ж., 1970, 42, № 5, 603.
130. Волкова Т.Н. -Влияние глутаминовой кислоты на гемопозитическую систему у детей, страдающих болезнью Дауна.  
Педиатрия, 1960, № 5, 81.
131. Волкова Т.Н. -Применение глутаминовой кислоты и особен-

- Русских В.В. ности выделения некоторых аминокислот у детей с болезнью Дауна.  
Ж. невроп. и психиатр., 1956, 56, № 9, 750.
132. Воскресенский О.Н. - Холин и его биологическая роль.  
Максимович Я.Б. Усп. совр. биол., 1967, 64, № I(4), 52.
133. Бундер П.А. - Процессы саморегуляции в эндокринной системе. М., 1965.
134. Выговский В.П. - Влияние антигипотиреоидных препаратов на некоторые биохимические показатели крови у больных тиреотоксикозом.  
Галибей Б.М.  
Подорожний П.Г. В кн.: Заболевания эндокринных органов. Ивано-Франковск, 1964, 33.
135. Высокогорский В.Е. - Белки крови у крыс после частичной гепатэктомии и при введении в этих условиях глутамата натрия и некоторых других веществ.  
В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 64.
136. Гаджиев Ф.М. - Влияние йода на содержание белковых фракций молока коров.  
Тр. сектора физиологов АН Азерб. ССР, 1965, № 8, 92.
137. Галенко В.Е. - Опыт применения глутаминовой кислоты в психиатрической клинике.  
Гаврилова Н.А.  
Скуинь Э.Я. Ж. невропатол. и психиатр., 1955, 55, № II, 856.
138. Ганелина И.Е. - Обмен липидов и атеросклероз (Вопросы регуляции обмена липидов и патогенеза атеросклероза). М.-Л., 1965.  
Комарова И.Н.  
Криворученко И.В.  
Липовецкий Б.М.
139. Гаргашьян А.А. - Азотистый и холестериновый обмен у больных эндемической зобной болезнью до и после лечения радиоактивным йодом.  
Бобер И.П.  
Парацак А.П. В кн.: Заболевания эндокринных органов. Ивано-Франковск, 1964, 46.

140. Гасанов С.Г.  
Арсланов А.С. -Изменения показателей азотистого обмена в печени в зависимости от тяжести течения тиреотоксикоза у кроликов. Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 65, № 3, 63.
141. Гельман Г.М. -К лечению эпилепсии глутаминовой кислотой. В кн.: Эксперим. и клинич. неврология. Минск, 1958, 2(17), 269.
142. Генес С.Г. -О роли эндокринных желез в компенсаторных реакциях организма. В кн.: Совр. вопр. эндокринологии. М., 1963, 163.
143. Генкин А.М.  
Волков М.С. -О восстановлении метгемоглобина глутаминовой кислотой. Бюлл. exper. биол. и мед., 1959, 47, № 3, 50.
144. Генкин А.М.  
Волков М.С. -О торможении метгемоглобинообразования глутаминовой кислотой. Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, 49, № 5, 72.
145. Генкин А.М.  
Волков М.С. -К вопросу о механизме торможения глутаминовой кислотой образования метгемоглобина в животном организме. В кн.: Вопр. теор. мед., Свердловск, 1962, 333.
146. Генкин А.М.  
Высокогорский В.Е.  
Каминский Э.Т. -Влияние глутаминовой кислоты и глюкозы на химический состав и белково-синтетическую функцию регенерирующей печени. Тр. I конф. биохимиков республик Средней Азии и Казахстана, Алма-Ата, 1966, 105.
147. Генкин А.М.  
Глотов Н.А. -Влияние глутаминовой кислоты на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях регенерирующей печени. Мат. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов с участием практич. врачей. Уфа, 1966, 275.

148. Генкин А.М.  
Глотов Н.А.  
-Влияние глутаминовой кислоты на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени в норме и при гипоксии. Бюлл. exper. биол. и мед., 1967, 63, № 2, 50.
149. Генкин А.М.  
Ждакина К.С.  
-Влияние глутаматов на минеральный обмен организма в норме и при гипоксии. Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 21 секция. Ташкент, 1969, 64.
150. Генкин А.М.  
Никифоров А.П.  
-Влияние введения глутаминовой кислоты на ее содержание в тканях крыс в норме и при гипоксии. Укр. биохим. ж., 1967, 39, № 2, 204.
151. Генкин А.М.  
Никифоров А.П.  
Ждакина К.С.  
-Влияние глутамата натрия на содержание свободной глутаминовой кислоты и аланина, натрия и калия в скелетной и сердечной мышцах в норме и при гипоксии. Тр. Всес. конф. по мышечной биохимии. Л., 1966, 34.
152. Генкин А.М.  
Смолина Т.Н.  
Согрина К.А.  
-Влияние глутаминовой кислоты на некоторые обменные процессы при нарушениях мозгового кровообращения у новорожденных детей. Тр. научной сессии Свердл. ин-та ОММ. Свердловск, 1957, 9.
153. Генкин А.М.  
Удинцев Н.А.  
-Влияние глутаминовой кислоты на потребление кислорода животными в условиях гипоксии. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 35, № 5, 58.
154. Генкин А.М.  
Удинцев Н.А.  
-Влияние глутаминовой кислоты на некоторые обменные процессы в условиях гипоксии и физической работы. Бюлл. exper. биол. и мед., 1959, 38, № 8, 56.
155. Генкин А.М.  
Удинцев Н.А.  
Волков М.С.  
-О механизме повышения адаптации к гипоксическим состояниям после введения глутаминовой кислоты.

- Глотов Н.А. В кн.: Пробл. биохимической адаптации. М., 1965, 62.
156. Генкин А.М. -Роль глутаминовой кислоты в механизме  
Удинцев Н.А. адаптации к некоторым стрессовым состояниям.  
Волков М.С. Мат. 3 Всес. совещания по экологической  
Глотов Н.А. физиологии, биохимии и морфологии. Новоси-  
бирск, 1967, 137.
157. Генкин А.М. -О механизме влияния глутаминовой кислоты  
Удинцев Н.А. на обменные процессы в организме.  
Волков М.С. Здравосхр. Казахстана, 1966, № 9, 43.  
Глотов Н.А.  
Ждахина К.С.  
Никифоров А.П.
158. Герасимья Г.К. -К методике определения функции щитовидной  
Шолохов С.В. железы у крыс методом введения радиоактив-  
ного йода.  
Бюлл. exper, биол. и мед., 1960, 50,  
№ 8, 124.
159. Гершеневич З.С. -Глутаминовая кислота и тканевое дыхание  
Кричевская А.А. мозга при действии повышенного давления  
кислорода.  
Биохимия, 1952, 17, № 6, 684.
160. Гершеневич З.С. -Аммиак в механизме нервной деятельности.  
Кричевская А.А. Тез. докл. I биохимич. конф. прибалтий-  
ских республик и Белоруссии. Тарту, 1960, 31.
161. Гершеневич З.С. -Гамма-аминомасляная кислота и метаболизм  
Кричевская А.А. мозга.  
Погорелова Т.Н. В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в  
Шортанова М.Х. деятельности нервной системы. Л., 1964, 28.  
Шугалец В.С.  
Эмирбеков Э.Э.
162. Герштейн Л.М. -Некоторые стороны обмена глутаминовой кис-  
Доведова Е.Л. лоты в различных образованиях двигательного  
анализатора.  
Ж. невропат. и психиатр., 1968, 68, № 6,  
865.

163. Гефтер Ю.М.  
Добринская М.А.  
Захарова А.В.  
Романчук Л.А.  
Рубина Х.М.  
Четверикова Е.К.  
Шербак И.Г.  
-Терапевтические воздействия на измененные показатели обмена веществ в тканях белых крыс при гипоксии. II Сообщение. В кн.: Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. Л., 2, 44.
164. Гиттер А.  
Гельмейер Л.  
-Справочник по клиническим функциональным методам исследования. М., 1966.
165. Глотов Н.А.  
-Влияние глутаминовой кислоты на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени intactных и адреналэктомированных животных в норме и при гипоксии.  
В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 15.
166. Глотов Н.А.  
-Влияние введения глутаминовой кислоты на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени при некоторых состояниях организма. Дисс. канд. Свердловск, 1967.
167. Глотов Н.А.  
-Влияние глутаминовой кислоты на активность НАД-зависимых дегидрогеназ и НАД<sub>2</sub>:цитохром С-редуктазы в митохондриях печени в норме и при гипоксии.  
Мат. 32 и 33 годичных научных сессий Свердлов. мед. ин-та. Свердловск, 1970, 51.
168. Глушакова Н.Е.  
Таранович Г.Л.  
Лагуто Ф.М.  
-Некоторые показатели тканевого обмена при пониженной функции щитовидной железы. Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1964, 10, № 6, 24.
169. Голдобина Т.В.  
-Экспериментальные исследования действия тиреостатических веществ (метилтиоурацила и перхлората калия) на некоторые показатели обменных процессов.  
Тез. докл. конф. по физиол. и патол. щито-

- видной железы. Ташкент, 1960, 15.
170. Голиков А.П. -Влияние витамина В<sub>6</sub> на распределение меченого холестерина в  $\beta$ -липопротеидах сыворотки крови при экспериментальной гиперхолестеринемии.  
Вопр. мед. химии, 1967, 13, № 1, 3.
171. Гололобов А.Д. -Повышение питательной ценности белка синтетическими аминокислотами.  
Прикл. биохимия и микробиология, 1966, 2, № 1, 96.
172. Гольбер Л.М.  
Кандрор В.И. -Нарушение метаболизма миокарда при тиреотоксикозе (экспериментальное исследование).  
Кардиология, 1967, 7, № 1, 53.
173. Гольбер Л.М.  
Кандрор В.И. -Механизм действия тиреоидных гормонов на сердце.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда, тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 142.
174. Гольбер Л.М.  
Неговская А.В. -Некоторые показатели липидного обмена в печени при экспериментальном тиреоидном токсикозе (к патогенезу тиреотоксической печени).  
Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 1, 67.
175. Гольдберг Л.И. -Микроопределение активности трансаминаз в крови и моче.  
Лаб. дело, 1965, № 1, 22.
176. Горанов И.  
Апостолов И. -Сравнительная оценка некоторых методов определения холестерина в сыворотке крови.  
Лаб. дело, 1967, № 10, 594.
177. Горбунова З.В.  
Ясакова О.И.  
Удинцев Н.А. -Влияние глутаминовой кислоты на окислительные процессы при недостаточности кровообращения у больных ревматическими пороками сердца.  
Тер. архив, 1960, 32, № 8, 50.
178. Горбунова М.П. -Субмикроскопическая структура тиреоидно-

- го эпителия при действии тироксина.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, 60, №9, 112.
179. Гордон Б.Г.  
-О метаболизме аммиака в ткани мозга при экспериментальном нарушении функции печени.  
Тр. 3 Всес. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 237.
180. Гордон Б.Г.  
Корякина Т.О.  
-Глутаминовая кислота при печеночной недостаточности у больных porto-кавальным анастомозом.  
Клин. мед., 1960, 38, № 4, 103.
181. Горлова И.Н.  
-Применение глутаминовой кислоты при осложненных родах, как метод профилактики мертворождаемости.  
Реф. научных работ Свердл. н.-и. ин-та ОММ, Свердловск, 1960, 32.
182. Горячая Г.А.  
Данилейко В.И.  
-Газообмен в условиях приспособления к высокогорному климату.  
Мат. симп. "Газообмен в условиях высокогорья в норме и патологии" и конф. "Высокогорный климат и больной организм". Фрунзе, 1965, 14.
183. Горячев С.П.  
Иношин В.М.  
-Распределение в организме метил-тиоурацила и действие его на нуклеиновый обмен тиреоидного эпителия.  
Тр. Казахск. ин-та клинич. и эксперим. хирургии АМН СССР, Алма-Ата, 1965, 10, 84.
185. Горячев С.П.  
Чернов В.К.  
Попов Т.А.  
-О влиянии метил-тиоурацила на нуклеиновый обмен тиреоидного эпителия и гормональную функцию цитовидной железы.  
Тр. I конф. биохимиков республик Ср. Азии и Казахстана. Алма-Ата, 1966, 214.
186. Гот А.  
-Действие аминокислот на активность системы гипофиз - кора надпочечников.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1962, 8, № 1, 33.

187. Готовцева Е.П. -Интенсивность обменяемости амидных групп глутамина и белков в мозгу при введении L-15-глутаминовой кислоты.  
Укр. биохим. ж., 1964, 36, № 5, 685.
188. Григорьев П.Я. -Характеристика белкового состава сыворотки крови у больных токсическим зобом.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1965, II, № 3, 48.
189. Григорьев П.Я.  
Мачинская В.П. -Состояние обменных процессов при токсическом зобе в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.  
Тр. Благовещ. мед. ин-та. Благовещенск, 1966, 8, 88.
190. Гроллман А. -Клиническая эндокринология и ее физиологические основы. Пер. с англ. М., 1969.
191. Губарев Е.М.  
Грабенко И.К.  
Галаев Ю.В.  
Кобзарь Н.А. -Значение уреазы бруцелл в патогенезе бруцеллеза и лечение этого заболевания глутаминовой кислотой и аденозинтрифосфатом.  
Каз. мед. ж., 1959, № 3, 29.
192. Гупало Е.Е. -Ранние гистохимические изменения в печени молодых крыс при белково-холиновой недостаточности.  
Архив пат., 1967, 29, № 3, 53.
193. Гурович Д.С.  
Беспалов И.Г. -Некоторые вопросы клинической оценки различных лекарственных форм глутаминовой кислоты.  
Тр. конф. по произв. и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 25.
194. Гусев Е.И. -Обмен аминокислот при прогрессирующих мышечных дистрофиях. Автореф. дисс. канд. М., 1967.
195. Давидова С.Я.  
Дроздова Г.А.  
Шапот В.С. -О двух формах каталазы в печени и перевариваемых гепатомах.  
Вопр. мед. химии, 1966, 12, № 2, 163.
196. Демиденко Н.С. -Структурные и функциональные изменения в гипофизе и в щитовидной железе в условиях

действия 6-метилтиоурацила.

Тр. 5 Всес. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Л., 1951, 665.

197. Демко Е.Б.

-Влияние меди на состояние щитовидной железы белых крыс на фоне преимущественно углеводистого питания при йодной недостаточности.

Вопр. пит., 1967, 26, № 2, 42.

198. Демко Е.Б.

-Экспериментальные данные о влиянии кобальта и меди на щитовидную железу при йодной недостаточности на фоне оптимального и преимущественно углеводистого питания.

В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 21.

199. Демченко Н.П.  
Литвинова А.М.

-Сравнительная характеристика эффективности чистой глутаминовой кислоты и некоторых ее солей при пневмонии у детей.

Мат. 32 и 33 годовичных научных сессий Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1970, 309.

200. Джафарова З.Ф.

-Изучение полного азотистого обмена у кур в связи с подкормкой их препаратами йода. Изв. АН Азерб. ССР, сер. биол. н., 1965, № 5, 108.

201. Дзгоева Т.О.

-Изменение газообмена у собак под влиянием инъекции тироксина.

Физиол. ж., 1958, 4, № 1, 90.

202. Диксон М.  
Уэбб Э.

-Ферменты. Пер. с англ. М., 1966.

203. Дмитриев В.Ф.

-Глутаминовая кислота (Свойства, роль и значение в обмене мозга).

Изв. Иркутского с.-х. ин-та, Иркутск, 1959, 15, 90.

204. Добринская М.А.

-Влияние глутаминовой кислоты на показатели углеводного обмена тканей белых крыс в условиях гипоксии.

В кн.: Влияние кислородной недостаточнос-

- ти на обмен веществ. в тканях. Л., 1962, 2, 49.
205. Доведова Е.Л. -Об особенностях окисления некоторых субстратов в митохондриях различных отделов мозга.  
Тр. 4 Всес. конф. по биохимии нервной системы. Тарту, 1966, 41.
206. Дозорец Ю.П. -Функциональное состояние печени у больных токсическим зобом до и после оперативного лечения.  
Клин. мед., 1968, 66, № 10, 49.
207. Дольник В.Р. -Энергетический обмен и эволюция животных.  
Усп. совр. биол., 1968, 66, № 2(5), 276.
208. Дороган Р.В.  
Маслич Г.М.  
Панасюк А.Л.  
Складман Р.А. -Белковые фракции сыворотки крови и головного мозга при различных функциональных состояниях щитовидной железы.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 5 секция. Ташкент, 1969, 88.
209. Доста Г.А. -Влияние гормона щитовидной железы на активность глюкозо-6-фосфатазы печени и крови.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1963, 55, № 6, 59.
210. Драгунова Н.С. -Лечение детских церебральных параличей глутаминовой кислотой.  
Педиатрия, 1955, № 2, 59.
211. Дразнин Н.М. -Радиоактивный йод в клинике. Минск, 1961.
212. Дударев В.П.  
Соколянский И.Ф. -Влияние высокогорья на функциональное состояние тиреоидэктомизированных крыс.  
Мат. симп. "Газообмен в условиях высокогорья в норме и патологии" и конф. "Высокогорный климат и больной организм". Фрунзе, 1965, 19.
213. Дяблова П.В. -Влияние глутаминовой кислоты на холинэргическое возбуждение в периферических

- синапсах.  
Физиол. ж. СССР, 1960, 66, № 6, 690.
214. Дяблова П.Е. -Влияние глутаминовой кислоты на холинэргическое возбуждение в центральных и периферических синапсах.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1960а, 49, № 1, 83.
215. Егоров П.И.  
Цфасман А.Э. -Радиоактивный йод в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. М., 1962.
216. Егоров П.И.  
Цфасман А.Э. -К диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы радиоактивным йодом.  
Тер. архив, 1967, 39, № 3, 5.
217. Еремин Ю.Н. -Роль жира в развитии экспериментального зоба. Дисс. канд., 1959, Свердловск.
218. Еремин Ю.Н. -Влияние пониженных количеств жира на состояние щитовидной железы в условиях комбинированного действия струмигенов.  
Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1968, 267.
219. Ефимов А.С. -Значение нейровегетативных нарушений в патогенезе эндемического зоба.  
В кн.: Вопр. нейро-эндокринной патологии и рефлекторной терапии. Горький, 1960, 13.
220. Жалыбина А.Т. -Опыт лечения рахитической миопатии глутаминовой кислотой.  
Тр. Воронежского мед. ин-та. Воронеж, 1963, 50, 87.
221. Кангелова М.Б. -Активность митохондриальной моноаминоксидазы некоторых органов кроликов при экспериментальном тиреоидном токсикозе различной тяжести.  
В кн.: Актуальные вопр. гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 88.
222. Ждахина К.С. -Влияние введения солей глутаминовой кислоты на электролитный состав мочи белых крыс.

В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике, Свердловск, 1966, 73.

223. Ждахина К.С. -Влияние глутамата кальция на содержание натрия и калия в крови и тканях белых крыс в норме и при гипоксии. Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1968, 215.
224. Ждахина К.С. -Влияние солей глутаминовой кислоты на обмен натрия и калия в организме в норме и при гипоксии. Дисс. канд., Свердловск, 1969.
225. Живков В.  
Понайотов Б. -Кислоторастворимые нуклеотиды печени нормальных и тиреотоксикозных кроликов. ДАН СССР, 1969, 184, № 6, 1439.
226. Жмурин Л.М. -Дифференциация пола и развитие куриных эмбрионов под влиянием амидов моноаминодикарбоновых кислот. Мат. 4 Всес. конф. по физиологич. и биохимич. основам повышения продуктивности с.-х. животных. Боровск, 1966, I, 287.
227. Закс М.Г. -Ингибиторы щитовидной железы. Усп. совр. биол., 1947, 23, № I, 37.
228. Замотаев И.П. -Влияние глутамата кальция на некоторые показатели гемодинамики больных диффузным пневмосклерозом. В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 100.
229. Замотаев И.П. -Хронические пневмонии с диффузным пневмосклерозом у рабочих металлургов. Дисс. докт., Свердловск, 1967.
230. Замотаев И.П. -Хронические пневмонии с диффузным пневмосклерозом. Свердловск, 1969.
231. Замотаев И.П.  
Ждахина К.С. -Обмен калия, натрия и кальция у больных диффузным пневмосклерозом с легочной и легочно-сердечной недостаточностью и его

изменения при применении глутамата кальция.

В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 88.

232. Замотаев И.П.  
Удинцев Н.А. -О влиянии глутаминовой кислоты на некоторые показатели обмена у больных пневмо - склерозом.  
В кн.: Новое в физиологии и патологии дыхания. М., 1961, 84.
233. Замотаев И.П.  
Удинцев Н.А. -Влияние глутамата кальция на мочевую экскрецию недоокисленных продуктов у больных диффузным пневмосклерозом с легочной и легочно-сердечной недостаточностью.  
В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 96.
234. Замотаев И.П.  
Удинцев Н.А.  
Астафьев Д.А. -Уровень 17-оксикортикостероидов крови в эксперименте и у больных пневмосклерозом при введении глутаминовой кислоты.  
Патол. физиология и эксперим. терапия, 1967, II, № 3, 72.
235. Запара Е.М.  
Ноткина Л.Г. -Влияние аминокислот на накопление биомассы пекарских дрожжей при недостатке биотина.  
Прикл. биохимия и микробиология, 1967, 3, № 3, 309.
236. Захарова А.В. -Влияние глутаминовой кислоты на содержание АТФ, минерального фосфора и креатинфосфата в тканях крыс в условиях гипоксии.  
В кн.: Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. Л., 1962, 2, 53.
237. Захарян А.Б. -Основной обмен у лиц, проживавших в условиях высокогорья Арагац.  
Мат. симп. "Газообмен в условиях высокогорья (в норме и патологии)". Фрунзе, 1967,

238. Златкина А.Р.  
Лигалов В.П. -Некоторые показатели липоидного обмена при тиреотоксикозе.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1964, 10, № 5, 33.
239. Златкина А.Р.  
Тер-Григорьева Е.Н. -Жировой обмен при тиреотоксикозе ( по гистохимическим исследованиям биопсии печени и биохимическим данным).  
Тер. архив, 1966, 38, № 5, 63.
240. Золотаревский В.Б.  
Левышсон В.И. -Гистохимическое изучение белкового обмена тиреоидной ткани при различных функциональных состояниях (экспериментальное исследование).  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1960, 6, № 1, 52.
241. Зубков Л.А.  
Фурдуй Ф.И. -Экспериментальная модель неврогенного хронического тиреотоксикоза.  
Тез. докл. научн. конф., посвящ. 100-летию со дня выхода в свет труда И.М.Сеченова "Рефлексы головного мозга". Одесса, 1963, 71.
242. Зубкова Е.И. -Изменения секреторных нейронов при разной концентрации тиреоидного и полового гормонов.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1960, 6, № 4, 66.
243. Зуфаров К.А.  
Расулев Н.И.  
Чикова С.С.  
Шилова Е.К. -Некоторые данные цитологических и биохимических исследований узловых форм зоба при гипертиреозном состоянии.  
в кн.: Вопр. физиологии и патологии щитовидной железы. Ташкент, 1961, 40.
244. Иванов В.И.  
Розенберг П.А. -Влияние глутаминовой кислоты на некоторые биохимические реакции при интоксикации метиловым спиртом.  
Фармак. и токсикол., 1954, 17, № 1, 46.
245. Иванов В.И.  
Розенберг П.А. -Влияние глутаминовой кислоты на содержание фосфорных соединений в мозгу.

- Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 39, № 2, 33.
246. Иванов К.П. - Физиологические механизмы химической терморегуляции и их особенности при гипоксии. Физиол. ж. СССР, 1964, 50, № 12, 1476.
247. Иванова И.И.  
Вундер П.А. - Зобный эффект метилтиоурацила у крыс в условиях частичной декорткации больших полушарий головного мозга. Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1962, 8, № 4, 45.
248. Игнатъев М.Д. - Морфологические изменения щитовидной железы при длительном введении 6-метилтиоурацила. В кн.: Вопр. клинич. и теоретич. мед., Киев, 1964, 135.
249. Ильченко М.Д.  
Первин В.А. - Количественное изменение белков крови и молока под воздействием тироксина с метионином. Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 23 секция. Ташкент, 1969, 13.
250. Ионин М.Л.  
Слободской В.Р. - Влияние лечебного применения неорганического йода на уровень общего и связанного с белками йода сыворотки крови. Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 1, 3.
251. Исаакян Л.А.  
Избинский А.Л. - Материалы к вопросу о сезонных изменениях газообмена и теплопродукции. Бюлл. exper. биол. и мед., 1951, 32, № 11, 353.
252. Исиченко Н.А. - Липиды и гликоген печени при блокаде функции щитовидной железы метилтиоурацилом. Бюлл. exper. биол. и мед., 1953, 36, № 10, 33.
253. Исламбеков Р.К.  
Кадыров И.К. - Гистохимические исследования нуклеиновых кислот при злокачественном зобе. В кн.: Актуальные вопр. гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 26.
254. Ишутинов В.И. - Влияние рационов с различным содержанием

белка на проявления тиреотоксикоза у животных.

Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1968, 266.

255. Иштутинов В.И.  
Бисмуллина С.К. -Морфологические изменения в щитовидной железе белых крыс при введении тиреоидина на фоне рациона с различным содержанием белка.  
Мат. 32 и 33 годичных научных сессий Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1970, 103.
256. Иштутинов В.И.  
Волков М.С. -Влияние различного количества белка в питании на некоторые обменные процессы при экспериментальном тиреотоксикозе.  
Мат. 29 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1966, 15.
257. Кабак Я.М. -Вещества, блокирующие гормональную функцию щитовидной железы.  
Усп. совр. биол., 1949, 28, № 2(5), 187.
258. Кабак Я.М.  
Никитина М.М. -Участие гипоталамуса в регуляции щитовидной железы.  
Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, № 2, 3.
259. Кабак Я.М.  
Павлова Е.Б. -Изменения в передней доле гипофиза при введении в организм метилтиоурацила.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1946, 21, № 4, 17.
260. Казакова Т.Б. -Молекулярная структура и проницаемость митохондрий животной клетки.  
Усп. совр. биол., 1965, 60, № 2(5), 199.
261. Казантинова Г.М. -Выделение 17-кетостероидов и 17-кетогенных стероидов с мочой у больных эндемическим зобом и тиреотоксикозом.  
Тер. архив, 1968, 40, № 11, 88.
262. Казанцева В.С.  
Капленский С.Я. -О механизме нарушения окисления тирозина в печени при белковой недостаточности.  
Биохимия, 1956, 21, № 5, 528.

263. Кайдин Д.А. -Влияние лимонной кислоты на экспериментальную гиперхолестеринемию и атеросклероз у кроликов.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 65, №3, 36.
264. Кайдин Д.А. -Влияние яблочной кислоты и карбонатов щелочных и щелочно-земельных металлов на обратное развитие алиментарной гиперхолестеринемии и атеросклероза у кроликов.  
Патол. физиология и exper. терапия, 1968а, 12, № 2, 72.
265. Калашников С.П., Сиднев Б.Н. -Возрастные особенности системы тканевого дыхания разных органов крыс при тиреоидном токсикозе.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда, I секция. Ташкент, 1969, 88.
266. Калинина К.П. -Исследование функционального состояния щитовидной железы у больных со стертыми формами тиреотоксикоза.  
В кн.: Вопр. профилактики и лечения зоба на Урале. Свердловск, 1961, 234.
267. Калинина К.П. -К оценке внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы при токсическом зобе.  
Мат. 32 и 33 годичных научных сессий Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1970, 197.
268. Калликорм А.П. -Исследование йодидпероксидазной активности в нормальных и патологически измененных щитовидных железах.  
В кн.: Вопр. exper. и клинич. эндокринологии. М., 1965, 53.
269. Калужный И.Т. -Клинико-лабораторные методы исследования функции щитовидной железы, применяемые в клинике внутренних болезней.  
В кн.: Функция щитовидной железы при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фрунзе.

1966, 5.

270. Калужный И.Т.  
Белекова Р.Б. -Функция щитовидной железы у здоровых и больных жителей разных высот Киргизии. Мат. симп. "Газообмен в условиях высокогорья (в норме и патологии)". Фрунзе, 1967, 82.
271. Камалин Р.Г.  
Новсесян С.Г. -Некоторые стороны регуляции обмена глутамата, аспартата и гамма-аминомасляной кислоты в митохондриальной фракции мозговой ткани. В кн.: Вопр. биохимии мозга, Ереван, 1966, 40.
272. Каминский Э.Т. -Влияние глутаминовой кислоты и некоторых других веществ на содержание нуклеиновых кислот и белка в печени в разные сроки после частичной гепатэктомии. В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 56.
273. Кан К.Э. -Изменения в гистоструктуре щитовидной железы под воздействием метилтиоурацила. Бюлл. exper. биол. и мед., 1949, 27, №1, 54.
274. Кандренкова Н.А.  
Кузнецов В.А. -Динамика 17-оксикортикостероидов у больных тиреотоксическим зобом в связи с лечением. Кав. мед. ж., 1968, № 2, 25.
275. Кандрор В.И. -К вопросу о функциональном состоянии коры надпочечников при тиреоидиновом токсикозе. В кн.: Вопр. exper. и клинич. эндокринологии. М., 1965, 54.
276. Кандрор В.И. -Катехоламины и тиреоидные гормоны. В кн.: Биогенные амины. М., 1967, 295.
277. Кандрор В.И.  
Салахова Н.С. -Синтез белка в миокарде при экспериментальном тиреотоксикозе в условиях дополнительной функциональной нагрузки на сердце.

Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 5 секция.  
Ташкент, 1969, 43.

278. Кандрор В.И.  
Эстер К.М. -Чувствительность гипертиреоидизированных кроликов к прессорному влиянию адреналина. Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 65, №1, 38.
279. Капланский С.Я. -Вопросы патологии обмена белков и аминокислот. I. Некоторые проблемы патологии обмена аминокислот. В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. М., 1962, 253.
280. Капланский С.Я.  
Акопян Ж.И. -Адаптивные изменения обмена тирозина в организме животных. Усп. совр. биол., 1966, 61, № 2, 161.
281. Капланский С.Я.  
Ван Чжун-Янь -Окисление тирозина в организме животных и адаптивное образование ферментов, участвующих в его обмене. Вопр. мед. химии, 1961, 7, № I, 227.
282. Капланский С.Я.  
Нясседова К.Н.  
Протасова Т.Н. -Адаптация обмена аминокислот при изменении содержания белка в питании и под влиянием различных гормональных систем. В кн.: Пробл. биохимич. адаптации, М., 1965, 20.
283. Караев А.И.  
Ковальский В.В.  
Гаджиев Ф.М. -Хроматографические исследования под содержащих органических соединений щитовидной железы при ее различных функциональных состояниях. Изв. АН Азерб. ССР, сер. биол. н., 1968, № 2, 105.
284. Кардашев В.Л.  
Кубли С.Х.  
Невструева В.С. -О содержании катехинаминов в эндокринных железах и сердце белых крыс при гипофункции щитовидной железы и экспериментальном тиреоидиновом токсикозе. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1964, 10, № 2, 95.
285. Касавина Б.С. -Нуклеиновые кислоты в нормальной щитовид-

- Кольчинская Т.А. ной железе и при разных формах ее патологии.  
Бронштейн М.Э.  
Иванова В.Б. ДАН СССР, 1964, 158, № 4, 999.
286. Касавина Б.С. -Мукополисахариды (гликозаминогликаны) щитовидной железы при изменении тиреоидной функции.  
Романов Ю.А.  
Кольчинская Т.А. Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 15 секция. Ташкент, 1969, 39.
287. Касьянов В.М. -Роль глутаминовой кислоты в нормализации деятельности центральной нервной системы.  
Данилина Е.И. Уч. зап. каф. анат. и физиол. человека и животных Моск. пед. ин-та им. В.И.Ленина. М., 1960, 3, 121.
288. Катунума Н. -Роль изоэнзимов трансаминазы в обмене веществ.  
Окада М.  
Фудзино А.  
Катунума Т.  
Матсузава Т. В кн.: Химия и биология пиридоксалевого катализа. М., 1968, 155.
289. Кахана М.С. -Кортико-висцеральная регуляция функции щитовидной железы. Кишинев, 1960.
290. Кац А.М. -Колориметрический метод количественного определения сахара в крови феррицианидом.  
Канторович А.С.  
Андреев В.А. Лаб. дело, 1965, № 4, 223.
291. Квятковская А.И. -Изучение обмена у детей, больных полиомиелитом.  
Тр. конф., посв. 40-летию научных исслед. в обл. белка и применения аминокислот в сов. мед. М., 1958, 210.
292. Клейн Е.Э. -Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты и ее количественное распределение в разных отделах головного мозга.  
Сообщ. АН ГССР, 1954, 15, 13.
293. Клосовский Б.И. -К вопросу применения глутаминовой кислоты при недоразвитии мозга типа болезни Дауна.  
Русских В.В. Педиатрия, 1955, № 2, 42.
294. Ковальский В.В. -Синтез йодированных соединений в щитовид-

- Густун В.В.                   ной железе овец в различных условиях геохимической среды.  
Докл. ВАСХНИЛ, 1966, № 6, 26.
295. Ковтуняк Н.А.           -Влияние гипофункции щитовидной железы на процессы гликогенеза и РНК-азную активность печени.  
Цапок П.И.  
Мещиен И.Ф.  
Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 1, 64.
296. Коган В.Н.               -Дыхательные ферменты при экспериментальной дисфункции щитовидной и половых желез.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 8 секция, Ташкент, 1969, 33.
297. Козлов Н.Б.             -Влияние глутаминовой кислоты на содержание аммиака, глутамина, мочевины, сахара, молочной кислоты и ацетоновых тел в крови депанкреатизированных собак.  
Вопр. мед. химии, 1962, 8, № 2, 204.
298. Колли Е.А.              -Влияние пероксидазы на синтез тироксина *in vitro* (к вопросу о механизме биохимического синтеза тироксина).  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1953, 36, № 1, 27.
299. Колли Е.А.              -Влияние различных факторов на процессы биологического синтеза тироксина щитовидной железой.  
Тр. 2 междунар. конф. по мирному использованию атомной энергии. М., 1959, 5, 251.
300. Колли Е.А.              -Биосинтез тиреоидных гормонов в условиях гипофункции щитовидной железы.  
Тр. I Всес. биохим. съезда, симп. I-15. М.-Л., 1963, 185.
301. Колли Е.А.              -Биосинтез тиреоидных гормонов.  
В кн.: Некоторые вопр. клинич. и эксперим. эндокринологии. Кишинев, 1967, 44.
302. Колли Е.А.              -Распределение меченого тироксина в некоторых эндокринных железах крыс.  
Попов А.П.  
Пробл. эндокринолог., 1968, 14, № 3, 90.

303. Колосова А.П. -Влияние глутаминовой кислоты и некоторых других веществ на содержание вакуат-кислорода в моче детей с экссудативным диатезом. В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 116.
304. Колосовская В.Ф. -О соответствии кривой поглощения радиоактивного йода основному обмену и морфологическим изменениям щитовидной железы при тиреотоксикозе. Мат. к патологии щитовидной железы на Урале, Свердловск, 1965, 72.
305. Колотилова А.И.  
Рачев Р.Р. -Влияние некоторых веществ на окислительное фосфорилирование в митохондриях сердечной мышцы. Тр. 2 Всес. биохим. съезда. Тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 268.
306. Комарова Т.Ф.  
Тендлер Д.С.  
Соколова Е.В. -Опыт определения связанного с белком йода в крови человека и различных видов животных. Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1964, 10, № 4, 72.
307. Кометнани П.А. -Обмен аминокислот в головном мозгу. В кн.: Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 99.
308. Кометнани П.А.  
Клейн Е.Э. -О путях ресинтеза аденозинтрифосфата. Использование  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и  $\beta$ -аланина в реаминировании адениловой системы головного мозга. Сообщ. АН ГССР, 1955, 16, 691.
309. Конарева М.В. -К вопросу о функциональном состоянии коры надпочечников у больных с различной тяжестью тиреотоксикоза. Тр. Всес. конф. эндокринолог., М., 1962, 229.
310. Кондрашова М.Н. -Предпосылки к проверке предположения о специфической роли янтарной кислоты в

обеспечении энергией восстановительных процессов после рабочего акта (при физиологическом торможении). Пушкино, 1968.

311. Кондрашова М.Н. -Биохимический цикл возбуждения.  
В кн.: Митохондрии, ферментативные процессы и их регуляция. М., 1968а, 122.
312. Кондрашова М.Н. -Субстрат окисления как регулятор энерго-  
Родионова М.А. продукции в дыхательной цепи.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. Тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 241.
313. Кравец Э.М. -Лечение кальциевой солью глутаминовой кис-  
Бенедикт А.А. лоты кровоизлияний в центральную нервную систему у новорожденных.  
Тр. конф. по произв. и использов. аминокислот в мед., М., 1956, 135.
314. Крайнев С.И. -Об активности и каталитической емкости каталазы крови.  
Биохимия, 1962, 27, № 5, 780.
315. Крайнев С.И. -Модификация прибора-смесителя для определения активности каталазы при краткосрочной реакции с перекисью водорода.  
Лаб. дело, 1964, № 9, 569.
316. Красильников Н.А. -Аминокислоты из микроорганизмов.  
Усп. совр. биол., 1961, 52, № 2(5), 148.
317. Кремер Ю.Н. -Биохимия белкового питания. Рига, 1965.
318. Кремер Ю.Н. -Динамика некоторых показателей состо-  
Александровская Н.Б. яния белкового обмена при белковом голодании и в процессе восстановления нарушений, вызванных белковым голоданием.  
Гром Н.П.  
Ковнат В.Л.  
Коста А.Я.  
Пупеле О.Я.  
В кн.: Вопр. питания здорового и больного организма. Рига, 1960, 61.
319. Кретович В.Л. -Производство глутаминовой кислоты путем  
Яковлева В.И. биосинтеза.  
Изв. АН СССР, сер. биол., 1960, № 2, 197.

320. Кричевская А.А.  
Гершенович В.С.  
Щербатых В.П. -Образование амиака гомогенатами мозга и печени из амидов в условиях повышенного давления кислорода.  
Биохимия, 1959, 24, № 3, 459.
321. Крымский Л.Д. -Изменения желез внутренней секреции при алиментарной белковой недостаточности и последующем кормлении животных пищей, содержащей 18% белка.  
В кн.: Вопр. пит., М., 1950, 127.
322. Кулиева Г.А.  
Гаузер Е.Г.  
Мирзазаде С.А.  
Исмаилзаде А.И.  
Керебчевская Т.Э. -Метионин в лечении тиреотоксикоза.  
Мат. респ. конф. эндокринологов. Баку, 1960, 113.
323. Куликова Н.Л. -Активность трансаминаз крови и тканей при мышечной деятельности различной длительности.  
Укр. биохим. в., 1966, 38, № 3, 247.
324. Кухарская Э.П. -К вопросу о лечении тиреоидином больных узловатым нетоксическим зобом.  
Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 1, 15.
325. Ларина М.А. -Содержание кортикостероидов в крови, оттекающей от надпочечника кроликов с экспериментальным тиреоидиновым токсикозом.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1962, 8, № 2, 26.
326. Ларина М.А. -Функциональное состояние коры надпочечников при нарушении деятельности щитовидной железы в эксперименте и клинике (Лит. обзор).  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1964, 10, № 3, 118.
327. Ларионова Е.М. -Влияние ионизирующего излучения и низкой температуры на содержание и обмен аминокислот в организме животных. Дисс. канд. Свердловск, 1968.

328. Ларионова Т.И. -Углеводно-фосфорный обмен и окислительный обмен в печени и скелетных мышцах в норме и при экспериментальном тиреотоксикозе.  
Вопр. мед. химии, 1956, 2, № 5, 378.
329. Лебедева М.Б. -Участие щитовидной железы в процессах адаптации гликозо-6-фосфатазы печени у крыс.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1965, II, № 5, 89.
330. Левин Ф.Б. -Простой спектрофотометрический метод определения активности тирозинаминотрансферазы.  
Вопр. мед. химии, 1969, 15, № 3, 315.
331. Левитин В.Я. -Рибонуклеиновая кислота в ткани нормальной щитовидной железы в эндемичной по зобу местности.  
В кн.: Эндемический зоб в Ферганской долине. Андикан, 1964, 95.
332. Лейбсон Л.Г. -Сахар крови. Регуляция содержания сахара в крови у животных и человека. М.-Л., 1962.
333. Лейтес Ф.Л. -Гистохимические особенности обмена липидов при экспериментальном гипотиреозе.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1962, 8, № 5, 56.
334. Ленинджер А. -Митохондрия. Молекулярные основы структуры и функции. Пер. с англ. М., 1966.
335. Лисовская Г.М. -Вопросы теории и практики электрогистерографических исследований. Дисс. докт. Свердловск, 1963.
336. Лисовская Г.М.  
Генкин А.М.  
Гоз М.С. -Влияние веществ, стимулирующих обмен в организме, на биоэлектрическую активность матки.  
Тр. 3 Уральской конф. физиол., биохим. и фармак., Ижевск, 1960, 146.

337. Лисовская Г.М.  
Пронина Г.М.  
Генкин А.М. -Влияние глутаминовой кислоты на биотоки матки при различных состояниях центральной нервной системы небеременных крольчих.  
Тр. 4 Уральской конф. физиол., биохим. и фармако., Челябинск, 1962, 146.
338. Ловчиков А.А. -Дизэнцефальный синдром и функция щитовидной железы.  
В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., 1966, 291.
339. Ловягина Т.Н.  
Сивичина Т.А. -К вопросу о влиянии метилтиоурацила на развитие эндогенной гиперхолестеринемии у кроликов.  
Кардиология, 1967, 7, № 3, 122.
340. Лопатина Л.А. -Снижение активности ферментов переаминирования в печени как следствие поражения митохондрий при алиментарной недостаточности.  
Мат. 2 совещания по клинич. биохимии инфекционных болезней и симп. по клинич. биохимии болезней печени. Рига, 1963, 146.
341. Лопатина Л.А. -Активность трансаминаз и щелочной фосфатазы при алиментарных поражениях печени.  
Вопр. мед. химии, 1964, 10, № 5, 494.
342. Львляк А.Н. -Функциональное состояние печени и коры надпочечников у больных тиреотоксикозом.  
Вр. дело, 1966, № 5, 122.
343. Львляк А.Н.  
Шуст И.В. -Функция коры надпочечников у белых крыс при длительной гипертиреозидемии.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1965, 11, № 4, 96.
344. Львляк А.Н.  
Шуст И.В. -Активность неспецифических фосфатаз щитовидной железы при диффузном токсическом зобе и тиреотоксической аденоме.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1969, 15, № 2, 27.
345. Маевский Е.И. -Эффективность окислительного фосфорили-

рования митохондрий миокарда при введении глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии.

Тр. 2 Всес. биохим. съезда, 21 сессия.  
Ташкент, 1969, 93.

346. Маевский Е.И. -Влияние глутаминовой кислоты на окислительное фосфорилирование митохондрий некоторых органов при гипоксии.  
Мат. 32 и 33 годовых научных сессий Свердлов. мед. ин-та. Свердловск, 1970, 54.
347. Майорова В.Ф. -Изменение нейросекреции гипоталамуса при введении тиреоидина.  
В кн.: Гистохимия в нормальной и патологич. физиологии. Новосибирск, 1967, 250.
348. Майстер А. -Биохимия аминокислот. ИИЛ, М., 1961.
349. Макаев Д.А. -Аминокислотный состав ткани щитовидной железы при различных формах зобной болезни.  
В кн.: Физиология и патология эндокринной системы. Харьков, 1965, 287.
350. Макаревич-Гальперин Л.М.  
Успенко С.Н. -Некоторые данные о механизме действия фолликулина и октэстрола в организме крыс с измененной функцией щитовидной железы.  
В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, 176.
351. Макарова А.Ф. -Влияние различного характера мышечной деятельности на АТФ-азную активность миелина.  
Укр. биохим. ж., 1958, 30, № 2, 230.
352. Мак-Мльвейн Г. -Биохимия и центральная нервная система.  
ИИЛ, М., 1962.
353. Мельменко Н.М. -Биоэлектрическая активность головного мозга крыс при введении тиреоидина и 6-метилтиоурацила в условиях реакции напряжения и адреналектомии.

- Физиологич. ж. СССР, 1968, 54, № 2, 176.
354. Мамедов З.М. - Некоторые данные о профилактике и лечении эндемического зоба и тиреотоксикоза в Азербайджанской ССР.  
В кн.: Вопр. сердечно-сосудистой и эндокринной патологии. Баку, 1964, 133.
355. Мамзева В.В. - Содержание дикарбоновых аминокислот и их амидов в животном организме.  
Биохимия, 1955, 20, № 4, 450.
356. Мамина В.В. - Возможность пролиферации тиреоидной паренхимы в условиях гипофизэктомии.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1962, 8, № 6, 23.
357. Манойлов С.Е. - Каталаза, ее свойства и регуляция активности.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда, тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 107.
358. Манойлов С.Е.  
Делудов В.И. - Влияние каталазы на рост перевиваемой лимфосаркомы и на некоторые стороны обмена веществ.  
Вопр. онкологии, 1964, 10, № 12, 42.
359. Манойлов С.Е.  
Сидорова Н.Д.  
Челядина Л.Д.  
Граникова А.В.  
Грановская М.Л. - Влияние комбинированного действия каталазы и цитохрома С на процессы фосфорилирования в митохондриях печени белых крыс.  
Биохимия, 1967, 32, № 4, 722.
360. Маркелова В.Ф. - Скорость и динамика распределения глутаминовой кислоты по различным отделам мозга крыс.  
Тр. Центр. ин-та усовер. врачей. М., 1966, 87, 209.
361. Маркелова В.Ф.  
Левачев М.М. - Включение С-14-ацетата в холестерин и сквален тканей крыс при холино-белковой недостаточности.  
Вопр. пит., 1967, 26, № 6, 44.
362. Маркелова В.Ф. - К вопросу о биосинтезе холестерина при

- Ляпков Б.Г. разбалансированном питании.  
Полякова М.В. Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 16 секция.  
Ташкент, 1969, 42.
363. Маркова М.Н. -Определение общего холестерина и липоид-  
Покровский А.А. ного фосфора в микрокапле сыворотки крови.  
Лаб. дело, 1964, № 3, 145.
364. Мартиносон Э.Э. -Влияние аммиака, глутаминовой кислоты и  
Тягепылд Л.Я. мочевины на прижизненные изменения микро-  
структуры белков мозга в связи с функцио-  
нальным состоянием.  
Биохимия, 1961, 26, № 6, 984.
365. Маслова К.К. -Сопоставление данных исследования основно-  
го обмена и исследований функции цитовид-  
ной железы посредством  $I^{131}$  при различ-  
ных стадиях атеросклероза и гипертоничес-  
кой болезни.  
Тез. докл. 10 научной сессии ин-та тера-  
пии АМИ СССР. М., 1959, 17.
366. Махнамов Г.М. -К вопросу о зобогенных свойствах некоторых  
Латинов А. овощей Узбекистана.  
Вопр. пит., 1965, 24, № 5, 23.
367. Мацука Г.Х. -Акцепторная активность транспортной РНК  
Сквирская Э.Б. при голодании.  
Бабий Т.И. Укр. биохим. ж., 1968, 40, № 2, 115.  
Батурина И.Д.  
Позднякова Т.М.  
Хоменко А.К.
368. Медведева Г.И. -К вопросу об изменении энергетического  
обмена при экспериментальном гипертире-  
озе.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1963,  
9, № 4, 30.
369. Медовар Е.Н. -О содержании АТФ и продуктов ее распада  
в скелетной и сердечной мышцах при гипер-  
тиреозе.  
Укр. биохим. ж., 1964, 36, № 2, 253.

370. Мерезинский М.Ф. -Нарушения углеводного обмена при заболеваниях человека. Минск, 1967.
371. Меркулов М.Ф. -Сравнительное влияние различных анти-  
тиреоидных препаратов на способность щито-  
видной железы концентрировать радио -  
активный йод.  
Сб. научных работ сотр. ЦНИЛа 2 Моск.  
мед. ин-та. М., 1958, I, 33.
372. Меркулов М.Ф. -Распределение и метаболические превраще-  
ния антитиреоидных веществ в условиях  
комбинированного применения.  
Тез. докл. конф. по физиологии и патоло-  
гии щитовидной железы. Ташкент, 1960, 29.
373. Миррахмедов М.  
Янгунаев Р. -Бiosинтез и метаболизм гормонов щитовид-  
ной железы в динамике развития гелиотри-  
нового цирроза печени.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция.  
Ташкент, 1969, 113.
374. Миррахимов М.М. -Основной обмен в высокогорье.  
Мат. симп. "Газообмен в условиях высоко-  
горья в норме и патологии" и конф. "Вы-  
сокогорный климат и больной организм".  
Фрунзе, 1965, 26.
375. Миррахимов М.М. -Основной обмен и его изменения в услови-  
ях высокогорья.  
Мат. симп. "Газообмен в условиях высоко-  
горья (в норме и патологии)". Фрунзе,  
1967, 89.
376. Мирходжаев А.Х.  
Муратходжаев Н.К. -К вопросу стандартизации радиоiod-тестов,  
применяющихся при изучении функциональ-  
ного состояния щитовидной железы.  
Мед. ж. Узбекистана, 1964, № 8, 72.
377. Мисьяк Б.М.  
Глушакова Н.Б.  
Таранович Г.Л. -Некоторые показатели азотистого обмена в  
головном мозгу у животных с нарушенной  
функцией щитовидной железы.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция.  
Ташкент, 1969, 116.

378. Михайлов Г.А.  
Захарова Л.И.  
Прохорова М.И. -Эндогенные источники биосинтеза аминокислот в головном мозге.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 7 секция.  
Ташкент, 1969, 5.
379. Михайлов Ю.М. -Новое в лечении зоба. Применение корти-  
костероидов в хирургии тиреотоксикозов.  
Свердловск, 1967.
380. Михлин Д.М. -Биохимия клеточного дыхания. М., 1960.
381. Мищенко Л.И.  
Френкель С.Р. -Некоторые превращения глутаминовой кис-  
лоты в ткани мозга крыс при нарушении  
его функции в условиях интоксикации  
окисью углерода.  
Укр. биохим. ж., 1966, 38, № 6, 585.
382. Миртумова Н.А. -Тиреоглобулин и катепсины клеточных фрак-  
ций цитовидной железы при некоторых фор-  
мах тиреоидной патологии.  
В кн.: Вопр. эксперим. и клинич. эндок-  
ринологии. М., 1965, 100.
383. Миртумова Н.А. -Внутриклеточное распределение активности  
тиреоидных протеаз и содержание тиреоид-  
ных гормонов в крови при некоторых пато-  
логических состояниях цитовидной железы  
человека.  
Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 1, 61.
384. Миртумова Н.А.  
Старосельцева Л.К. -Исследование йодоаминокислотного состава  
и углеводных компонентов тиреоглобу-  
лина в норме и при нарушении функции  
цитовидной железы.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция.  
Ташкент, 1969, 34.
385. Инацаканов Т.С.  
Блчакян М.С. -Изменение общего белка и белковой фрак-  
ции сыворотки крови при тиреотоксикозах  
разной тяжести, до и после консерватив-  
ного лечения.  
В кн.: Некоторые вопросы патологии эн-  
докринной системы. Ереван, 1965, 72.

386. Могилевская Г.П. -Материалы к биохимической характеристике гипоксического состояния при праводеленности бульбуса сердца (тетраде Фалло). Дисс. канд. Новосибирск, 1967.
387. Модестов В.К.  
Агафонцев А.А.  
Чернышова Н.Н.  
Троицкая Е.С. -Определение функционального состояния цитовидной железы методом непрерывной регистрации поглощения радиоактивного  $^{59}\text{Fe}$ .  
Тр. центр. ин-та усовер. врачей. 1966, 87, 55.
388. Мысляева А.В. -Лечение печеночной комы глутаминовой кислотой.  
Тр. 4 научной сессии Актыбинского мед. ин-та. Алма-Ата, 1965, 79.
389. Мясников Л.А. -Атеросклероз (Происхождение, клинические формы, лечение). М., 1960.
390. Назарова Э.М. -К вопросу о применении глутаминовой кислоты в комплексе с другими лечебными факторами при лечении осложнений туберкулезного менингита.  
Педиатрия, 1955, № 2, 54.
391. Назырова В.Е. -Содержание общего йода и его фракций в нормальной цитовидной железе и у больных диффузным токсическим зобом.  
Мед. ж. Узбекистана, 1963, № 6, 11.
392. Накамура Х. -Влияние L-аспарагиновой кислоты на гиперхолестеринемия, вызванную голодом, у кроликов.  
Реф. ж. биох., 1966, № 11, 1407.
393. Натаров В.В. -Прикизенная радиоиндикация функции цитовидной железы у крыс.  
Лаб. дело, 1964, № 11, 666.
394. Недзвецкий С.В. -Влияние характера питания на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии.  
Тез. докл. 9 научной сессии ин-та питания АМН СССР. М., 1955, 12.

395. Неймарк А.И. -Об изменении ферментобразующей функции печени при тиреотоксикозе.  
Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 4, 52.
396. Несын И.Н. -Изменение некоторых показателей тканевого обмена у кроликов при длительном кормлении струмигенами (к вопросу о роли гипоксии в патогенезе зубной болезни).  
Пробл. Эндокринолог., 1968, 14, № 6, 80.
397. Нигматов Н. -Дыхание срезов ткани щитовидной железы при различных функциональных состояниях.  
В кн.: Вопр. биологии и краевой мед., Ташкент, 1963, 4, 337.
398. Нигматов Н.  
Балтбаев М.М. -Взаимосвязь интенсивности тканевого дыхания и гормонообразования в щитовидной железе в зависимости от ее гистоструктуры.  
В кн.: Физиология и патология щитовидной железы. Ташкент, 1966, 54.
399. Нигматов Н.  
Саипов Т. -Интенсивность дейодирования в щитовидной железе и состав йодистых компонентов в крови, оттекающей от железы.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция. Ташкент, 1969, 36.
400. Никифоров А.П. -О влиянии введения глутаминовой кислоты на содержание свободных аминокислот в тканях в норме и при гипоксии.  
В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 47.
401. Никифоров А.П. -Влияние глутаминовой кислоты на содержание свободных аминокислот в тканях в норме и при гипоксии. Дисс. канд. Свердловск, 1967.
402. Никифоров А.П.  
Идахина К.С. -К вопросу о всасывании глутамата натрия при пероральном и подкожном введении.  
Мат. 29 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1966, 12.

403. Николаев О.В. -Современное состояние проблемы эндемического зоба.  
В кн.: Совр. вопр. эндокринологии. М., 1960, I, 265.
404. Николаев О.В. -Эндемический зоб и перспективы его ликвидации.  
Тр. 2 Всес. конф. эндокринологов. М., 1962, 296.
405. Николаев О.В. -Современное направление в изучении эндемического зоба в свете задач его ликвидации.  
Мат. выездной научной сессии Всес. ин-та экспер. эндокринологии. Иркутск, 1963, 3.
406. Нилова Н.С. -О содержании свободных аминокислот в больших полушариях головного мозга.  
Укр. биохим. ж., 1963, 35, № 2, 220.
407. Нилова Н.С. -Аминок- и ГАМК-трансаминазная активность ткани головного мозга.  
ДАН СССР, 1966, 166, № 2, 483.
408. Новикова Н.В. -Динамика изменения белковой картины крови, кровяного давления и основного обмена у кроликов под влиянием тиреоидэктомии и 6-метилтиоурацила.  
В кн.: Вопр. физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, 1962, 138.
409. Обляров Д. -Результаты профилактики эндемического увеличения щитовидной железы и зоба у жителей Ферганской долины и у школьников г. Ташкента.  
В кн.: Эндемический зоб в Ферганской долине. Ташкент, 1964, 105.
410. Одинокова В.А.  
Штанге Н.Б. -Активность йодидпероксидазы зобноизмененной щитовидной железы.  
Архив патологии, 1967, 29, № 3, 42.
411. Ойвин И.А. -Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований.

- Патолог. физиол. и exper. терапия, 1960, 4, № 4, 76.
412. Огорокова Ю.И. -О влиянии различных видов белка в питании на особенности экспериментального зоба. Уч. зап. Моск. н.-и. ин-та гигиены, 1962, № 12, 21.
413. Огорокова Ю.И. -Влияние различного содержания белка и йода в питании на проявление тиреотоксикоза у животных. Мат. Респ. итоговой научной конф. По гигиене, 1963, 112.
414. Огорокова Ю.И.  
Мухорина К.В.  
Волков М.С. -Влияние глутаминовой кислоты на некоторые биохимические и физиологические показатели крыс, находившихся на диете, недостаточной по содержанию йода и с различным количеством белка. Вопр. пит., 1966, 25, № 3, 69.
415. Огорокова Ю.И.  
Мухорина К.В.  
Волков М.С. -Влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы и некоторые показатели обмена. Вопр. пит., 1967, 26, № 6, 20.
416. Ольнянская Р.П. -Очерки по регуляции обмена веществ. М.-Л., 1964.
417. Орехович В.Н.  
Левянт М.И. -Тканевые протеиназы: химическая и физико-химическая характеристика, биологические функции. Тр. 2 Всес. биохим. съезда. Тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 42.
418. Орещенко Н.И. -Влияние 4-метилурацила на накопление и расходование гликогена в печени. Вопр. пит., 1968, 27, № 3, 32.
419. Орлов А.Ф. -Тиреокальцитонин - гипокальциемический гормон щитовидной железы (обзор литературы). Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 1, 109.
420. Островский Ю.М. -Активность транскетолазы в некоторых тка-

- Требухина Р.В.           ных при экспериментальном тиреотоксикозе.  
Тр. Всес. конф. эндокринол., М., 1962, 306.
421. Оцука И.           -Различия в индукции аминотрансферазных  
изоферментов.  
Реф. ж. биох., 1966, 15, 263.
422. Оперович А.М.  
Мильнер Б.И.           -К методике определения глутаминовых транс-  
аминаз в сыворотке крови.  
Лаб. дело, 1965, № II, 662.
423. Павлова Е.Б.       -Гистохимическое изучение содержания глю-  
копротеидов в передней доле гипофиза крыс  
после кастрации и при блокаде функции ци-  
товидной железы метилтиоурацилом.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958,  
4, № I, 13.
424. Панин Л.Е.       -Влияние АКГГ на развитие гиперхолестери-  
немии у голодающих кроликов.  
Вопр. мед. химии, 1965, II, № I, 75.
425. Панисяк В.И.  
Козлов Н.В.           -О лечении теплового удара в эксперимен-  
тальных условиях.  
Патол. физиол. и экспер. терапия, 1960,  
4, № 6, 57.
426. Парина Е.В.  
Мищенко В.П.       -Изменение концентрации свободных амино-  
кислот в скелетных мышцах животных раз-  
ного возраста в зависимости от содержания  
белка в пище.  
Тр. Всес. конф. по мышечной биохимии.  
М.-Л., 1966, 102.
427. Пасхина Т.С.     -Определение глутамино-аспарагиновой и  
глутамино-аланиновой аминотранс-  
аминаз) в сыворотке крови человека. М.,  
1959.
428. Перфильева З.В. -Материалы к эффективности йодной профи-  
лактики у школьников Шалинского района.  
В кн.: Вопр. профилактики и лечения зоба  
на Урале. Свердловск, 1961, 25.
429. Перцовский А.И. -Некоторые данные о различных методах оп-

- Писаренко П.И.      ределения холестерина в сыворотке крови. Лаб. дело, 1967, № 2, 102.
430. Петрова М.М.      -Радиоактивный йод в лечении диффузного токсического зоба. М., 1968.  
Курбатова Л.И.
431. Петрова С.А.      -К вопросу о содержании ДНК в ядрах фолликулярного эпителия щитовидных желез экспериментальных животных в возрастном аспекте и при физической нагрузке.  
В кн.: Методы физ.-хим. анализа. Ростов / на Дону, 1965, 196.
432. Петухов М.И.      -Влияние гипоксии и АКТГ на состояние углеводного резерва тканей белых крыс.  
Бюлл. экпер. биол. и мед., 1960, 49, №3, 57.
433. Пикулев А.Т.      -Содержание свободных аминокислот, примыкающих к циклу трикарбоновых кислот, в головном мозгу при рентгеновском облучении.  
Докл. АН БССР, 1966, 10, № 10, 789.  
Довгалевиц И.И.
434. Питель Н.Я.      -Влияние лечения йодом на липоиды, белковые и липопротеиновые фракции крови и основной обмен у больных атеросклерозом.  
Тер. архив, 1962, 34, № 4, 53.
435. Плотникова Ю.И.    -О влиянии белка в питании на развитие зоба. Дисс. канд. Свердловск, 1958.
436. Погодаев К.И.      -Биохимия эпилептического приступа. М., 1964.
437. Погодаев К.И.      -Окислительное фосфорилирование в различных отделах головного мозга кроликов при плавании.  
Укр. биохим. ж., 1968, 40, № 5, 496.  
Турова Н.Ф.  
Барышников В.А.
438. Поёмный Ф.А.      -Опыт лечения арахно-энцефалита препаратом "лейцин" и магниевой солью глутаминовой кислоты.  
Тр. конф. по произв. и использ. аминокислот в мед. М., 1956, 89.  
Никольская З.А.
439. Похотиленко Г.М. -Содержание пиридиновых коферментов в тканях крыс при гипертиреозе.

Укр. биохим. ж., 1967, 39, № 2, 218.

440. Покотиленко Г.М. -Взаимосвязи некоторых витаминов и тиреоидных гормонов.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 14 секция.  
Ташкент, 1969, 90.
441. Покровский А.А. -Некоторые актуальные вопросы гигиены питания.  
Вопр. пит., 1967, 26, № 5, 42.
442. Покровский А.А. -Физиолого-биохимические аспекты питания и пищевая промышленность.  
Прикл. биохимия и микробиология, 1967, 3, № 5, 513.
443. Покровский А.А. -Материалы по распределению альдозаз, транс-  
аминаз и эстераз в клетках печени.  
Арчаков А.И.  
Девиченский В.М. ДАН СССР, 1964, 158, № 2, 474.  
Шумкина О.Б.
444. Покровский А.А. -Изменение митохондриальных ферментов при  
Гаппаров М.М.-Г. белковой недостаточности.  
Цитология, 1968, 10, № 9, 1133.
445. Покровский А.А. -К вопросу об адаптационных изменениях фер-  
Тутельян В.А. ментных констелляций лизосом и митохонд-  
Гаппаров М.М.-Г. рий.  
Вопр. мед. химии, 1968, 14, № 5, 553.
446. Покровский А.А. -Ферментные спектры крови и печени при  
Щербакова А.И. холино-белковой недостаточности.  
Вопр. мед. химии, 1965, 11, № 3, 100.
447. Покровский А.А. -Динамика изменений ферментных систем пе-  
Щербакова А.И. чени в условиях холино-белковой недоста-  
точности.  
Архив патологии, 1966, 28, № 6, 45.
448. Понисяк В.И. -О биохимической сущности патогенеза теп-  
Козлов Н.Б. лового удара и его лечения.  
Тез. докл. I биохимич. конф. Прибалтийских  
республики и Белоруссии. Тарту, 1960, 102.
449. Попов А.П. -Включения метионина- $\text{S}^{-35}$  в структуры ги-

поталамо-гипофизарной системы у облученных и тиреоидэктомизированных крыс.  
Пробл. эндокринолог., 1968, 14, № 5, 104.

450. Прокопчук В.С. -К транктовке данных определения содержания нуклеиновых кислот в щитовидной железе при помощи гистохимических методов.  
Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 4, 67.
451. Прохорова М.И.  
Ещенко Н.Д.  
Путилина Ф.Е. -Некоторые особенности энергетического обмена в головном мозгу при гипоксии и разобщении окислительного фосфорилирования и дыхания.  
В кн.: Вопр. биохимии мозга. Ереван, 1967, 3, 149.
452. Пурмаль А.П.  
Азизов Ю.М.  
Лихтенштейн Г.И.  
Никитин В.Я. -Природа активного центра каталазы.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 3 секция. Ташкент, 1969, 58.
453. Пушкина Н.Н. -Биохимические методы исследования. М., 1963.
454. Рачев Р.Р. -Митохондрии и тиреоидные гормоны. Л., 1969.
455. Роберте Е. -Синаптическая биохимия: некоторые предположения.  
В кн.: Биохимия и функция нервной системы. Л., 1967, 60.
456. Розенберг П.А.  
Толгская М.С. -Влияние глутаминовой кислоты на некоторые биохимические реакции и морфологические изменения в органах животных при интоксикации сероуглеродом.  
Гиг. труда и проф. забол., 1960, № 9, 38.
457. Розенцвейг К.И. -Ускоренный метод определения общего холестерина по Илька.  
Лаб. дело, 1962, № 9, 43.
458. Русских В.В. -Случай врожденного порока сердца и результаты применения при нем глутаминовой кислоты.  
Тр. конф. по произв. и использ. аминокис-

- лот в мед. М., 1956, 179.
459. Рушковский Г.П. - Гистохимические данные о содержании нуклеиновых кислот в коллоиде щитовидной железы при различной функциональной ее активности.  
В кн.: Заболевания эндокринных органов. Ивано-Франковск, 1964, 155.
460. Рушковский Г.П.  
Кхимец А.Д. - Гистохимические исследования зобноизмененных щитовидных желез в буковинском эндемическом очаге.  
В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 43.
461. Рындина М.Г. - Метаболизм кортизола у больных токсическим зобом до и после субтотальной струмэктомии.  
Клин. мед., 1968, 66, № 5, 39.
462. Саатов Т. - Изучение состава йодистых компонентов тиреоглобулина, выделенных из эутиреоидных и тиреотоксических желез.  
Тр. I конф. биохимиков респ. Ср. Азии и Казахстана. Алма-Ата, 1966, 216.
463. Саатов Т. - Йодированные белки щитовидной железы.  
В кн.: Физиология и патология щитовидной железы. Ташкент, 1966а, 15.
464. Саатов Т.  
Джалилова И.Х. - Изменение состава и биосинтеза белков щитовидной железы при тиреоидной патологии.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. Тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 144.
465. Садыкова М.Ш.  
Исламбеков Р.К.  
Немудрова О.В.  
Пулатова С.Д.  
Назарова Л.М. - Содержание белковосвязанного йода крови в разные фазы эстрального цикла у крыс в норме.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция. Ташкент, 1969, 131.
466. Сакагути Т. - Обмен аммония при некоторых экспериментальных условиях. 3. Обмен аммония в тканях жвачных, подвергнутых некоторым воздействиям

- яж.  
Реф. ж. биох., 1967, №5, 1025.
467. Салганик Р.И. -Влияние гормона щитовидной железы на использование белков, поступающих в организм.  
Биохимия, 1952, 17, № 6, 649.
468. Самойлов П.М. -Дыхание и фосфорилирование в мышце сердца крысы при экспериментальном тиреотоксикозе.  
Тр. Всес. конф. эндокринологов. М., 1962, 349.
469. Самойлов П.М. -Механизм физиологического и токсического действия тиреоидных гормонов на энергетику клетки.  
Вопр. мед. химии, 1965, II, № 4, 3.
470. Самсонова В.М. -Значение паравентрикулярных ядер гипоталамуса в регуляции гормонаобразования в щитовидной железе.  
Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 2, 65.
471. Сантгалеева Т.Ш. -К вопросу о белковом составе крови при лечении тиреотоксикоза тиреостатическими препаратами и йодом-131.  
Тр. Центр. ин-та усоверш. врачей. М., 1964, 76, 100.
472. Сапожков А.В. -Действие глутаминовой и аспарагиновой кислот на коллатеральное кровообращение и напряжение кислорода в миокарде.  
Патол. физиол. и exper. терапия, 1968, 12, № 5, 20.
473. Саралидзе Г. -Динамика изменений белков сыворотки крови при тиреотоксикозе. Тбилиси, 1964.
474. Саркисов Д.С.  
Ремезов П.И. -Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М., 1960.
475. Святкина О.Б. -Об изменениях в белковом и нуклеиновом обмене в миокарде при гипертиреозе.  
Каз. мед. ж., 1968, № 2, 12.

476. Северин С.Е. -Биологическое окисление и окислительное фосфорилирование.  
В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. М., 1962, 185.
477. Северин С.Е. -Молекулярные основы действия лекарственных веществ.  
Вестн. АМН СССР, 1968, № 7, 53.
478. Северин С.Е.  
Самойлов П.М. -Механизм действия тиреоидных гормонов на энергетику клетки.  
Тр. I Всес. биохим. съезда. Симп. I-15. М.-Л., 1963, 184.
479. Северин С.Е.  
Ян Фу-юй -Окислительное фосфорилирование при тиреотоксикозе.  
Биохимия, 1960, 25, № 5, 855.
480. Селиванова К.Ф. -Электрофоретическое исследование белковых фракций сыворотки крови при экспериментальном гипертиреозе.  
Вопр. мед. химии, 1961, 7, № 3, 246.
481. Сентаготай Я.  
Флерко Б.  
Меш Б.  
Хелас Б. -Гипоталамическая регуляция передней доли гипофиза. Будапешт, 1965.
482. Срегеева К.В. -Содержание билирубина и холестерина крови у крыс при резкой жировой дистрофии (стеатозе) и циррозе печени, вызванной длительной холиновой недостаточностью и ЭФИонином.  
Вопр. пит., 1968, 27, № 5, 23.
483. Сиднева Л.Н. -Содержание йода, связанного с белками плазмы, как показатель функционального взаимоотношения щитовидной железы и гипофиза.  
Пробл. эндокринол., 1969, 15, № 5, 74.
484. Силакова А.И. -Фермент распада глутамина - глутаминаза в функционально различных мышцах.  
В кн.: Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 122.

485. Симаков П.В. -Влияние L-глутаминовой кислоты пищи на биосинтез пигментов крови и вес растущих животных.  
Вопр. пит., 1958, 19, № 3, 34.
486. Симонян А.С. -Действие гамма-аминомасляной кислоты на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга куриного эмбриона.  
Биол. ж. Армении, 1968, 21, № 2, 25.
487. Скирстымонский А.И. -Производство глутамата натрия. Киев, 1962.
488. Скобельская Ю.Б. -Щитовидная железа и состояние напряжения.  
Тр. Всес. конф. эндокринологов. М., 1962, 359.
489. Скобельская Ю.Б. -Гипоталамическая регуляция тиреотропной функции гипофиза и щитовидной железы (обзор).  
Пробл. эндокринолог. гормонотер., 1962а, 8, № 4, 119.
490. Скуинь Э.Я. -Изменение азотистого обмена у психических больных при лечении аминокислотами.  
Тр. конф. по произв. и использ. аминокислот в мед. М., 1956, 200.
491. Скулачев В.П. -Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. М., 1962.
492. Скулачев В.П. -Аккумуляция энергии в клетке. М., 1969.
493. Славкина В.М.  
Трунякова А.И. -Некоторые показатели окислительных процессов при ревматизме у детей, получавших лечение глутаминовой кислотой.  
Мат. научной конф. по пробл. "Ревматизм". Саратов, 1963, 92.
494. Славкина В.М.  
Трунякова А.И. -Глутаминовая кислота на фоне десенсибилизирующей терапии малой хорей.  
Мат. научной конф. по пробл. "Ревматизм". Саратов, 1963а, 95.
495. Славнов В.Н. -Динамика накопления радиоактивного йода щитовидной железой и плазмой крови при

- экспериментальной гипертиреозидизации и при действии тиреостатических средств. В кн.: Лечебное и диагностич. применение радиоактивных изотопов. Киев, 1963, 116.
496. Славнов В.Н. -Изменение холестерина обмена при заболеваниях щитовидной железы. В кн.: Вопр. совр. хирургии. Киев, 1965, 3, 117.
497. Смирнов Г.П. -Новая методика определения основного обмена у животных. Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1963, 9, № 2, 49.
498. Смирнова М.А.  
Емельянов А.М.  
Лубнин А.И. -Обмен сахара и молочной кислоты в стенке пищеварительного канала у овец при некоторых условиях питания и при гипертиреозе. Тр. Свердл. с.-х. ин-та. Свердловск, 1965, 12, 64.
499. Смирнова П.И. -Использование микродоз йода для повышения плодовитости свиноматок. В кн.: Микроэлементы в сельском хозяйстве и мед. Красноярск, 1964, 176.
500. Собко М.Я. -Йодирование соли для жителей Львовской области и контроль за качеством йодирования. Вопр. пит., 1965, 24, № 6, 78.
501. Соколова В.А.  
Кубли С.Х.  
Невструева В.С. -Фракционный состав белков почек и печени у белых крыс при различных функциональных состояниях щитовидной железы. Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 2, 87.
502. Солдатенков П.Ф.  
Смирнова М.А.  
Апанович Т.А.  
Александрова И.П. -Влияние подкормки йодистым калием на углеводно-жировой обмен и морфологический состав крови овец. Тр. Свердл. с.-х. ин-та, Свердловск, 1965, 12, 43.
503. Солнцев А.И.  
Костенко Т.Ф. -О влиянии дикарбоновых аминокислот, их амидов и орнитина на азотистый обмен у

звачных животных.

Изв. Тимирязевск. с.-х. акад., 1968, №4, 202.

504. Соловьева Л.М. -Процессы восстановления в железах внутренней секреции после перенесенной белковой недостаточности.  
В кн.: Значение белка в питании здорового и больного человека. М., 1959, 5.
505. Соринов А.Н.  
Филов В.Л. -Об определении общей протеолитической активности биологических жидкостей.  
Лаб. дело, 1967, № 5, 304.
506. Сорокин В.М. -Влияние терапевтических доз стабильного йода и метилтиоурацила на синтез йодированных аминокислот в щитовидной железе.  
Тр. ин-та краевой экспер. мед. АН УзССР. Ташкент, 1961, 3, 112.
507. Сорокин В.М. -О механизме действия йодида на гормонообразование в щитовидной железе.  
Тр. ин-та краевой экспер. мед. АН УзССР. Ташкент, 1962, 4, 55.
508. Сорокин В.М.  
Саатов Т. -Исследование йодированных соединений и белков щитовидной железы.  
В кн.: Физиология и патология щитовидной железы. Ташкент, 1966, 35.
509. Степанов Г.С. -Определение йода, связанного с белками крови.  
Лаб. дело, 1965, № 10, 594.
510. Степанов Г.С. -Связывание тироксина белками сыворотки крови при гипотиреозе.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция. Ташкент, 1969, 35.
511. Степанова Л.С. -Развитие и состояние здоровья детей, перенесших внутричерепную родовую травму.  
Педиатрия, 1961, № 3, 35.
512. Степашкина К.И. -Клиническое толкование сдвигов белков крови. Киев, 1963.

513. Сумская А.М. -Влияние разных терапевтических доз глутаминовой кислоты на высшую нервную деятельность детей, страдающих нервно-психическими заболеваниями.  
Тр. ин-та высшей нервной деятельности АН СССР, сер. патофизиол. М., 1961, 8, 127.
514. Сыркина П.Е. -Газовый анализ в медицинской практике.  
М., 1956.
515. Сытинский И.А.  
Авенирова Е.Л. -Система гамма-аминомасляной кислоты головного мозга позвоночных животных различных систематических групп.  
В кн.: Нервная система. Л., 1967, 73.
516. Таджикиев К.Т.  
Сухопарова А.П.  
Самадова С.С. -Газы крови у больных тиреотоксическим зобом до и после хирургического лечения.  
Здравоохр. Таджикистана, 1967, № 2, 21.
517. Тапбергенов С.О. -Влияние гормонов щитовидной железы и адреналина на окислительное фосфорилирование, АТФ-азную активность и проницаемость мембран митохондрий для ионов натрия и калия.  
Укр. биохим. ж., 1969, 41, № 5, 554.
518. Тапбергенов С.О.  
Судовцев В.Е. -Взаимоотношения в механизме действия адреналина и тироксина на окислительное фосфорилирование.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция. Ташкент, 1969, 40.
519. Тарве У.С. -Нарушение в мозгу окислительного фосфорилирования и некоторых этапов трикарбонового цикла при экспериментальном накоплении аммиака и влияние глутаминовой кислоты и витамина С.  
Тр. Всес. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 271.
520. Тендлер Д.С. -Современное состояние вопроса о природе, биосинтезе и метаболизме тиреоидных гормонов.  
Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, № 4, 113.

521. Титов В.Н. -О тиреотоксическом кризе (обзор литературы).  
Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 6, 104.
522. Титов В.Н. -Стероидная терапия при хирургическом лечении диффузного токсического зоба.  
Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 3, 106.
523. Торчинский Ю.М. -Взаимодействие аспартат-глутамат-апо-трансаминазы с пиридоксальфосфатом и некоторыми его производными.  
Биохимия, 1963, 28, № 4, 731.
524. Третьякова К.А. -Синтез холестерина в животном организме и его регуляция.  
Усп. совр. биол., 1964, 59, № 3, 350.
525. Троицкая Н.А. -Участие гормонов в регуляции белков крови.  
В кн.: Белки в мед. и народном хозяйстве. Киев, 1965, 96.
526. Трушинский В.К. -О причинах разногласий при определении сывороточной глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы.  
Лаб. дело, 1965, № 8, 467.
527. Тушикова Л.М. -Лечение ревматизма глутаминовой кислотой.  
Тр. Витебского мед. ин-та. Минск, 1964, II, 221.
528. Туракулов Я.Х. -Об обмене йода внутри щитовидной железы.  
Тр. конф. по физиол. и патол. щитовидной железы. Ташкент, 1960, 43.
529. Туракулов Я.Х. -Протеолитическая активность ткани щитовидной железы при тиреоидной патологии.  
В кн.: Вспр. физиологии и патологии щитовидной железы. Ташкент, 1961, 139.
530. Туракулов Я.Х. -Щитовидная железа и радиоактивный йод.  
Мед. ж. Узбекистана, 1961а, № 5, II.
531. Туракулов Я.Х. -Биохимия и патохимия щитовидной железы.  
Ташкент, 1963.
532. Туракулов Я.Х. -Метаболизм и механизм действия тиреоидных гормонов.

- Тр. I Всес. биохим. съезда. Симп. I-15.  
М.-Л., 1963а, 183.
533. Туракулов Я.Х. -Новые данные по биохимии гормонов щитовидной железы.  
Тр. I конф. биохимиков респ. Ср. Азии и Казахстана. Алма-Ата, 1966, 211.
534. Туракулов Я.Х. -Тканевое дыхание и метаболизм гормона щитовидной железы.  
В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 53.
535. Туракулов Я.Х. -Биосинтез и механизм действия гормонов щитовидной железы.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. Тез. докл. на симп. Ташкент, 1969, 140.
536. Туракулов Я.Х. -Обмен гормонов щитовидной железы в печени  
Мирахмедов М. животных при экспериментальном тиреоидиновом токсикозе.  
В кн.: Физиология и патология щитовидной железы. Ташкент, 1966, 8.
537. Туракулов Я.Х. -Действие гормонов щитовидной железы на  
Мирахмедов А.К. структуру и функцию митохондрий.  
Львович Н.А. Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция.  
Хусайнова Ф. Ташкент, 1969, 45.
538. Туракулов Я.Х. -Фракционирование по растворимости белков  
Саатов Т. щитовидной железы в норме и при ее патологии.  
Узб. биол. ж., 1965, № 5, 5.
539. Туракулов Я.Х. -К вопросу биосинтеза белков щитовидной  
Саатов Т. железы у нормальных и зобатых крыс.  
Атаханова Б. В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 52.
540. Тюрин И.П. -Гистохимическая характеристика щитовидной  
Шуст И.В. железы при различных функциональных состояниях.  
В кн.: Кортико-висцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, 1963, 260.

541. Удинцев Н.А. -Влияние глутаминовой кислоты на активность некоторых тканевых ферментов в условиях гипоксии и физической работы. Укр. биохим. ж., 1960, 32, № 6, 857.
542. Удинцев Н.А. -Об АКГГ-подобном действии глутаминовой кислоты. Тез. докл. I гор. мед. конф. молодых научных работников. Свердловск, 1964, 66.
543. Удинцев Н.А. -О влиянии некоторых аминокислот на функцию системы гипофиз - кора надпочечников. Укр. биохим. ж., 1965, 37, № I, II7.
544. Удинцев Н.А. -О механизме влияния глутаминовой и некоторых других аминокислот на функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы. Дисс. докт. Свердловск, 1968.
545. Удинцев Н.А.  
Волков М.С.  
Мухорина К.В. -Влияние глутаминовой кислоты на функцию гипофизарноадреналовой системы крыс, содержащихся на малобелковой диете. Мат. 30 годичной научной сессии Свердл. мед. ин-та. Свердловск, 1968, 260.
546. Удинцев Н.А.  
Наугольных Э.З.  
Кокорева Н.С. -Влияние глутаминовой и некоторых других аминокислот на стероидогенез в коре надпочечников. В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 5.
547. Удинцев Н.А.  
Низовцев В.П.  
Морозова Н.М.  
Тюшьева А.Д.  
Мазурик В.К. -О механизме действия глутаминовой кислоты, как фактора, стимулирующего окислительные процессы в условиях гипоксии. В кн.: Новое в физиологии и патологии дыхания. М., 1961, 236.
548. Удинцев Н.А.  
Парунов В.И. -Функциональное состояние гипофизо-адреналовой системы при совместном введении кортизона и глутаминовой кислоты в условиях стресса.

В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 12.

549. Удод В.М.  
Кузьмак Н.И.  
Лаврухин И.Г. -Динамика гликопротеидного обмена у больных зобом в процессе хирургического лечения.  
Пробл. эндокринолог., 1969, 15, № 3, 13.
550. Узбекова Д.Г. -Влияние глутаминовой кислоты и кофеина на содержание глутамина, аммиака, глутаминовой и аденозинтирифосфорной кислоты в полушариях головного мозга.  
Вопр. мед. химии, 1962, 8, № 1, 83.
551. Умбрейт В.В.  
Буррис Р.Х.  
Штрауффер Д.Ф. -Манометрические методы изучения тканевого обмена. Пер. с англ. М., 1951.
552. Урбах В.Ю. -О вычислении дисперсии при статистической обработке результатов малого числа наблюдений.  
ДАН СССР, 1960, 130, № 1, 214.
553. Усачева Н.Т.  
Милова Г.Н.  
Покровский А.А. -К характеристике эндогенного аминокислотного дисбаланса при холино-белковой недостаточности.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 65, № 4, 54.
554. Усманова Р.М. -Изменение протеолитической активности щитовидной железы при различных формах зоба.  
В кн.: Вопр. биологии и краевой мед., Ташкент, 1963, 4, 346.
555. Усманова Р.М. -Связь между протеолитической активностью щитовидной железы и содержанием гормонального йода в крови.  
Узб. биол. ж., 1965, № 4, 12.
556. Усманова Р.М.  
Туракулов Я.Х. -Протеолитическая активность и состав йодистых компонентов щитовидной железы и сыворотки крови после гипопитуитаризма.

В кн.: Физиология и патология щитовидной железы. Ташкент, 1966, 26.

557. Фатеева М.Н. -Очерки радиоизотопной диагностики. М., 1960.
558. Федорова П.И.  
Терехова И.Г. -Об изменениях липидов и белковых фракций сыворотки крови при диффузном токсическом зобе.  
В кн.: Физиология и патология щитовидной железы. Ташкент, 1966, 114.
559. Федорович Т.И.  
Редько Н.И.  
Кононенко В.Я. -Влияние пиридоксина на течение экспериментальной тиреоидиновой интоксикации у собак.  
Фармак. и токсикол., 1966, 29, № 3, 326.
560. Фердман Д.Л. -Биологическая роль амидов.  
Усп. совр. биол., 1941, 14, № 2, 191.
561. Фердман Д.Л. -О процессах образования и устранения аммиака в животном организме.  
Усп. биол. химии, 1950, 1, 216.
562. Фердман Д.Л. -Глутамин и его место в азотистом обмене организма.  
В кн.: Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 77.
563. Филиновская И.Г. -Медленный ритм в ответвлениях от затылочных областей коры головного мозга у больных диффузным токсическим зобом.  
В кн.: Вопр. нейроэндокринной патологии. Горький, 1965, 124.
564. Фильчагин И.М. -Влияние недостаточного содержания белка в пище и содержащих серу аминокислот на количество фосфопиридиннуклеотидов в печени крыс.  
Вопр. пит., 1961, 20, № 5, 26.
565. Франк Е.Л.  
Майоре А.Я. -Активность некоторых ферментов крыс при белковом голодании.  
В кн.: Химия и мед., Рига, 1964, 98.
566. Флоринский В.А. -Влияние отсутствия йода в питьевой воде

на морфологию, функцию щитовидной железы и газообмен у животных.

В кн.: Микроэлементы в мед. и патофизиология функциональных систем организма. Иваново, 1965, 37.

567. Фомина М.П.  
Васильева Л.Е. -Активность гексокиназы печени при гипо- и гипертиреозе у крыс.  
Вопр. мед. химии, 1968, 14, № 3, 396.
568. Фурлуй Ф.И. -Регуляция функции щитовидной железы и механизм возникновения неврогенного тиреотоксикоза. Кишинев, 1967.
569. Хавин И.Б.  
Николаев О.Н. -Болезни щитовидной железы. М., 1961.
570. Халиков С.К. -Влияние тиреоидных гормонов на обмен нуклеиновых кислот щитовидной железы в норме и патологии.  
Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 5 секция. Ташкент, 1969, 41.
571. Характер Ж.З. -Влияние глутаминовой кислоты на обмен фосфорных соединений крови и мозга при экспериментальном туберкулезе.  
Пробл. туберк., 1963, № 12, 70.
572. Харитоновна В.А. -Течение эндемии зоба в Свердловской области по материалам областного противозобного диспансера.  
В кн.: Вопр. профилактики и лечения зоба на Урале. Свердловск, 1961, 7.
573. Хильчевская Р.И. -Изменение сульфгидрильных групп белка оксидазы  $\beta$ -аминокислот печени крыс при пониженной с возрастом функции щитовидной железы.  
В кн.: Механизмы старения. Киев, 1963, 69.
574. Хогбум Д.  
Шнейдер В. -Цитоплазма.  
В кн.: Нуклеиновые кислоты. Пер. с англ. М., 1957, 102.

575. Хомутов Р.М.  
Ковалева Г.К.  
Северин С.Е.  
Вдовина Л.В. -Избирательное торможение глутамат-аспарат-трансаминазы аналогами глутаминовой кислоты.  
Биохимия, 1967, 32, № 5, 900.
576. Цаплык В.Ф. -Кислородная насыщенность артериальной крови при эутиреоидном и гипертиреоидном зобе.  
Здравоохран. Казахстана, 1966, № 6, 28.
577. Чаговец Р.В. -О незаменимых органических компонентах пищи и ее биологической ценности.  
Вр. дело, 1967, № 10, 6.
578. Чазова К.А. -О влиянии глутаминовой кислоты на процесс утомления людей разного характера труда. В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 123.
579. Чепрунова Л.В. -Опыт лечения эпилепсии кальциевой и магниевой солями глутаминовой кислоты. Тр. конф. посв. 40-летию научных исслед. в обл. белка и применения аминокислот в сов. мед. М., 1958, 182.
580. Черкес Г.А. -Влияние функции щитовидной железы на превентивное действие, оказываемое холином при белковой недостаточности.  
В кн.: Вопр. пит., М., 1950, 60.
581. Черкес Л.А.  
Черкес Г.А. -Жировая инфильтрация печени при апротеинозе.  
Архив патологии, 1949, II, № 5, 38.
582. Черников М.П. -Действие аминокислот на протеолитическую активность трипсина и химотрипсина.  
Биохимия, 1963, 28, № 2, 285.
583. Черников М.П. -К вопросу о биологической ценности казеина.  
Вопр. пит., 1968, 27, № 5, 3.
584. Черников М.П. -Ферментативная атакуемость и биологическая ценность казеина.

- Тр. 2 Всес. биохим. съезда. 16 секция.  
Ташкент, 1969, 18.
585. Черткова М.А.  
Характер Ж.З. -Влияние глутаминовой кислоты на аминокислотный состав сыворотки крови при экспериментальном туберкулезе.  
Вопр. мед. химии, 1962, 8, № 6, 603.
586. Чингарадзе М.З. -К вопросу применения глутаминовой кислоты, как биологического стимулятора при слабости родовой деятельности.  
Тр. НИИ акуш. и гинекол. МЗ Груз. ССР.  
Тбилиси, 1963, 10-11, 155.
587. Членов Л.Г.  
Румянцева-Русских М.В. -Применение глутаминовой кислоты в неврологической клинике.  
Клин. мед., 1960, 38, № 9, 65.
588. Шамахмудов Ш.Ш. -Функциональное состояние коры надпочечников у больных тиреотоксикозом до и после лечения.  
В кн.: Эндемический зоб в Ферганской долине.  
Ташкент, 1964, 21.
589. Шамахмудов Ш.Ш. -Фотометрическое определение количества сахара в крови и метод Хагедорна-Менсена.  
Лаб. дело, 1966, № 1, 16.
590. Шатунова Н.Ф. -О внутриклеточной локализации гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот.  
Биохимия, 1964, 29, № 4, 647.
591. Швайко И.И. -Станок для фиксации крыс на гамма-счетчике для определения поглощения щитовидной железой радиоактивного йода.  
Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1964, 10, № 4, 104.
592. Шевес Г.С.  
Кобылин А.А. -Аденозинтрифосфатаза печени кроликов в норме и при гипертиреозе.  
Биохимия, 1951, 16, № 2, 128.
593. Шевченко О.В. -К методике исследования газообмена у мелких лабораторных животных.  
Физиол. з., 1962, 8, № 3, 416.

594. Шевчук И.А. -Влияние тиреоидинового токсикоза на обмен меди и цинка, морфологию и функциональное состояние поджелудочной железы белых крыс. Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 1, 75.
595. Черемезовский Г.М. -Некоторые вопросы патогенеза и терапии атеросклероза. В кн.: Совр. пробл. кардиологии. М., 1960, 303.
596. Шинкерман Н.М.  
Рушковский Г.П. -Сравнительное гистохимическое исследование мукополисахаридов (кислых и нейтральных) и тиоловых соединений в тиреоидной ткани человека и крыс при различных функциональных состояниях щитовидной железы. В кн.: Актуальные вопр. гистохимии и биохимии щитовидной железы. Киев, 1968, 61.
597. Шинкерман Н.М. -Соответствует ли гормонообразовательная функция тиреоидной паренхимы способности ее поглощать йод? В кн.: Кортико-висцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, 1963, 299.
598. Шинкерман Н.М.  
Рушковский Г.П. -Некоторые данные о характере и причинах колебаний в тиреоидной ткани нуклеиновых кислот, amino- и тиоловых групп в зависимости от ее функционального состояния. В кн.: Заболевания эндокринных органов. Ивано-Франковск, 1964, 194.
599. Шрайбер В. -Современное состояние исследования гипоталамического фактора, регулирующего выделение тиреостропина. Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1964, 10, № 1, 122.
600. Штанге Н.Б. -Выявление активности йодидпероксидазы в щитовидной железе плодов человека. Пробл. эндокринолог., 1968, 14, № 2, 88.
601. Штенберг А.И. -Значение питания в патогенезе эндемического зоба.

В кн.: Алиментарный фактор и эндемический зоб. М., 1962, 5.

602. Штенберг А.И.  
Кусевицкий И.А. -Влияние преимущественно углеводистого питания при йодной недостаточности на развитие экспериментального зоба, в сочетании с некоторыми функциональными нагрузками.  
Вопр. пит., 1964, 23, № 1, 43.
603. Штенберг А.И.  
Окорокова Ю.И. -Обратимость изменений в щитовидной железе животных при экспериментальном зобе под влиянием оптимального рациона питания.  
В кн.: Вопр. профилактики и лечения зоба на Урале. Свердловск, 1961, 168.
604. Штенберг А.И.  
Окорокова Ю.И. -Значение фактора питания в развитии эндемического зоба. М., 1968.
605. Штенберг А.И.  
Окорокова Ю.И.  
Бремин Ю.Н. -Алиментарный фактор и эндемический зоб.  
Усп. совр. биол., 1963, 55, № 2, 255.
606. Шутова Т.А.  
Румянцева-Русских М.В. -Катамнестические данные и дальнейшие наблюдения за действием глутаминовой кислоты при лечении полиомиалита.  
Тр. конф. по произв. и использ. аминокислот в мед. М., 1956, 106.
607. Щембелев Л.С. -Лечение глутаминовой кислотой умственной отсталости у детей.  
Педиатрия, 1959, № 12, 39.
608. Щербатова А.И.  
Усачева Н.Т.  
Милова Г.Н. -Активность ферментов и содержание свободных аминокислот печени при холинобелковой недостаточности.  
В кн.: Пробл. биохимич. адаптации. М., 1965, 24.
609. Щербатская В.А.  
Щелковкина А.В.  
Кегалина К.Н. -Регуляция процессов обмена у больных туберкулезом легких при лечении их антибактериальными препаратами в комплексе

- Колпакова К.П. с аминокислотами, преднизолоном и витамином В<sub>6</sub>.  
Мат. 5 научн. сессии Казахск. НИИ туберк. Алма-Ата, 1966, 118.
610. Зингельгардт В.А. -Роль субстратов окисления и АТФ в обмене  
Лисовская Н.П. фосфопротеинов.  
Биохимия, 1955, 20, № 2, 225.
611. Эпштейн М.М. -Влияние аскорбиновой кислоты на окисли-  
Никонова В.А. тельное фосфорилирование в митохондриях  
Спилюти Э.И. головного мозга при гипоксии.  
Укр. биохим. ж., 1968, 40, № 2, 131.
612. Эскин И.А. -О роли паравентрикулярных ядер гипотала-  
Самсонова В.М. муса в регуляции тиреотропной функции ги-  
пофиза.  
Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 1, 56.
613. Юдаев Н.А. -Влияние кортизона и глутаминовой кислоты  
Гончарова В.Н. на содержание в мозгу аммиака.  
Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 1959,  
5, № 2, 3.
614. Ехимец А.Д. -К биохимии щитовидной железы больных  
узловатым зобом.  
В кн.: Физиология и патология эндокрин-  
ной системы. Харьков, 1965, 550.
615. Якубовская В.И. -Влияние голодания на обмен холестерина.  
Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, 50,  
№ 8, 87.

## б) на иностранных языках

616. Abbassi V.,  
McKenzie J.M. Lack of iodide effect on serum and pituitary thyrotropin in vivo.  
Endocrinology, 1967, 81, N 4, 871.
617. Abernathy R.P.,  
Miller J. Effects of imbalances or antagonisms among nonessential utilization by rats.  
J. Nutr., 1965, 86, N 3, 231.
618. Agarwala I.P.,  
Vaidya M.H. Effect of dietary protein deficiencies on secretion of thyrotrophic hormone.  
Indian J. Physiol. and Allied Sci., 1965, 19, N 2-3, 52.
619. Alexander N.M.,  
Schlig R.,  
Klatskin G. Effects of L-asparagine and related compounds on the hepatic fatty infiltration and necrosis induced by ethionine and carbon tetrachloride.  
Biochem. Pharmacol., 1967, 16, N 6, 1091.
620. Alexander W.D.,  
Kontras D.A.,  
Harden R. Iodine deficiency after treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs.  
Lancet, 1964, 2, N 7359, 558.
621. Allison I.B.,  
Wannemacher R.W.,  
Banks W.L. Influence of dietary proteins on protein biosynthesis in various tissues.  
Federat. Proc., 1963, 22, N 4, 1126.
622. Angelov A. Influence de l'acide L-glutamique sur l'activité cholinestérasique chez les cobayes.  
Folia med. ( БЪЛГ. ), 1967, 9, N 2, 85.
623. Anderson B.G. Free thyroxine in serum in relation to thyroid function.  
J. Amer. med. Ass., 1968, 203, N 8, 577.
624. Armstrong M.D.,  
Yates K.N. Free amino acids in milk.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1963, 113, N 3, 680.

625. Arosenius K.E.,  
Farrow A. The separation of iodo-amino acid from thyroid digests and blood serum, using anion-exchange resins and high-voltage paper electrophoresis. Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1964, 16, N 4, 447.
626. Asokenasy A. Evolution du metabolisme de base au cours de l'inanition proteique et pendant la ré-paration de cette carence chez le rat. Action de la tyroxine et de la cortison. J. de physiol. (France), 1960, 52, N 1, 9.
627. Ashley I.H.,  
Fisher H. Protein reverse and muscle constitence of proteindepleted and repleted cocks. Brit. J. Nutr., 1967, 21, N 3, 661.
628. Askelson C.E.,  
Ballaoun S.L. Amino acid supplementation of a corn-soy-bean meal chick ration. Poultry Sci. 1964, N 2,43, 333.
629. Astwood E.B.,  
Cassidy C.E.,  
Aurbach E.D. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. J. Amer. Med. Ass., 1960, 174, N 5, 459.
630. Austin E.,  
Koepke J.A. An automated procedure for total organic iodine. Amer. J. clin. Pathol., 1966, 45, N 3, 344.
631. Azzi A.,  
Chappell J.B.,  
Robinson B.H. Penetration of the mitochondrial membrane by glutamate and aspartate. Biochem. and Biophys. Res. Commun, 1967, 29, N 1, 148.
632. Bacila M.,  
Campello A.P.,  
Vianna C.H.,  
Voss D.O. The respiratory chain of rat cerebrum and cerebellum mitochondria: respiration and oxidative phosphorylation. J. Neurochem., 1964, 11, N 4, 231.
633. Bacqués C.,  
Worbe J.F. Modifications de la glycémie chez le chien après injection intraduodénale de glucose additionné de L-tirosine ou de L + acide

- glutamique.  
Compt. rend. soc. biol., 1964, 158, N 6,  
1359.
634. Balázs R. Control of glutamate oxidation in brain  
and liver mitochondrial systems.  
Biochem. J., 1965, 95, N 2, 497.
635. Balázs R. Control of glutamate metabolism. The ef-  
fect of pyruvate.  
J. Neurochem., 1965a, 12, N 2, 63.
636. Barak A., The effect of arginine and glutamate on  
Humoller F., ammonia tolerance.  
Mahler D., Gastroenterology, 1962, 43, N 1, 35.  
Holthaus J.
637. Baranski S. Metabolization of  $^{32}\text{P}$  and  $^{35}\text{S}$ -Methionine  
in the central nervous system of hypoxic  
animals treated beforehand with sodium glu-  
tamate.  
Bull. Acad. polon. Sci. Sér. Sci. biol.,  
1963, 11, N 5, 261.
638. Bargoni N., Sul metabolismo glicidico nel fegato di  
Grillo M.A., ratto iperfiroideo.  
Rinando M.T. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1965, 41,  
N 15, 822.
639. Bargoni N., Über die Glykose und Gluconeogenese in  
Grillo M.A., der Leber von hypothyreotischen Ratten.  
Rinando M.T., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1966,  
Fossa T., 344, N 1-3, 42.  
Tourn M.R.,  
Bozzi M.L.
640. Barker S.B., The clinical determination of protein-  
Humphrey M.J., bound iodine.  
Soley M.H. J. Clin. Invest., 1951, 30, N 1, 55.
641. Bauman T.R., Relative potency of several analogues when  
Pipes G.W., substituted for L-thyroxine in the estima-

- Turner C.W.                    tion of thyroid secretion rate in rats.  
Endocrinology, 1965, 76, N 3, 573.
642. Beas F.,  
Mönckeberg F.,  
Horwitz I.                    The response of the thyroid gland to thy-  
roid-stimulating hormone (TSH) in infants  
with malnutrition.  
Pediatrics, 1966, 38, N 6, 1003.
643. Bengmark S.,  
Ekholm R.,  
Olsson R.                    Transaminase activity in subcellular frac-  
tions of the normal and regenerating rat  
liver.  
Acta hepato-splenolog., 1967, 14, N 2, 80.
644. Benotti J.,  
Benotti N.                    Protein-bound iodine total iodine and bu-  
tanol-extractable iodine by partial auto-  
mation.  
Clin. chem., 1963, 9, N 4, 408.
645. Bergner H.                Einfluß von Nahrungseiweiß, Thiourasil-  
and Thyreoiddingaben auf die Dejodierung  
von <sup>131</sup>J-Rose bengale in der Rattenleber.  
Acta biol. et med. germ. 1965, 15, N 6,  
694.
646. Berl S.,  
Takagaki G.,  
Purpura B.P.                Metabolic and pharmacological effects of  
injected amino acids and ammonia on corti-  
cal epileptogenic lesions.  
J. Neurochem., 1961, 7, 3, 198.
647. Besser G.M.              Thyrosine tolerance in thyroid disease.  
Clin. Sci., 1968, 35, N 2, 171.
648. Bessmann S.P.,  
Shear S.,  
Fitzgerald I.              Effect of arginine and glutamate on the  
removal of ammonia from the blood in nor-  
mal and cirrhotic patients.  
New England J. Med., 1957, 256, N 20, 941.
649. Beveridge J.,  
Connell W.,  
Robinson C.                Effect of the level of dietary protein  
with and without added cholesterol on plas-  
ma cholesterol levels in man.  
J. Nutr., 1963, 79, N 3, 289.

650. Block R.J.,  
Werner S.C.,  
Mandl R.H. A method for the investigation of the distribution of radio-iodine in the serum after small test doses of  $J^{131}$ .  
Arch. Bioch. and Biophys., 1958, 73, N 1, 9.
651. Bogdanove E.,  
D'Angelo S. The effects of hypothalamic lesions on goitrogenesis and pituitary TSH secretion in the propylthiouracil-treated guinea pig.  
Endocrinology, 1959, 64, N 1, 53.
652. Borst P. The pathway of glutamate oxidation by mitochondria isolated from different tissues.  
Bioch. et Bioph. Acta, 1962, 57, N 2, 256.
653. Borst P.,  
Slater E.C. The oxidation of glutamate by rat-heart sarcosomes.  
Biochemica et Biophysica Acta, 1960, 41, N 1, 170.
654. Braham E.,  
Tejada C.,  
Pressani R.,  
Guzman M.A. Chemistry and histology of the thyroid gland of rats fed high levels of calcium.  
Exptl. and Molec. Pathat., 1963, 2, N 6, 515.
655. Braverman L.E.,  
Ingbar H. Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide.  
J. Clin. Invest., 1963, 42, N 8, 1216.
656. Brener L.H.,  
Pond W.G.,  
Warner R.G.,  
Loosli J.K. The role of dispensable amino acids in the nutrition of the rat.  
J. Nutr., 1964, 82, N 4, 499.
657. Brener L.H.,  
Warner R.G.,  
Benton D.A.,  
Loosli J.K. Dietary requirement for asparagine and its metabolism in rats.  
J. Nutr., 1966, 88, N 1, 143.
658. Broadhead G.D.,  
Pearson I.B.,  
Wilson G.M. The effect of prolonged feeding of goitrogens on thyroid function in rats.  
J. Endocrinol., 1965, 32, N 3, 341.

659. Bronk J.R. Thyroid hormones: control of terminal oxidation.  
Science, 1963, 141, N 3583, 816.
660. Bronk J.R. Thyroid hormone: effects on electron transport.  
Science, 1966, 153, N 3736, 638.
661. Bronk J.R.,  
Bronk M.S. The influence of thyroxine on oxidative phosphorylation in mitochondria from thyroidectomized rats.  
J. Biol. Chem., 1962, 237, N 3, 897.
662. Brown H.B.,  
Page I.H. The effect of oral iodide on serum butanol-insoluble protein-bound iodine in various species.  
Circulation, 1954, 10, N 5, 714.
663. Brunner E.A.,  
Spirtes M.A. Anaerobic glycolysis of slices and homogenates of liver from thyroxine injected rats.  
Arch. Biochem. and Biophys., 1964, 106, N 1-3, 176.
664. Burke G. Effect of inorganic iodide on thyroid stimulation in vitro.  
Endocrinology, 1968, 82, N 6, 1170.
665. Busellu M.A.,  
Pocchiari F. Metabolismo del glutammato nellipofisi isolata di ratto.  
Farmaco. ed. scient., 1964, 19, N 4, 336.
666. Cacioppo F.,  
Nicotra C.,  
Tesoriere G. Tiroxina- $\alpha$ -Chetoglutarico e glutamico- $p$ -idrosifenilpiruvico transaminasi in organi di ratti tiroxinizzati.  
Boll. soc. ital. biol. speriment., 1964, 40, N 18, 748.
667. Cameron J.R.,  
Bell D.B. Thyroid uptake studies with  $J^{131}$  in very small doses.  
Radiology, 1962, 79, N 3, 452.

668. Campbell Ph. L., Deibler G.E., Gelber S., Sokoloff L. Comparative effects of various analogues of thyroxine on amino acid incorporation into protein. *Endocrinology*, 1964, 75, N 3, 304.
669. Cantera A., Castro S., Planas J. Datos sobre el transporte de tiroxina- $J^{131}$  por las proteínas plasmáticas en diversas especies animales. *Rev. esp. fisiol.*, 1966, 22, N 4, 153.
670. Cantone A., Pessina S., Del Guercio M.J., Chiumello G. La funzionelita tiroidea nel ratto in relazione alla composizione aminoacidica e lipidica della dieta. *Folia endocrinol.*, 1964, 17, N 2, 245.
671. Cavalieri R.R., Searle G.L. Biosynthesis of thyroglobulin and subunits in the thyroid gland in vivo. *Biochem. J.*, 1967, 102, N 2, 25.
672. Cedrangolo F. Antitoxische Wirkung von Glutaminsäure in Berung auf Isoniasid. *Enzimologia*, 1957, 18, N 6, 366.
673. Chaikin N.W., Konigsberg M.S., Schwimmer M. Glutamic acid in hepatic coma. *Amer. J. Gastroenterolog.*, 1956, 26, N 3, 258.
674. Chalrabarti S.G., White D. Use of anion exchange resin for routine determination of PBI. *Canad. J. Med. Technol.*, 1964, 26, N 4, 111.
675. Charagner F., Van Heijenoert V., Portemer Ch. Modification of the pyridoxine-induction of tyrosine transaminase in rat liver by thyroid hormones and by alloxan diabetes. *Nature (Engl.)*, 1968, 218, N 5141, 566.
676. Chodera A., Mrosikiewicz A. Wplyw kwasi glutaminowego na przebieg wstrzasu hipoglikemicznego u szczurow z zachowanymi i usunietymi nadnerczami. *Acta physiol. polon.*, 1963, 14, N 3, 289.
677. Ciaceri G. Gulleventuale attivita antimetemetoglobinizzante dell'acido glutammico e dell'acido

- pirrolidencarbonico.  
Giorn. bioch., 1965, 44, N 5, 347.
678. Cilento A.,  
Guixanna G. L'acido l-glutammico per via rettale nella  
terapia delle sindromi iperagotemiche.  
Minerva med., 1958, 49, N 45, 2258.
679. Cosur P.,  
Deviller Ph.,  
Creysse R.,  
Bertrand J. Hypothyroïdie et hypocholesterolemie libre.  
Res. franc., études clin. et biol., 1968,  
13, N 6, 616.
680. Cohen H.,  
Megel H.,  
Klinberg W. Enhancement of adrenocorticotrophic acti-  
vity. III. Protein hydrolysates and amino-  
acids.  
Am. J. Physiol., 1959, 196, N 1, 132.
681. Cornelius C.E.,  
Burnham L.G.,  
Hill H.E. Serum transaminase activities of thorough-  
bred horses in training.  
J. Amer. Veterin. Med. Assoc., 1963, 142,  
N 6, 639.
682. Cremer I. Amino acid metabolism in rat brain studied  
with <sup>14</sup>C-labelled glucose.  
J. Neurochem., 1964, 11, N 3, 165.
683. Crowbrugge B.,  
Edelhoch H.,  
Beckers C.,  
Visscher M. Thyroglobulin from human goiters. Effects  
of iodination on sedimentation and ioda-  
mine acid synthesis.  
J. Biol. Chem., 1967, 242, N 24, 5681.
684. Crouzat-Reynes G.,  
Besnard J.C.,  
Lécurenil M. Réparation des composés organiques iodés  
radioactifs sur les protéines plasmatiques  
après un test de fixation de l'iode 131  
chez des sujets normaux.  
C.r. acad. sci., 1967, D265, N 23, 1848.
685. Curri S.,  
Serban M. Identification of free and bound amino-  
acids in proteolipids extracted from the  
hypothalamus. Further observations on the  
chemical nature of corticotrophin releas-  
ing factors.  
Ricerca scient., 1966, 36, N 8, 753.

686. D'Adamo A.F.,  
Hart D.E. An alternate pathway of  $\alpha$ -ketoglutarate catabolism in the isolated, perfused rat liver. I. Studies with DL-glutamate-2-and-3- $C^{14}$ .  
J. Biol. Chem., 1965, 240, N 2, 613.
687. Dallam R.,  
Howard R. Thyroxine-enhanced oxidative phosphorylation of rat-liver mitochondria.  
Biochim. Biophys. Acta, 1960, 37, N 1, 188.
688. D'Angelo S.A. TSH rebound phenomenon in the rat adenohypophysis.  
Endocrinol., 1961, 69, N 4, 834.
689. D'Angelo S.A.,  
Grodin J.M. Experimental hyperthyroidism and adrenocortical function in the rat.  
Endocrinology, 1964, 74, N 4, 509.
690. Daniel P.M.,  
Pratt O.E.,  
Reitt I.M.,  
Torrighiani G. Thyroglobulin in the lymph draining from the thyroid gland and in the peripheral blood of rats.  
Quart. J. Exptl. Physiol., 1967, 52, N 2, 184.
691. Datta H.S.,  
Chakravarty A.,  
Sen S.,  
Ghosh S.B. Studies on activity of thyroid gland with radioactive iodine in malnourished children of Bengal.  
J. Indian Med. Assoc., 1963, 40, N 11, 493.
692. De-Groot L.J.,  
Dunn A.D. Response of rat thyroid oxidative enzymes to TSH.  
Endocrinology, 1966, 78, N 5, 1032.
693. Deiss W.P.,  
Balasubramaniam K.,  
Peake R.L.,  
Starrett J.A.,  
Powell R.C. Stimulation of proteolysis in thyroid particles by thyrotropin.  
Endocrinology, 1966, 79, N 1, 19.
694. Deltredici C. L'azione antitossica del glutammato di arginina.  
Boll. Soc. ital. biol. Sperim., 1965, 41, N 21, 1230.

695. Dennosuke J.,  
Akitane M. Biochemical studies on the epileptic cerebral cortex.  
Acta Med. Okayama, 1960, 14, N 3, 145.
696. Dillon R.S.,  
Hoch F.L. Iodine in mitochondria and nuclei.  
Biochem. Med., 1967, 1, N 3, 219.
697. Donati R.M.,  
Warnecke M.A.,  
Gallagher N.I. The effect of absolute caloric deprivation on thyroid hormone synthesis and release in the rat.  
Metabolism, 1963, 12, N 9, 833.
698. Egan A.R.,  
Black A.L. Glutamic acid metabolism in the lactating dairy cow.  
J. Nutr., 1968, 96, N 4, 450.
699. Ekholm R.,  
Smeds S.,  
Strandberg H. Hydrolysis of thyroglobulin and  $\beta$ -glycerophosphate catalyzed by guinea pig thyroid particles.  
Exptl. Cell. Res. 1966, 43, N 2, 506.
700. Eliasson E.  
Bauer G.,  
Hiltin T. Reversible degradation of polyribosomes in changed cells cultured glutamine-deficient medium.  
J. Cell. Biol., 1967, 133, N 2, 287.
701. Ellefson R.D.,  
Mason H.L. Effects of thyroid hormone on lipid metabolism in the rat.  
Endocrinology, 1962, 71, N 3, 425.
702. Faircloth M.A.,  
Williams A.D.,  
Florsheim W.H. A thin-layer chromatographic method for the analysis of thyroidal iodamine acids.  
Analyt. Biochem., 1965, 12, N 3, 437.
703. Farran H.E.,  
Shalom E.S. Effect of L-tyrosine upon the protein bound iodine in thyrotoxicosis.  
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1966, 26, N 8, 918.
704. Feigelson M.,  
Feigelson P. Relationships between hepatic enzyme induction, glutamate formation, and purine nucleotide biosynthesis in glucocorticoid action.  
J. Biol. Chem., 1966, 241, N 24, 5819.

705. Feigelson P.,  
Feigelson M. Studies on the mechanism of regulation by cortisone of the metabolism of liver purine and ribonucleic acid.  
J. Biol. Chem., 1963, 238, N 3, 1073.
706. Ferri S.,  
Galatulas I. Variazioni della tirosina- $\alpha$ -chetoglutarato transaminasi epatica nel ratto trattato con propiltiouracile.  
Boll. soc. ital. biol. speriment., 1965, 41, N 21, 1238.
707. Fischer A.G.,  
Schuls A.R.,  
Oliver L. Thyroidal biosynthesis of iodothyronines. I. General characteristics and distribution of the bovine enzyme system.  
J. Biol. Chem., 1965, 240, N 11, 4338.
708. Fischer A.G.,  
Schuls A.R.,  
Oliver L. Distribution of monoamine oxidase in the thyroid gland.  
Endocrinology, 1968, 82, N 6, 1098.
709. Fisher H.,  
Siller W.G.,  
Griminger P. Restricted protein intake and avian atherosclerosis.  
Nature (Engl.), 1965, 207, N 4994, 329.
710. Flaterrige Ph. The experimental evolution of thyroid hormone biosynthesis.  
Marquette Med. Rev. 1967, 33, N 2, 50.
711. Fletcher K.,  
Myant N.B. Effect of thyroxine on the synthesis of lipids in rat liver.  
Endocrinology, 1962, 71, N 6, 870.
712. Flock E.,  
Owen C.A. Metabolism of thyroid hormones and some derivatives in isolated, perfused rat liver.  
Amer. J. Physiol., 1965, 209, N 5, 1039.
713. Florsheim W.,  
Austin N.,  
Velcoff Sh. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion in the rat.  
Endocrinology, 1963, 72, N 5, 817.
714. Freedland R.A. Effects of thyroid hormones on metabolism. Effect of thyroxine and iodinated casein on liver enzyme activity.  
Endocrinology, 1965, 77, N 1, 19.

715. Freeman K.,  
Roodyn D.,  
Tata J.R. Stimulation of amino acid incorporation into protein by isolated mitochondria from rats treated with thyroid hormones. *Biochim. Biophys. Acta*, 1963, 72, N 1, 129.
716. Frey H. Hypofunction of the thyroid gland, due to prolonged and excessive intake of potassium iodide. *Acta Endocrinol.*, 1964, 47, N 1, 105.
717. Fugassa E.,  
Ivaldi G.,  
Orunesu M. Metabolismo glucidico nel fegato isolato di ratto trattate con triiodotironina. II Perfuione con piruvato e lattato e sintesi di glicogeno. *Boll. soc. ital. biol. sperim.*, 1967, 43, N 13, 749.
718. Fujimoto S. Studies on estimation of catalase activity by the use of titanium sulfate. *Cancer Res.*, 1965, 25, N 4, 534.
719. Gaitonde M.K. Rate of utilization of glucose and compartmentation of  $\alpha$ -oxoglutarate and glutamate in rat brain. *Biochem. J.*, 1965, 95, N 3, 803.
720. Gaitonde M.K.,  
Dahl D.R.,  
Elliott K.A. Entry of glucose carbon into amino acids of rat brain and liver in vivo after injection of uniformly  $^{14}\text{C}$ -labelled glucose. *Biochem. J.*, 1965, 94, N 2, 345.
721. Galdwell F.T.,  
Rosenberg I.K.,  
Rosenberg B.F.,  
Misha O.P. Effect of single amino acid supplementation upon the gain of tensile strength of wounds in protein-depleted rats. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, 119, N 4, 823.
722. Galindo A.,  
Krnjevic K.,  
Schwartz S. Micro-iontophoretic studies on neurones in the cuneate nucleus. *J. Physiol. (Engl.)*, 1967, 192, N 2, 359.
723. Gallo J.T.,  
Pond W.G.,  
Logomarsino J.V. Response of early-weaned pigs to amino-acid supplementation of corn diets. *J. Animal Sci.*, 1968, 27, N 4, 1000.

724. Galton V.A.,  
Ingbar S.H. Role of peroxidase and catalase in the physiological deiodination of thyroxine. *Endocrinology*, 1963, 73, N 5, 596.
725. Galton V.A.,  
Ingbar S.H. Effect of large doses of iodide on the peripheral metabolism of thyroxine in rats. *Endocrinology*, 1967, 81, N 6, 1439.
726. Gautheron D.,  
Durand R.,  
Pialoux N. Rôle de la déshydrogénase glutamique et de la transaminase aspartique glutamique dans l'oxydation du glutamate par des sarcoosomes des coeur et d'utérus de porc. *Bull. soc. chim. biol.*, 1964, 46, N 5-6, 645.
727. Gersch M.,  
Stoklosowa S.,  
Richter K. Die Wirkungsweise einzelner Aminosäuren auf die Utermuskulatur der Ratte. *Zool. Jahrb.*, 1967, 73, N 1-2, 186.
728. Gonze J.,  
Tyrer D.D. Respiratory activity of beef thyroid mitochondria. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1965, 19, N 1, 67.
729. Gordon E.I.,  
Goldberg M. Carbon-14 studies of energy metabolism in various thyroid states. *Metabolism*, 1964, 13, N 7, 591.
730. Graham L.T.,  
Shank R.P.,  
Werman R. Distribution of some synaptic transmitter suspects in cat spinal cord: glutamic acid, aspartic acid,  $\gamma$ -aminobutyric acid, glycine and glutamine. *J. Neurochem.*, 1967, 14, N 4, 465.
731. Graig F.A. Thyrotropin and propylthiouracil-induced stimulation of thyroidal creatine phosphokinase and lactic dehydrogenase in the rat. *Endocrinology*, 1967, 81, N 4, 708.
732. Greengard O.,  
Gordon M. The Cofactor-mediated regulation of apoenzyme levels in animal tissues. 1. The pyridoxine-induced rise of rat liver tyro-

- sine transaminase level in vivo.  
J. Biol. Chem., 1963, 238, N 11, 3708.
733. Greer M.A.,  
Grimm Y.,  
Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency.  
Endocrinology, 1968, 83, N 6, 1193.
734. Greif R.,  
Alfano J. Mitochondrial changes induced by thyroid hormones.  
Endocrinology, 1964, 75, N 5, 770.
735. Grillo M.A.,  
Fossa T. Sull'ureagenesi nel fegato di ratti ipertiroidei. Nota III.  
Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1966, 42, N 5, 199.
736. Grillo M.A.,  
Pescarmona G.P. Metabolism of pyridoxal phosphate in the liver of hypo- and hyperthyroid rats.  
Experientia, 1967, 23, N 9, 719.
737. Groot de L.J.,  
Thompson J.E.,  
Dunn A.D. Studies on an iodinating enzyme from calf thyroid.  
Endocrinology, 1965, 76, N 4, 632.
738. Grosvenor C.E. Effect of propylthiouracile upon thyroidal  $J^{131}$  release in the methimazole-thyroxine treated rat.  
Endocrinology, 1963, 73, N 1, 122.
739. Gründig E.,  
Salvenmoser F.,  
Bretschneider R. Über den Einfluß der Glutaminsäure auf Stoffwechsel, speziell des Zentralnervensystem.  
Z. ges. exptl. Med., 1963, 137, N 1, 94.
740. Guardabassi A.,  
Ferreri E.,  
Goria M. Le glycogène et la glucose-6-phosphatase présents dans le foie d'exemplaires adultes de xenopus laevis Daudin soumis à un traitement par le 4-méthyl-2-thiouracile: recherches biochimiques.  
Gen. and Compar. Endocrinol., 1963, 3, N 4, 378.
741. Gustafsson R., The relationship between the structure and

- Tata J.R.,  
Lindberg O.,  
Ernster L.  
activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment.  
J. Cell. Biol., 1965, 26, N 2, 555.
742. Haan de E.J.,  
Tager J.M.,  
Slater E.C.  
Pathway of glutamate oxidation in rat liver mitochondria.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1964, 89, N 2, 375.
743. Haber B.  
The effect of hydroxylamine and aminooxyacetic acid on the cerebral in vitro utilization of glucose, fructose, glutamic acid and  $\gamma$ -aminobutyric acid.  
Canad. J. Biochem., 1965, 43, N 7, 865.
744. Hamilton R.E.,  
Pilgram I.O.  
Lipid bound glutamic acid deficiency in aging arteriosclerotic subjects.  
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1960, 103, N 3, 574.
745. Hammar H.,  
Hellman B.,  
Larsson S.  
Amino acid formation from glucose in the isolated adrenocortical and tissue of the rabbit.  
Acta Endocrinol., 1963, 44, N 1, 128.
746. Hansen L.B.  
Gas-liquid chromatographic separation of thyroid hormones.  
Analyt. Chem., 1968, 40, N 10, 1587.
747. Hanson R.,  
Lindsay R.,  
Barker S.  
Correlation of thyroxine effects in vitro on oxygen consumption with incorporation of amino acid into protein.  
Biochim. Biophys. Acta, 1963, 68, N 1, 134.
748. Harper A.E.,  
Leung P.,  
Yoshida A.,  
Roger Q.R.  
Some new thoughts amino acid imbalance.  
Federat. Proc., 1964, 23, N 5, 1087.
749. Haslam R.J.,  
Krebs H.A.  
The metabolism of glutamate in homogenates and slices of brain cortex.  
Bioch. J., 1963, 88, N 3, 566.

750. Hati R.N.,  
Datta A.G. Studies on the formation of diiodotyrosine from monoiodothyrosine by a microsomal enzyme from goat submaxillary gland. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1967, 148, N 1, 310.
751. Heathcote J.G.,  
Mooney F.S. Oral treatment of pernicious anaemia with a vitamin B<sub>12</sub> l-glutamic acid mixture. *Nature (Engl.)*, 1962, 193, N 4813, 380.
752. Hegsted D.M. Amino acid fortification and the protein problem. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1968, 21, N 6, 688.
753. Heins E.,  
Pichler A.,  
Pfeiffer B. Studies on the transport of glutamate in Ehrlich cells inhibition by other amino acids and stimulation by H<sup>+</sup>-ions. *Biochem. Z.*, 1965, 342, N 5, 542.
754. Hellthaler G.,  
Wenzel K.W.,  
Rotzsch W. Aminotransferasen unter Thyroxin und Karnitin. *Acta biol. et med. germ.*, 1967, 19, N 5, 641.
755. Hepburn F.N.,  
Bradley W.B. The glutamic acid and arginine requirement for high growth rate of rats fed amino acids diets. *J. Nutr.*, 1964, 84, N 3, 305.
756. Hepburn F.N.,  
Calhoun W.K.,  
Bradley W.B. A growth response of rats to glutamic acid when fed an amino acid diet. *J. Nutr.*, 1960, 32, N 2, 163.
757. Hess B.,  
Brand K. Über die Wirkung von Schilddrüsenhormon auf die Atmungskette. *Biochem. Z.*, 1963, 338, N 3, 376.
758. Heywood S.M. The regulation of amino acid incorporation into thyroid protein: evidence that thyroxine and iodide inhibit protein synthesis at a ribosomal site. *Biochem. et Biophys. Acta*, 1966, 223, N 1, 188.

759. Hird F.J.,  
Marginson M.A. Oxidative deamination of glutamate and transdeamination through glutamate. Arch. Biochem. and Biophys., 1966, 115, N 2, 247.
760. Hird F.J.,  
Morton D.J. The oxidation of glutamate and alanine by liver mitochondria. Biochim. et Biophys. Acta, 1964, 85, N 3, 353.
761. Hoch F.L. Biochemical action of thyroid hormones. Physiol. Rev., 1962, 42, N 4, 605.
762. Hoch F.L. Thyroid hormone action on mitochondria. I. Effects of inhibitors of respiration. Arch. Biochem. and Biophys., 1968, 124, N 1-3, 238.
763. Hoch F.L.,  
Motta M.V. Reversal of early thyroid hormone action on mitochondria by bovine serum albumin in vitro. Proc. Nat. Sci. U.S.A., 1968, 59, N 1, 118.
764. Hochberg A.,  
Regbi M.,  
Dimant E. The incorporation in vitro of glycine and L-glutamic acid into glutathione of human erythrocytes. Biochim. et Biophys. Acta, 1964, 90, N 3, 464.
765. Hohls H.W. Der Einfluß der Oxaloesigsäure, der Bernsteinsäure, der Grutaminsäure-Oxaloesigsäure-Transaminasereaktion und des DPNH:DPH - Verhältnisses auf die Ausschüttung thermischer Energie I. Mitt. Arch. Geflügelrunde, 1964, 28, N 4, 211.
766. Horvath A. Di-iodothyrosine-glutamic transaminase activity of the thyroid gland. Enzymologia, 1962, 25, N 1, 32.
767. Heschl R.,  
Cerny K.,  
Klimova H. L'influence de la TSH sur quelques systèmes enzymatiques de la thyroïde in vitro. J. physiol. (France), 1964, 56, N 4, 571.

768. Houssay A.B., Slatopolsky C.M., Alberti F.R., Bonal R. Papel de la acción de la hipoxia sobre la función tiroidea. Rev. soc. argent. biol., 1963, 39, N 5-8, 289.
769. Hubell R.W., Mendel L.B., Wackeman A.J. A new salt mixture for use in experimental diets. J. Nutr., 1937, 14, N 3, 273.
770. Hutchinson J.H., Labbi O.H. Studies of rat liver and kidney enzymes. II. Response to dietary protein deficiency and repletion during chronic administration of ammonium acetate and L-glutamine. Amer. J. Clin. Nutr., 1964, 14, N 5, 302.
771. Hutchinson J.H., Labbi D.H. Development of urea-cycle enzymes in the juvenile rat: effect of long-term administration of L-monosodium glutamate and ammonium acetate. Amer. J. Digest Diseases. 1965, 10, N 9, 814.
772. Hutchison W., Ramaiah T., Franges J., Neilson F., Munro H. The influence of diet on the protein, nucleic-acid and phospholipid content of the adrenal gland. Proc. Nutr., Soc., 1960, 19, N 2, 23.
773. Igo R.P., Mahoney C.P., Limbeck G.A. Studies on tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase from bovine thyroid and liver tissue. Biochim. et Biophys. Acta, 1968, 151, N 1, 88.
774. Inoue K., Taurog A. Digestion of  $^{131}\text{J}$ -labelled thyroid tissue with maximum recovery of  $^{131}\text{J}$  iodothyronines. Endocrinology, 1967, 81, N 2, 319.
775. Inoue K., Taurog A. Acute and chronic effects of iodide on thyroid radioiodine metabolism in iodine-deficient rats. Endocrinology, 1968, 83, N 2, 279.

776. Inoue K.,  
Taurog A. Sedimentation pattern of soluble protein from thyroids of iodine deficient rats; acute effects of iodide.  
Endocrinology, 1968a, 83, N 4, 816.
777. Ionek J. Wplyw kwasu glutaminowego i innych substancji zakwaszajacych na obraz histochemiczny gruczolow dokrewnych krecic.  
Endocrinol. polska, 1960, 11, N 2, 203.
778. Isola J.B. An improved procedure for the determination of serum protein-bound iodine by alkaline incineration.  
Amer. J. Clin. Pathol., 1967, 47, N 1, 17.
779. Jacob A. Action immédiate de la thyroxine sur les oxydations du tissu hépatique "in vitro" II. Influence du régime.  
Arch. sci. physiol., 1963, 17, N 2, 163.
780. Jacoby G.A.,  
La Du B.N. Inhibition of tyrosine transaminase by serotonin and related compounds.  
Federat. Proc. 1962, 21, N 2, 238.
781. Jaikin A.E.,  
Agrest A. Concentraciones de glutamina en sistema nervioso central de rats hipercapnias.  
Medicina (Argent.), 1966, 26, N 6, 319.
782. Jao K.,  
Arita M.,  
Ichimoto H. Некоторые результаты продолжительного непрерывного введения кроликам **глутаминовой кислоты**.  
J. Wakayama Med. Soc., 1957, N 2, 241.  
Лит. по реф. ж. биох., 1959, № 17, 22834.
783. Jipp P.,  
Drube H. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Serumseiwissveränderungen bei der Hypothyreose.  
Endokrinologie, 1964, 47, N 1-2, 90.
784. Jollés-  
Bergeret B.  
Chatagner F. Quelques aspects du contrôle hormonal des activités enzymatiques.  
Ann. nutr. et aliment., 1961, 15, N 3-4, 1.

785. Jonckheer M.H. Presence d'un albumine comme constituant normal des proteines thyroïdiennes. Ann. Endocrinol., 1963, 24, N 4, 756.
786. Kadenbach B. Der Einfluß von Thyreoïdhormonen in vivo auf die oxidative Phosphorylierung und Enzymaktivitäten in Mitochondrien. Biochem. Z., 1966, 344, N 1, 49.
787. Kamel T.,  
Michel R.,  
Roche J. Action de la L-thyroxine sur l'incorporation de divers acides aminés marqués dans les proteines d'homogénats. Compt. rend. Soc. biol., 1962, 156, N 7, 1236.
788. Kandemir N.,  
Eich E.,  
Alfano J.,  
Greif R.L. Some effects of thyroxine on mitochondria from livers of newborn and partially hepatectomized rats. Endocrinology, 1966, 78, N 3, 505.
789. Kannan Y. Succinate dehydrogenase and alkaline phosphatase activities in thyroid gland of fowl. Japan. J. Zootechn. Sci., 1968, 39, N 3, 106.
790. Kano A.K.,  
Hougham D.F.,  
Charkey L.W. Effects of dietary DL-methionine on tissue levels of glutathione in hypothyroid chicks. J. Nutr., 1968, 94, N 2, 233.
791. Karmarkar M.G.,  
Stanbury J.B. The role of pyridoxal and manganese ions in the synthesis of iodothyronines. Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 141, N 3, 483.
792. Kekki M. Serum protein turnover in experimental hypo- and hyperthyroidism. Acta Endocrinol., 1964, 46, N 91, 137.
793. Kekwick A.,  
Pawan G.L. An experimental approach to the mechanisms of weight loss. II. A comparison of effects of thyroxine fat-mobilizing substance

- (FMS) and food deprivation in achieving weight loss in mice.  
Metabolism, 1963, 12, N 3, 222.
794. Kemp A. Kits van Heijningen A.I. A colorimetric micro-method for the determination of glycogen in tissues.  
Biochem. J., 1954, 56, N 4, 648.
795. Klein E. Laboratoriumsdiagnostik der Schilddrüsenerkrankheiten.  
Dtsch. med. Wschr., 1965, 90, N 34, 1478.
796. Klingmüller V. Biochemie, Physiologie und Klinik der Glutaminsäure, Hamburg, 1955.
797. Klitgaard H.M. Effect of thyroidectomy on cytochrome concentration of selected rat tissues.  
Endocrinology, 1966, 78, N 3, 642.
798. Klotzsche C. Zur Frage der erhöhten Acetylcholinbildung im Gehirn nach langdauernden Glutaminsäurefütterung.  
Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 1956, N 227, 409.
799. Kokai K.,  
Domian G. Thyreoidektomia hatasa patkányhaj flavin adenin dinukleotid (fad) tartalmára.  
Biol. közl., 1965, 13, N 2, 127.
800. Kondo Y.,  
De Nager P.,  
Salbe G.,  
Robins J.,  
Rall J.E. Function of isolated bovine thyroid polyribosomes.  
Endocrinology, 1968, 83, N 5, 1123.
801. Konitake G.M.,  
Fisher M.A.,  
Kumashiro H.,  
Ford J. Effect of venous occlusion on the activity of serum enzymes.  
Amer. J. Med. Technol., 1964, 30, N 4, 229.
802. Korfráni E.,  
Jekat F. Zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Nahrungsproteinen. IX. Der Ersatz von hochwertigem Eiweiß durch nichtessentiell-

- len Stickstoff.  
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 1964, 338,  
N 3-6, 154.
803. Krause E.G.,  
Pitra Ch.,  
Wollenberger A.      Triodothyronine-induced increase in the  
enzymes of the glycogen cycle and the tri-  
ose-phosphate-phosphoglycerate section of  
glycolysis in striated muscle of the hypo-  
thyroid rat.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 148, N 2,  
593.
804. Krause E.G.,  
Wollenberger A.      Abhängigkeit der Aktivität einiger Enzyme  
des Glykogenstoffwechsels des Skeletmus-  
kels der Ratte vom Schilddrüsenstatus.  
Acta biol. et med. german. 1968, 21, N 5,  
615.
805. Krebs H.A.,  
Bellamy D.            The interconversion of glutamic acid and  
aspartic acid in respiring tissues.  
Biochem. J., 1960, 75, N 3, 523.
806. Kritchevsky D.,  
Tepper S.A.          Oxidation of cholesterol by rat liver mito-  
chondria: effect of thyroidectomy.  
J. Cellular and Compar. Physiol., 1965, 66,  
N 1, 91.
807. Kröger H.,  
Philipp J.,  
Wicke A.            Wirkungsdauer geringer Cortison-Dosen bei  
der Substrat-Induktion von Tyrosin- $\alpha$ -Ke-  
toglutarat-Transaminase und Tryptophan-  
Pyrrolase.  
Biochem. Z., 1966, 344, N 3, 227.
808. Kulonen M.,  
Kulonen E.          Urinary and blood amino acids in rheuma-  
toid arthritis.  
Scand. J. Clin. and Lab. Investig., 1960,  
12, N 1, 84.
809. Labaw L.W.,  
Rall J.E.            The crystal packing of thyroglobulin.  
J. Molec. Biol., 1968, 36, N 1, 25.
810. La Du B.N.,  
Howell R.R.          A quantitative micro-method for the deter-  
mination of phenylalanine and tyrosine in

- Michael P.J.,  
Seber E.K. blood and its application in the diagnosis of phenylketonuria in infants. Pediatrics, 1963, 31, N 1, 39.
811. Laferte R.O.,  
Rosenkrantz H.,  
Berlinguet L. Transamination in muscular dystrophy and the effect of oxogenous glutamate: a study on vitamin E deficient rabbit and mice with hereditary dystrophy. Canad. J. Biochem. and Physiol., 1963, 41, N 6, 1423.
812. Lajtha A.,  
Berl S.,  
Waelisch H. Amino acids and protein metabolism of the brain. IV. The metabolism of glutamic acid. J. Neurochem., 1959, 3, N 4, 322.
813. Lamberg B.A.,  
Hernberg C.A.,  
Hakkila K. Treatment of non-toxic goitre with thyroid preparations. Acta Endocrinol., 1960, 33, N 5, 584.
814. Lamy F.M.,  
Rodesch F.R.,  
Dumont J.E. Action of thyrotropin on thyroid energetic metabolism. VI. Regulation of mitochondrial respiration. Exptl. Cell. Res., 1967, 46, N 3, 518.
815. Lang K.,  
Kieckebusch W. Untersuchungen zur Aminosäureimbalance. Klin. Wochenschr., 1957, 35, N 18, 905.
816. Lange W.E.,  
Curey E.F. Metabolism of <sup>14</sup>C-labelled glutamic acid and pyroglutamic acid in animals. J. Pharm. Sci., 1966, 55, N 10, 1147.
817. Lee K.L.,  
Lardy H.A. Influence of thyroid hormones on l- $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenases and other dehydrogenases in various organs of the rat. J. Biol.Chem., 1965, 240, N 3, 1427.
818. Lee K.L.,  
Miller O.N. Induction of mitochondrial  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase by thyroid hormone: comparison of the euthyroid and the thyroidectomized rat. Arch. Biochem. and Biophys. 1967, 120, N3, 638.

819. Leeper R.D.           Effect of thyroid hormone on human serum ribonuclease.  
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1963, 23, N 5, 426.
820. Lepp A.,  
Pena H.,  
Hoxie V.,  
Oliver L.               Protein-bound iodine determination with stable end point.  
Amer. J. Clin. Pathol., 1965, 44, N 3, 331.
821. Lerner L.J.,  
Leathem J.H.           Effect of dietary protein upon an anti-goitrogen assay in the rat.  
Endocrinology, 1963, 73, N 5, 652.
822. Leung Ph. M.,  
Rogers Q.R.,  
Harper A.E.           Effect of amino acid imbalance in rats fed ad libitum, rinter-val-fed or force-fed.  
J. Nutr., 1968, 95, N 3, 474.
823. Leveille G.A.,  
Hanson R.W.           Quantitative aspects of glutamate utilization by rat adipose tissue and liver in vitro effect of periodicity of eating.  
Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1966, 44, N 2, 275.
824. Leveille G.A.,  
Sauberlich H.         Influence of dietary protein level on serum protein components and cholesterol in the growing chick.  
J. Nutr., 1961, 74, N 4, 500.
825. Levin K.,  
Linde S.               Binding of thyroxine to human serum proteins.  
Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1963, 15, N 69, 139.
826. Lifschitz M.D.,  
Kaune H.I.           Cardiac myofibrillar ATP-ase activity in hypophysectomized or thyroidectomized rats.  
Biochem. Pharmacol., 1966, 15, N 3, 405.
827. Liljeroot B.S.,  
Hall S.C.             Oxidative phosphorylation in liver mitochondria from adrenalectomized rats and the response to hormones added in vitro.  
J. Biol. Chem., 1965, 240, N 3, 1446.

828. Din C.C.,  
Knox W.G. Adaptation of the rat liver tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1957, 26, N 1, 85.
829. Lin C.C.,  
Pitt B.M.,  
Civen M.,  
Knox W.E. The assay of aromatic amino acids oxidation by the enolborate-tautomerase method. *J. Biol. Chem.*, 1958, 233, 668.
830. Lindsay S.,  
Aruco I.M. Enzyme histochemistry of the human thyroid gland. *Arch. Path.*, 1963, 75, N 6, 627.
831. Lissitzky S.,  
Roques M.,  
Torresani J.,  
Simon C.,  
Bouchilloux S. Iodination and biosynthesis of rat thyroglobulin. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1964, 16, N 3, 249.
832. Lissitzky S.,  
Torresani J.,  
Roques M.,  
Simon C. Influence du propylthiouracile sur la biosynthese de la thyroglobuline et de ses precurseurs par des coupes de thyroïdes de rat en survie. *C.E. Acad. Sci.*, 1965, 261, N 22, 4820.
833. Litwack G. Activity of liver tyrosine aminotransferase upon 3-iodotyrosine. *Metabolism*, 1966, 15, N 5, 420.
834. Litwack G.,  
Al-Nejjar Z.H.,  
Sears W.L.,  
Ostheimer G.W. Time-course of tyrosine transaminase and P-hydroxyphenyl pyruvate oxidase activities during thyroid administration. *Nature (Engl.)*, 1964, 201, N 4923, 1028.
835. Ljunggren J.G. The formation of thyroxine from diiodo-tyrosine in the presence of horseradish peroxidase and hydrogen peroxide. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1965, 107, N 3, 434.
836. Lofrumento N.E.,  
De Gregorio G.,  
Paradies G. Metabolismo dell'acido glutamico ed attività del ciclo citrico nei mitochondri di cervello di ratto.

- Procacci G.,  
Zanghi M.A. Acta vitaminol. et enzymol., 1967, 21,  
N 6, 217.
837. Loper M.A.,  
Giardini J.A.,  
Rembado E.E. Determination del yodo proteico en el la-  
boratorio clinico por el método de Barker  
y Humphrey.  
Rev. asoc. bioguim. argent., 1964, 29,  
N 154, 168.
838. Lowry O.H.,  
Rosebrough N.J.,  
Farr A.L.,  
Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol  
reagent.  
J. Biol. Chem., 1951, 193, N 1, 265.
839. Lucchini C.R.,  
Morini P.L. Tiroide e metabolismo albuminico.  
Metabolismo, 1965, 1, N 6, 549.
840. Lundblad G.,  
Bernbäck M.L.,  
Widemann Ch. Proteolytic activity in human thyroid ex-  
tracts. I. Purification and properties of  
some proteinases.  
Acta Chem. Scand., 1966, 20, N 3, 675.
841. Lupulescu A.,  
Andreani D.,  
Andreoli M. Thyroglobulin: synthesis, iodination and  
hydrolysis.  
Folia Endocrinol., 1967, 20, N 4, 385.
842. Maayan M.L. Effect of 6-n<sup>3</sup>-propylthiouracil upon deiodi-  
nation of diiodotyrosine by normal and  
hypophysectomized rat thyroids and liver.  
Endocrinology, 1964, 75, N 5, 747.
843. Maayan M.L.,  
Rosenberg I.N. Effect of thyrotropin injection on pyri-  
dine nucleotide content of thyroid in  
normal and hypophysectomized rat.  
Endocrinology, 1966, 78, N 5, 1049.
844. Madsen J.,  
Abraham S.,  
Chaikoff I. The conversion of glutamate carbon to  
fatty acid carbon via citrate. I. The in-  
fluence of glucose in lactating rat mam-  
mary gland slices.  
J. biol. chem., 1964, 239, N 5, 1305.
845. MacIntyre I. Calcitonin: a review of its discovery and  
an account of purification and action.  
Proc. Roy. Soc., 1968, 170, N 1018, 49.

846. Mah V.,  
Aokerman C.J. Stimulation of purine synthesis by thyroid hormones in a soluble fraction of rat liver.  
Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1964, 17, N 4, 326.
847. Maisterrena J.A.,  
Tovar E.,  
Cancino A. Nutrition and endemic goiter in Mexico.  
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1964, 24, N 2, 166.
848. Malan P.G. Hydrolysis of <sup>125</sup>J-labelled thyroglobulin by pancreatin, pronase and pepsin.  
Biochem. J., 1968, 109, N 5, 787.
849. Malberg K.,  
Winkler L. Der Einfluß von Hunger und proteinfreier Diät auf die fötalen Leberlipide sowie die Lipide von Plazenta und mütterlicher Leber.  
Acta biol. et med. german., 1966, 17, N 5, 567.
850. Malcoof F.,  
Sato G.,  
Soodar M. Dissociation of iodination from protein synthesis in the rat thyroid.  
Medicine, 1964, 43, N 3, 375.
851. Mandel P.,  
Quirin C.,  
Bloch M.,  
Jacob M. The influence of protein intake on RNA and protein synthesis in rat liver.  
Life Sci., 1966, 5, N 4, 325.
852. Manté S.,  
Cartouzon G.,  
Lissitzky S. Desiodation de la L-thyroxine et de ses derives. V. Etude comparée de la desiodation de la L-thyroxine par les mitochondries ou leurs extraits et les microsomes de foie de lapin en presence de desiodation.  
Bull. Soc. Chim. Biol., 1965, 47, N 6, 1079.
853. Marcus R.,  
Reaven C. Glutamate-induced hyperglycemia.  
Proc. Soc. Experim. Biol. and Med., 1967, 124, N 3, 970.

854. Martini V.,  
Orunesu M.,  
Eugassa E. Diurizzazione della polisaccaride fosforilasi epatica nell'ipertiroidismo da triiodotironina. I. Atti vazione fosfocinasi dell'enzima.  
Arch. Sci. biol., 1964, 48, N 1, 84.
855. Mazerean H.H. The change of alanine-ketoglutaric transaminase activity on the effect of leucine in liver of rats treated with thyroxine.  
Naturwissenschaften, 1966, 53, N 2, 41.
856. McFarlane I.G.,  
Holt C. Metabolism of leucine in protein-calorie deficient rats.  
Biochem. J., 1969, 111, N 4, 565.
857. McKenzie J.M. Qualitative changes in thyroid gland secretion following thyroid hormone administration.  
Endocrinology, 1964, 75, N 4, 554.
858. Meister A.,  
Tice S.W. Transamination from glutamine to  $\alpha$ -keto acids.  
J. Biol. Chem., 1950, 187, N 1, 173.
859. Meldolesi M.F. Sur la glycolyse anaérobie et sur la consommation d'oxygène des zones corticale et médullaire rénales chez le rat après thyroïdectomie et après administration de 3:5:3'-tri-iodo-L-thyrone.  
Compt. rend. Soc. biol., 1965, 159, N 3, 608.
860. Melmon K.L.,  
Rivlin R.,  
Oates J.A.,  
Sjoerdsma A. Further studies of plasma tyrosine in patients with altered thyroid function.  
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1964, 24, N 8, 691.
861. Michel R. Action de la thyroxine et des donateurs d'ions  $J^{K}$  sur la structure et les fonctions des mitochondries hépatiques de rat.  
Exposés ann. biochim. med., Paris, 1964, 59.

862. Michel R.,  
Bouhnik J.,  
Michel O.      Action des produits thyroïdiens sur les oxydations phosphorylantes de mitochondries hépatiques de rats nouveau-nés. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1967, 161, N 11, 2151.
863. Michel R.,  
Michel O.,  
Huet P.,  
Huet M.,  
Roche J.      Influence de divers inhibiteurs des phosphorylation oxydatives, associés à la L-thyroxine, sur la morphologie mitochondriale. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1964, 158, N 5, 1034.
864. Mihailovic L.T.,  
Krsalic L.,  
Cupic D.      Changes of glutamine, glutamic acid and GABA in cortical and subcortical brain structures of hibernating and fully aroused ground squirrels (*Citellus citellus*). *Experientia*, 1965, 21, N 12, 709.
865. Mitchell M.L.,  
Bradford A.H.,  
Collins S.      Differences in interaction of triiodothyronine -<sup>131</sup>I with serum proteins in vitro. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 1964, 24, N 9, 867.
866. Mitzstat H.J.      Einfluß der Schilddrüse auf das "malic enzyme" und andere TPN-abhängige Enzyme der Rattenleber. *Klin. Wochenschr.*, 1963, 41, N 13, 667.
867. Morin-Jomain M.,      Composition corporelle, glycogène hépatique et glycémie du rat blanc soumis à deux types d'alimentation discontinue: jeûne total ou protéique intermittent. *Arch. Sci. Physiol.*, 1969, 23, N 1, 21.
868. Moury D.N.,  
Crane F.L.      Quantitative study of the effects of thyroxine on components of the electron-transfer system. *Biochemistry*, 1964, 3, N 8, 1068.
869. Mrscoš A.,  
Tovarek J.      Rychle stanovení totálního cholesterolu v séru bez extrakce. *Cas. léč.*, 1958, 97, N 1, 191.

870. Munro H.N.,  
Steel M.H.,  
Hutchison W.C. Blood corticosterone levels in the rat after administration of aminoacids. Nature (London), 1963, 199, N 4899, 1182.
871. Murad S.,  
Freedland R.A. The in vivo effect of thyroxine on citrate cleavage enzyme and NADP linked dehydrogenase activities. Life Sci., 1965, 4, N 5, 527.
872. Murray P.,  
Thomson J.A.,  
McGirr E.M.,  
Mallace Th. J.,  
Macdonald E.M.,  
Maccabe H.J. Absent and defective iodothyrosine deiodination in a family some of whose members are goitrous cretins. Lancet, 1965, N 7378, 183.
873. Nachmanson D.A.,  
John H.M.,  
Waeloch H. Effects of glutamic acid on the formation of acetylcholine. J. Biol. Chem., 1943, 150, N 2, 485.
874. Nadler N.J.,  
Young B.A.,  
Leblond C.P.,  
Mittmaker B. Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle. Endocrinology, 1964, 74, N 3, 333.
875. Nagataki Sh.,  
Ingbar S.H. Relation between qualitative and quantitative alterations in thyroid hormone synthesis induced by varying doses of iodide. Endocrinology, 1964, 74, N 5, 731.
876. Nakano M.,  
Danowski T.S. Thyroid-hormone transaminase and oxidase in rat-kidney mitochondria. Biochim. et Biophys. Acta, 1964, 85, N 1, 18.
877. Natelson S. Microtechniques of clinical chemistry. USA, 1961.
878. Nelson B.D.,  
Anthony A. Thyroxine biosynthesis and thyroidal uptake of  $J^{131}$  in rats at the onset of hypoxia exposure. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1966, 121, N 4, 1256.

879. Nelson D.R.,  
Cernatrer W.E.      Role of the thyroid in the synthesis of heart, liver and kidney mitochondrial phospholipids.  
Endocrinology, 1965, 77, N 1, 37.
880. Nicotra C.,  
Tesoriere G.,  
Cacioppo F.      Distribuzione intracellulare della tirosina  $\alpha$ -chetoglutarico e della glutamico p-indosifenilpiruvico transaminasi nel fegato e nella tiroide di ratto.  
Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1965, 41, N 14, 765.
881. Nunez J.,  
Mauchamp J.,  
Macchia V.,  
Roche J.      Biosynthese in vitro d'une préthyroglobuline non iodée dans le corps thyroïde.  
C.R. Acad. Sci., 1965, 260, N 1, 331.
882. Nunez J.,  
Mauchamp J.,  
Pommier J.,  
Cirkovic T.,  
Roche J.      Relationship between iodination and conformation of thyroglobulin.  
Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1966, 23, N 5, 761.
883. Nunez J.,  
Mauchamp J.,  
Pommier J.,  
Cirkovic T.,  
Roche J.      Biogenese de la thyroglobuline: les transitions d'halogenation.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1966a, 127, N 1, 112.
884. Nunez J.,  
Mauchamp J.,  
Jénusalmi A.,  
Roche J.      Synthèse acellulaire de la thyroglobuline et site d'iodation.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 145, N 1, 127.
885. Onaya T.,  
Tomizawa T.,  
Yamada T.,  
Shichijeto K.      Further studies on inhibitory effect of excess iodide on thyroidal hormone release in the rat.  
Endocrinology, 1966, 72, N 1, 138.
886. Ozawa K.,  
Seta K.,  
Araki H.,  
Handa H.      The dependence of brain mitchondrial respiration on potassium ion.  
J. Biochem., 1967, 61, N 3, 352.

887. Палиев Б.,  
Красен Д.,  
Стоянов Б. Сравнителна оценка на индикаторния тест с радиоактивен йод ( $J^{131}$ ) и основната обмяна по Крок във функциониращата джигонка на щитовидната жлеза.  
Воен.-мед. дело /България/, 1964, 19, № 4, 44.
888. Papa S.,  
Tager J.M.,  
Francavilla A.,  
Naan E.J.,  
Quagliariello E. Control of glutamate dehydrogenase activity during glutamate oxidation in isolated rat-liver mitochondria.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 131, N 1, 14.
889. Parkes R.H.,  
Beierwaltes W.H. Iodine repletion after iodine deficiency.  
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1963, 23, N 6, 568.
890. Patti F.,  
Bonet-Maury P. Méthode colorimétrique pour le dosage de la catalase.  
Bull. soc. chim. biol., 1953, 35, N 10, 1177.
891. Paz R.M.,  
Leal R.S. La biosynthèse du cholestérol par le foie de rat en présence d'ion iodure.  
Compt. rend. soc. biol., 1968/1969/, 162, N 10, 1873.
892. Pérez N.,  
Clark-Turri L.,  
Rabajillo E.,  
Niemeyer H. Regulation of rat liver enzymes by natural components of the diet.  
J. Biol. Chem., 1964, 239, N 8, 2420.
893. Piatnek-Leunissen D.A.,  
Leunissen R.A. Liver mitochondrial function in acute vs. chronic hyperthyroidism.  
Endocrinology, 1969, 84, N 2, 456.
894. Pierce J.G.,  
Carsten M.E.,  
Pierce J.G. Starch-gel electrophoresis and chromatography in the purification of beet thyrotropic hormone.  
J. Biol. Chem., 1960, 235, N 1, 78.
895. Pipes G.W.,  
Turner C.W. Estimation of and factors influencing the thyroxine secretion rate of domestic and laboratory animals.

895. Use Radio-isotopes Animal Biol. and Med. Sci., Vol. II, London-New York, 1962, 433.
896. Pitt-Rivers R., Radioidine equilibrium studies of thyroid  
Rall J.E. and blood.  
Endocrinol., 1961, 68, N 2, 309.
897. Ponchon G., Radiochromatographie sur Dowex des acides  
Van den Schrieck aminés iodés du sérum.  
H.G., J. pharmac. Belg., 1963, 18, N 11-12, 547.  
De Visscher M.
898. Porath H., Untersuchungen zum Eiweißstoffwechsel jun-  
Schreier K. ger Tiere bei Proteinmangeldiät und Wieder-  
auffütterung.  
Med. und Ernähr., 1965, 6, N 10, 229.
899. Portugal A.Y., Metabolism of glutamic and aspartic acid  
Sutherland T.M. in whole rumen contents.  
Nature (Engl.), 1966, 209, N 5022, 510.
900. Posner I., Further separation of iodine, moniodo-  
Pimentel E. thyrosine and diiodotyrosine by means of  
modified charcoal.  
Nature (Engl.), 1963, 199, N 4889, 177.
901. Prasanna K.G., Effect of glutamic acid on the brain and  
Rajan R. liver glycogen of normal and cortisone  
Subrahmanyam K. treated rats.  
Indian J. Med. Res., 1964, 52, N 2, 208.
902. Purves H.D. On the mechanism of hypothalamic control  
of thyrotrophin secretion.  
Acta Endocr., 1960, Suppl. 50, 21.
903. Quagliariello E., The oxidation of glutamate by rat-liver  
Papa S., mitochondria.  
Sacccone C., Biochem. J., 1965, 95, N 3, 742.  
Palmieri F.,  
Francavilla A.
904. Guirin-Stricker Influence d'un régime carencé en protéines  
C., sur la synthèse du RWA et des protéines  
Mandel P. du foie de rat.  
Bull. soc. chim. biol., 1967, 49, N 11,  
1517.

905. Rall J.E.,  
Michel R.,  
Roche J.,  
Michel G.,  
Varrone S.      Action and metabolism of thyroid hormones  
and iodine-donating substances.  
J. Biol. Chem., 1963, 238, N 5, 1848.
906. Ramalingaswami  
V.,  
Vickery A.L.,  
Stanbury J.B.,  
Hegsted D.M.      Some effects of protein deficiency on the  
rat thyroid.  
Endocrinology, 1965, 77, N 1, 87.
907. Ramsden D.,  
Passant F.H.,  
Peabody C.O.,  
Speight B.C.      Radiiodine uptake in the thyroid studies  
of the blocking and subsequent recovery  
of the gland following the administration  
of stable iodine.  
Health Phys., 1967, 13, N 6, 633.
908. Ravitch A.B.,  
Liao T.H.,  
Pierce J.G.      The amino acid sequence of a tryptic glyco-  
peptide from human thyroglobulin.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1968, 160, N 3,  
360.
909. Recheigl M.,  
Loosli J.,  
Williams H.      The net utilization of non-specific nitro-  
gen sources for the synthesis of non-essen-  
tial amino-acids.  
J. Nutr., 1957, 63, N 2, 177.
910. Reichlin S.,  
Bochans R.L.      Thyroid inhibition in the rat: comparison  
of effects of thyroid hormone treatment,  
hypophysectomy and anti-TSH antibody.  
Endocrinology, 1964, 75, N 4, 571.
911. Reineke E.P.,  
Lorscheider F.L.      A quantitative "direct-output" method for  
determination of thyroid secretion rate in  
the rat.  
Gen. and Compar. Endocrinol., 1967, 9,  
N 3, 362.
912. Reinwein D.,  
Englhard A.      Enzymmuster der menschlichen Schilddrüse.  
II. Euthyreote und Hyperthyreote Strumen.  
Klin. Wochenschr., 1964, 42, N 15, 736.

913. Rigaudière N. Etude des composés iodés thyroïdiens évalués par l'iode radioactif et les résines échangeuses d'ions chez le campagnol. Variations saisonnières.  
Compt. rend. soc. biol., 1968 (1969), 162, N 10, 1781.
914. Rinaudo M.T. Affivazione della fosfofrutosacinasi del fegato di ratto da ormoni tiroidei in vivo en in vitro.  
Boll. Soc. Ital. biol. sperim., 1968 (1969), 44, N 12, 1633.
915. Rivlin R.S. Modification of induction of tyrosin- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver by thyroxine administration.  
J. Biol. Chem., 1963, 238, N 10, 3341.
916. Rivlin R.S., Hollander Ch.S., Aspers S.P. Activity of tyrosine transaminase in the thyroid gland.  
Endocrinology, 1962, 71, N 4, 636.
917. Rivlin R.S., Kaufman S. Effects of altered thyroid function in rats upon the formation and distribution of tyrosine.  
Endocrinology, 1965, 77, N 2, 295.
918. Rivlin R.S., Langdon R.G. Effect of thyroxine upon biosynthesis of flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide.  
Endocrinology, 1969, 8, N 3-4, 584.
919. Robertis de E., Grosse K. Peroxidase activity of the thyroid gland under normal and experimental conditions.  
Endocrinology, 1946, 38, N 3, 137.
920. Roberts E., Simonsen D.G., Roberts E.H. Protection against hydrazine toxicity by  $\alpha$ -ketoglutarate and oxalacetate: enhancement of arginine protection.  
Biochem. Pharmacol., 1965, 14, N 3, 351.
921. Robinson G.A. Effect of dietary iodine on the utilization of radioactive iodide by the rat.  
Can. J. Biochem. and Physiol., 1963, 41, N7, 1547.

922. Roche J.,  
Michel R.,  
Michel O.,  
Huet P. Action comparées des produits hormonaux  
thyroïdiens et de l'ion  $Ca^{2+}$  sur les mito-  
chondries hépatiques de rat.  
Ann. endocrinol., 1965, 26, N 5, 705.
923. Roodyn D.B.,  
Freeman K.B.,  
Tata J.R. The stimulation by treatment in vivo with  
tri-iodothyronine of amino acid incorpo-  
ration into protein by isolated rat-liver  
mitochondria.  
Biochem. J., 1965, 94, N 3, 628.
924. Ross B.D.,  
Hems R.,  
Krebs H.A. The rate of gluconeogenesis from various  
precursors in the perfused rat liver.  
Biochem. J., 1967, 102, N 3, 942.
925. Retzsch W. Aminotransferasen und Thyreohormone.  
Acta biol. et med. german. 1966, 16, N 4,  
329.
926. Routh J.I. A one-day modification of the dry ash PBI  
method.  
Proc. Iowa Acad. Sci., 1963, 70, N 2, 178.
927. Ruegamer W.R.,  
Westerfeld W.W.,  
Richert D.A.  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase response  
to thyroxine in thyroidectomized, thioura-  
cil-fed and temperature-adapted rats.  
Endocrinology, 1964, 75, N 6, 908.
928. Ruščák M.,  
Mačejová E.,  
Ruščáková D. Effect of L - glutamic and  $\gamma$ -aminobuty-  
ric acid on glycolysis in slices and mito-  
chondria of the rat central nervous system.  
Physiol. Bohemosl., 1964, 13, N 2, 156.
929. Salabe G.B.,  
Baschieri L.,  
Tenelli S. Studio delle proteine solubili della tiroi-  
de di soggetti trattati con soluzione iodo-  
iodurata e con tiouracilico.  
Folia endocrinol., 1964, 17, N 3, 293.
930. Salaman D.F. Thyrotrophic hormone in the plasma and  
anterior pituitary of the thyroidectomized  
rat.  
J. Endocrinol., 1964, 29, N 3, 283.

931. Salmon W. Relative potency of diets containing amino acids and proteins for promoting growth of rats.  
J. Nutr., 1964, 82, N 1, 76.
932. Sanson B.F., Barry I.M. The use of asparagine and glutamine for the biosynthesis of casein and plasma proteins.  
Biochem. J., 1958, 68, N 3, 487.
933. Sauberlich H.E. Studies on the toxicity and antagonism of amino acids for weanling rats.  
J. Nutr., 1961, 75, N 1, 61.
934. Schäfer G., Nägele L. In vivo. Wirkung von Insulin und Trijodthyronon auf Lebermitochondrien.  
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1968, 349, N 10, 1365.
935. Schneider G., Schneider C. Dünnschichtchromatographie von Jodaminsäuren.  
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1963, 332, N 1-6, 316.
936. Schorn H., Winkler C. Dünnschichtchromatografie zur Analyse von Schilddrüsenhormonen.  
J. Chromatogr., 1965, 18, N 1, 69.
937. Schreiber V. Hypothalamo-hypophysiales System.  
Publ. House Czechoslovak Acad. Sci., 1963.
938. Scotto P., Skardi V. Interaction of aspartate aminotransferase with amino acids.  
Biochem. J., 1965, 95, N 3, 657.
939. Seif F.J., Guglielmi H. Der Einfluß von 2-Thiourasil und Thiamazol auf die Aktivität der L- $\alpha$ -Glycerophosphat-Oxidase der Rattenleber in Abhängigkeit von L-thyroxin, L-3', 3,5-Trijodthyronin und L-3'-I-30-propyl-3,5-Dijodthyronin.  
Acta endocrinol., 1969, 60, N 4, 696.
940. Seiler N., Der Einbau von Glucose-Kohlenstoff des

- Möller H.,  
Werner G. in die freien Aminosäuren des Mäusegehirns unter dem Einfluß von Pyritinol. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1967, 348, N 6, 675.
941. Sekso M.,  
Efendic S.,  
Uravic M.,  
Hetrec V. Vrijednost odredvanja kolesterola u dijagnostici oboljenja stitnjace. Lijeon. vjesn., 1966, 88, N 3, 249.
942. Sellinger O.Z.,  
Lee K.L.,  
Fesler K.W. The induction of mitochondrial  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase by thyroid hormone: effects of adrenalectomy, thyroidectomy and cortisone administration. Biochim. et Biophys. Acta, 1966, 124, N 2, 289.
943. Shapiro O.,  
Gordon A. An improved method for separation of radioactive thyroid hormone metabolites by thin-layer chromatography. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1966, 121, N 2, 577.
944. Sheid B.,  
Morris H.P.,  
Roth J.S. Distribution and activity of aspartate aminotransferase in some rapidly proliferating tissues. J. Biol. Chem., 1965, 240, N 7, 3016.
945. Shimoda S.I.,  
Greer M.A. Effect of gradet doses of propylthiouracil on in vitro iodoamino acid synthesis in the rat thyroid gland. Endocrinology, 1966, 78, N 6, 1165.
946. Shimoda S.I.,  
Inoue K.,  
Greer M.A. Inhibition of iodoamino acid synthesis in isolated thyroid epithelial cells by high concentrations of inorganic iodide. Endocrinology, 1966, 78, N 6, 1171.
947. Siersbaek-Nielsen K. Determination of the plasma tyrosine in thyroid disorders. A new test of thyroid function. Acta Med. Scand., 1966, 179, N 4, 417.

948. Singer S.,  
Mason M.,  
Studies of the in vitro and in vivo effects of conjugated steroids and carboxylic acids on hepatic tyrosine transaminase in the rat.  
Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 146, N 2, 452.
949. Smejkal V.,  
Smejkalova E.  
Effect of thyroxine and related compounds on aspartate oxoglutarate transaminase activity, as studied in human leucocytes in vitro.  
Enzymologia, 1967, 33, N 6, 320.
950. Smyth P.F.,  
O'Donovan D.K.  
A method for the direct estimation of total serum thyroxine.  
Irish J. Med. Sci., 1968, 1, N 9, 395.
951. Smith R.E.  
Thermoregulatory and adaptive behaviour of brown adipose tissue.  
Science, 1964, 146, N 6, 1686.
952. Smith R.M.,  
Osborne-White  
W.S.,  
Russell G.R.  
Metabolism of propionate by sheep liver. Interrelations of propionate and glutamate in aged mitochondria.  
Biochem. J., 1965, 95, N 2, 431.
953. Snederoo J.G.,  
King D.B.  
Effect of radiothyroidectomy in chicks with emphasis on glycogen body and liver.  
Gen. and Compar. Endocrinol., 1964, 4, N 2, 144.
954. Sokoleff L.,  
Kaufman S.  
Thyroxine stimulation of amino acid incorporation into protein.  
J. Biol. Chem., 1961, 236, N 3, 795.
955. Sokoleff L.,  
Roberts C.A.,  
Januska M.M.,  
Kline J.E.  
Mechanisms of stimulation of protein synthesis by thyroid hormones in vivo.  
Proc. Nat. Acad. Sci. - USA, 1968, 60, N 2, 652.
956. Spray G.H.,  
Warner G.T.  
Failure of L-glutamic acid to increase absorption of vitamin B<sub>12</sub> by patients with pernicious anaemia.  
Nature (Engl.), 1966, 212, N 5065, 947.

957. Stanbury P.J. Thyroxine and intestinal mitochondria. *Compar. Biochem. and Physiol.*, 1965, 15, N 2, 263.
958. Stein O.,  
Gross J. Effect of thyroid hormone on protein biosynthesis by cell-free systems of liver. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1962, 109, N 4, 817.
959. Stein O.,  
Gross J. Metabolism of  $J^{125}$  in the thyroid gland studied with electron microscopic autoradiography. *Endocrinology*, 1964, 75, N 5, 787.
960. Stenzel K.H.,  
Aronson R.F.,  
Rubin A.L. In vitro synthesis of brain protein. II. Properties of the complete system. *Biochem. J.*, 1966, 5, N 3, 930.
961. Stevens C.O.,  
Levandoski N.G. Automation of protein-bound iodine determinations. *Clin. Chem.*, 1963, 9, N 4, 400.
962. Stewart R.D.,  
Murray I.P. Effect of small doses of carrier iodide upon the organic binding of radioactive iodine by the human thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 1967, 27, N 4, 500.
963. Strauch L. Ultramicromethode zur Bestimmung des Stickstoffes in biologischen Material. *Z. fein. Chem.*, 1965, 3, N 5, 165.
964. Sugahara M.,  
Ariyoshi S. The role of dispensable amino acids for the maximum growth of chick. *Agric. and Biol. Chem.*, 1968, 32, N 2, 153.
965. Surke M.I. Effect of hypoxia and high altitude on thyroidal iodine metabolism in the rat. *Endocrinology*, 1966, 78, N 2, 307.
966. Surks M.I. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, N 2, 436.

967. Svedmyr N.,  
Beviz A. The effect of thyroxine and adrenaline on the concentration of hexosephosphates and high-energy phosphate compounds in isolated rat diaphragm.  
*Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 1968, 26, N3, 240.
968. Swaiman K.,  
Milstein J.M.,  
Cohen M.M. Interrelationships of glucose and glutamic acid metabolism in development of rabbit brain.  
*J. Neurochem.*, 1963, 10, N 9, 635.
969. Tanabe V.,  
Komiyama T.,  
Kobuta D.,  
Tamaki Y. Comparison of the effect of thiouracil, propylthiouracil, and methimazole on  $J^{131}$  metabolism by the chick thyroid and measurements of thyroxine secretion rates.  
*Gen. and Compar. Endocrinol.*, 1965, 5, N 1, 60.
970. Tanaka S.,  
Sakurada T. Clinico-biochemical studies on glutamic acid. Part I. Its recovery effect on the insulinschock coma and its application in clinical practice as a new therapeutic method.  
*Folia Psychiatr. et Neurol. Japon.*, 1958, 12, N 3, 224.
971. Tarutani O.,  
Ui N. Accumulation of non-iodinated thyroglobulin in the thyroid of goitrogen-treated hogs.  
*Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1968, 33, N 5, 733.
972. Tata J.R. Basal metabolism rate and thyroid hormones.  
*Advances Metabol. Disorders*, 1964, N 1, 153.
973. Tata J.R.,  
Ernster L.,  
Lindberg O. Control of basal metabolic rate by thyroid hormones and cellular function.  
*Nature*, 1962, 193, N 11, 1058.

974. Tata J.R.,  
Ernster L.,  
Lindberg O.,  
Arrhenius E.,  
Pedersen S.,  
Hedman R.      The action of thyroid hormones at the cell level.  
Biochem. J., 1963, 86, N 3, 408.
975. Taurog A.,  
Evans E.S.      Extrathyroidal thyroxine formation in completely thyroidectomized rats.  
Endocrinology, 1967, 80, N 5, 915.
976. Taurog A.,  
Thio D.T.      TSH-induced thyroxine release for puromycin-blocked thyroid glands of intact rabbits.  
Endocrinology, 1966, 78, N 1, 103.
977. Tewari S.,  
Baxter C.F.      Stimulatory effects of  $\gamma$ -amino-butyric acid upon amino acid incorporation into protein by a ribosomal system from immature rat brain.  
J. Neuro-chem., 1969, 16, N 2, 171.
978. Tong W.      Thyrotropin stimulation of thyroxine synthesis in isolated thyroid cells treated with perchlorate.  
Endocrinology, 1964, 75, N 6, 968.
979. Torresani J.,  
Roques M.,  
Peyrot A.,  
Lissitzky S.      Mise en evidence, purification et propriétés d'une iodoalbumine, constituant physiologique de la glande thyroïde de rat.  
Acta endocrinol., 1968, 57, N 1, 153.
980. Torri A.,  
Spanio L.,  
Agnolucci M.T.,  
Patrio G.      Ripercussioni di uno squilibrato apporto proteico alimentare sulla tiroide del ratto.  
Endocrinol. Sci. constitus., 1964, 28, N 2, 125.
981. Tsukada Y.,  
Nagata Y.,  
Hirano S.,  
Matsutani T.      Active transport of amino acid into cerebral cortex slices.  
J. Neurochem., 1963, 10, N 4, 241.

982. Ullrich W. Über das Verhalten den Serum-Transaminasen bei Trabrennpferden nach Bewegungsbelastung. Wien. tierärztl. Monatschr., 1966, 53, N 2, 95.
983. Yamamoto Y.,  
Iwado T.,  
Kitamura M. Amino-acids in the brain. Analysis of amino-acids in nervous disease of the cerebral cortex. Folia Psychiatr. et Neurol. Japon, 1963, 17, N 3, 299.
984. Van den Berg C.J.,  
Mela P.,  
Waelsch H. On the contribution of the tricarboxylic acid cycle to the synthesis of glutamate, glutamine and aspartate in brain. Biochem. and Biophys. Res. Commun, 1966, 23, N 4, 479.
985. Vanlerenberghe J.,  
Voisin C.,  
Guerrin F.,  
Bel C. Variations des transaminases plasmatiques chez le rat en atmosphère confinée. Compt. rend. Soc. biol., 1965, 159, N 5, 1164.
986. Van Middlesworth L.,  
Turnes J.,  
Lipscomb A. Liver function related to thyroxine metabolism. J. Nucl. Med., 1963, 4, N 2, 132.
987. Veung D.,  
Oliver I.T. Gluconeogenesis from amino acids in neonatal rat liver. Biochem. J., 1967, 103, N 3, 744.
988. Yoshimura M.,  
Yukiyoshi K.,  
Yoshioka T.,  
Takeda H. Climatic adaptation of basal metabolism. Federat. Proc., 1966, 25, N 4, 1169.
989. Vrba R. Glucose metabolism in rat brain in vivo. Nature (Engl.), 1962, 195, N 4842, 663.
990. Vrba R.,  
Gaitonde M.K.,  
Richter D. The conversion of glucose carbon into protein in the brain and other organs of the rat. J. Neurochem., 1962, 9, N 3, 465.

991. Waelsoh I.M.      Glutamic acid in hepatic coma.  
Lancet, 1955, 1, N 25, 1235.
992. Wang K.M.,      Effect of thyroxine and thiouracil on the  
Benmilond M.       $Mg^{++}$  activated ATP-ase on the rat myocar-  
dium.  
Life Sci., 1964, 3, N 5, 431.
993. Wellers G.,      Synthese du glutathion hepatique et surrén-  
Aschkenasy A.      ales.  
J. Physiol., 1958, 50, N 2, 268.
994. Wellers G.,      Les "pools" d'acides aminés libres chez  
Leblanc M.      les rats thyroïdectomisés.  
J. Physiol. (France), 1967, 59, N 4, 531.
995. Wenzel M.      Kupplung von Isonicotinsäurehydrasid mit  
Glycocoll und Glutaminsäure.  
Arzneimittel Forsch., 1957, 7, N 11, 662.
996. West C.D.,      The metabolism of ring-labelled l-thyro-  
Simons E.L.,      xine- $C^{14}$  in vivo.  
Gortatowski M.J., J. Clin. Investig., 1963, 42, N 7, 1134.  
Kumagai L.F.
997. West C.D.,      Thin-layer chromatography for thyroid  
Wayne A.W.,      hormones.  
Chavré V.J.      Analyt. Biochem., 1965, 12, N 1, 41.
998. Wheeler D.D.,      Influx of glutamic acid in peripheral  
Boyarsky L.L.      nerve characteristics of influx.  
J. Neurochem., 1968, 15, N 9, 1019.
999. Widdowson G.M.,      A partially automated method for the de-  
Northam B.E.      termination of serum protein-bound iodine.  
Clin. Chim. Acta, 1963, 8, N 4, 636.
1000. Wiechert P.,      Provocation of cerebral seizures by deran-  
Herbst A.      gement of the natural balance between  
glutamic acid and  $\gamma$ -aminobutyric acid.  
J. Neurochem., 1966, 13, N 2, 59.
1001. Wiechert P.,      Der Einfluß von  $\gamma$ -Aminobuttersäure, L-  
Schröter P.      Glutaminsäure und Glycin auf die Bluttern-

- Schranke und die Enzymaktivitäten des Kaninchengehirnes.  
*Acta biol. et med. germ.*, 1964, 12, N 4, 475.
1002. Wikramanayake T.W. Protein malnutrition in the rat induced by protein-caloric imbalance.  
*Brit. J. Nutr.*, 1966, 20, N 3, 641.
1003. Williams E.D., Vickery A.L. Studies on the early stages of thyroidal iodide concentration and binding in the adult rat thyroid.  
*Lab. Investig.*, 1965, 14, N 11, 1939.
1004. Williams J.B. Response of the liver to prolonged protein depletion. III. Coenzyme Q.  
*Arch. Biochim. and Biophys.*, 1963, 101, N 3, 512.
1005. Williams J.W. Effect of nonessential amino acid on the growth of vitamin B<sub>6</sub>-depleted rats.  
*J. Nutr.*, 1962, 76, N 1, 35.
1006. Wojtczak A.B. Inhibitory action of oxalacetate on succinic oxidation in rat liver mitochondria and the mechanism of its reversal.  
*Biochim. et Biophys. Acta*, 1969, 172, N 1, 52.
1007. Wojtczak A.B., Wojtczak L. The effect of oxalacetate on the oxidation of succinate of in liver mitochondria.  
*Biochim. et Biophys. Acta*, 1964, 89, N 3, 560.
1008. Wolff J., Rall J.E. Thyroidal iodide transport. VII. Acute stimulation of thyroidal iodide concentrating ability by cysamine and cysteamine.  
*Endocrinology*, 1965, 76, N 5, 949.
1009. Zimmerman F.T., Burgemeister B.B. Effect of glutamic acid in the intelligence of patient with mongolism.  
*Arch. Neurol. and Psychiatr. (Chicago)*, 1949, 61, N 1, 275.

1010. Zimmerman F.T.,      Analysis of behavior patterns following  
Burgemeister B.B.      glutamic acid therapy.  
Arch. Neurol. and Psychiatry, 1959, 81,  
N 5, 649.