

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

М. С. ВОЛКОВ

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

(03.093—биологическая химия)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Свердловск
1971

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

М. С. ВОЛКОВ

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

(03.093—биологическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Свердловск
1971

Работа выполнена на кафедре биохимии Свердловского
Государственного медицинского института
Научный консультант—доктор биологических наук,
профессор *А. М. Генкин*

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор *Б. М. Копытин*
Заслуженный деятель науки РСФСР, доктор биологических
наук, профессор *П. Ф. Солдатенков*
Доктор медицинских наук, профессор *Я. Г. Ужанский*

Внешний отзыв дает Институт питания АМН СССР

Автореферат разослан 20 марта 1971 года.
Защита диссертации состоится 20 апреля 1971 года на
заседании Медико-Биологического Ученого Совета Свердлов-
ского медицинского института (Г. Свердловск, ул. Репина, 3).
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Свердловского мединститута (ул. Ермакова, 17).

Ученый секретарь Совета
канд. мед. наук *В. Г. Константинов*

За последние годы в медицинской практике в качестве лечебных препаратов все более широко применяются аминокислоты. Чаще других используется глутаминовая кислота. С лечебной целью препараты глутаминовой кислоты назначаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легочной недостаточности, нервно-психических болезнях, в акушерской и педиатрической клиниках.

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, 1951; П. А. Кометиани, 1967). Находясь в центре азотистого обмена, глутаминовая кислота обеспечивает переаминирование и непрямо дезаминирование большинства аминокислот, участвует в синтезе азотистых оснований и гемоглобина, связывает токсический аммиак, легко превращается в гамма-аминомасляную кислоту, способствует образованию ацетилхолина. Превращаясь в α -кетоглутаровую кислоту, она участвует в цикле трикарбоновых кислот и процессах окисления. Глутаминовая кислота тесно связана с обменом углеводов, а через цикл трикарбоновых кислот может участвовать в обмене жиров и липоидов.

Экспериментальное и клиническое изучение показало высокую эффективность глутаминовой кислоты, особенно при патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией (А. М. Генкин и Н. А. Удинцев, 1959; З. В. Горбунова и соавт., 1960, Ю. М. Гефтер и соавт., 1962; А. М. Генкин и соавт., 1965, 1967; И. П. Замотаев, 1969). Глутаминовая кислота увеличивает адаптацию организма к гипоксическим состояниям.

Однако механизм действия глутаминовой кислоты нельзя свести только к ее участию в метаболизме определенного органа или ткани в качестве более или менее активного субстрата. Глутаминовая кислота может влиять на обмен веществ, функции органов и систем не только непосредственно включаясь в тканевые обменные процессы, но и опосредованно через изменение функционального состояния нервной и эндокринной систем. 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 реализуется и через изменение функционального состояния щитовидной железы, которая играет важную роль в реакции организма на измененные условия сре-

ды. Кроме того, гормоны щитовидной 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 щитовидной железы может иметь значение для уточнения показаний к назначению глутаминовой кислоты при заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией щитовидной железы, что особенно важно в эндемичных по зобу местностях, к которым относятся и Урал.

Изучение воздействия глутаминовой кислоты на обмен веществ и функциональное состояние щитовидной железы важно еще и потому, что эта аминокислота и 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 (Е. Н. Волков и соавт., 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 для пищевых целей завезено в 1959 г. 200 тонн, а в 1960 г. уже 1000 тонн глутаминовой кислоты, не считая все возрастающего производства ее на отечественных заводах (Н. А. Красильников, 1961; Г. Б. Аймухамедова и К. П. Захаров, 1962). В 1970 г. планируется выработать 30—35 тысяч тонн этой аминокислоты (А. И. Скиртымонский, 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. Румянцева-Русских, 1960; К. А. Вангентейм и соавт., 1962; Т. Э. Вогулкина и Т. В. Малюкова, 1966 и др.).

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. Gallo, 1968). Возникает необходимость

в широко поставленных экспериментах по изучению влияния глутаминовой кислоты как пищевой добавки на различные показатели обмена веществ и состояние нейро-эндокринной системы с использованием современных методов исследования.

Настоящая работа посвящена изучению влияния глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы и связанные с ней показатели обмена веществ в различных условиях. Учитывая изложенное, в настоящей работе были поставлены следующие задачи:

1. Изучить некоторые показатели обмена веществ и функциональное состояние щитовидной железы при длительном включении глутаминовой кислоты в рационы 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 экспериментальными 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 гормонообразования в щитовидной железе.

МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Поставленные в работе задачи по изучению функционального состояния щитовидной железы после введения глутаминовой кислоты решались в условиях острого и хронического эксперимента на белых крысах-самцах весом 150—300 г.

Острый опыт на крысах проводился в условиях нормально-го атмосферного давления и при гипоксической гипоксии. Последнее достигалось созданием разрежения в барокамере, соответствующего «высоте» 8 тыс. м. 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 часть животных была подвергнута тиреоидэктомии. Удаление щитовидной железы проводили под эфирным наркозом. Крыс брали в опыт через 6—7 дней после операции.

Глутаминовую кислоту вводили подкожно из расчета 1 г на 1 кг веса (6,7 миллимоля на 1 кг) в виде нейтрального водного раствора. Эта доза глутаминовой кислоты многократно испытана в эксперименте (А. М. Генкин и соавт., 1959, 1960, 1967; Ю. М. Гефтер и соавт., 1962; Н. А. Удинцев, 1968) и примерно соответствует дозировкам в клинике (Т. Н. Волкова, 1960; З. В. Горбунова и соавт., 1960; Т. Э. Вогулкина, 1963 и др.).

Опыты с длительным введением глутаминовой кислоты проводились на крысах, которые содержались в индивидуальных клетках и получали вволю полусинтетический рацион, разработанный Институтом питания АМН СССР. Систематически проводилось наблюдение за состоянием и весом животных. В зависимости от задачи эксперимента состав рациона изменялся. Животные получали рационы с различным содержанием белка (18 и 3,5% от калорийности) и йода (достаточное или недостаточное количество йода). Для создания экспериментального тиреотоксикоза в диету крыс добавлялся тиреоидин в количестве 20 мг на 100 г веса в сутки. Гипотиреоз создавался добавлением в корм животных 6-метилтиоурацила из расчета 15 мг на 100 г веса в сутки.

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. Опыт продолжался 2 месяца.

Для характеристики функционального состояния щитовидной железы и обмена веществ использовался комплекс методов, которые взаимно уточняли и дополняли друг друга. Большинство использованных методов применялось для непосредственного изучения 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. Для получения сравнимых биохимических данных животных перед декапитацией или прижизненным исследованием лишали корма на 12—16 часов.

Для оценки функционального состояния щитовидной железы проводилось определение потребления кислорода животными, поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, определение белковосвязанного йода в крови и хроматографическое разделение гормонов в гидролизате тиреоидной ткани, а также взвешивание щитовидной железы и гипофиза и их гистологи-

ческое исследование, измерение высоты фолликулярного эпителия в щитовидной железе.

Поглощение кислорода, дыхательный коэффициент и стандартный (основной) обмен определялись до опыта, через 30 и 60 дней содержания крыс на экспериментальном рационе. Исследование проводилось на установке открытого типа, в которой определенный объем воздуха пропускался с постоянной скоростью через камеру с животным. «Выдыхаемый» воздух анализировался в аппарате Холдена.

Измерение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс проводилось после введения 0,2 мккюри J^{131} . Подсчет радиоактивности в области щитовидной железы проводился γ -счетом в одной из серий через 1, 2, 4 и 24 часа, в остальных случаях через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72 часа после инъекций радиоактивного йода.

Гистологическое исследование срезов щитовидной железы и гипофиза проводилось после окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Из гистохимических показателей исследовались РНК по Браше, ДНК по Фельгену, кислые мукополисахариды толуидиновым синим и по Хейлу, нейтральные—реактивом Шиффа (ШИК реакция). Измерение высоты фолликулярного эпителия проводилось окулярным микрометром.

Белковсвязанный йод в крови определялся по методу S. B. Barker et al в модификации Г. С. Степанова (1965). Разделение радиоактивных йодистых компонентов в гидролизате щитовидной железы проводилось методом бумажной восходящей хроматографии по R. J. Block et al. с учетом изменений, внесенных Я. Х. Туракуловым (1963).

Для характеристики обмена веществ проводилось определение общего холестерина в крови по A. Mrscos a. J. Tovarek (1958), сахара феррицианидным методом, общего белка рефрактометрически, гликогена печени и мышц по A. Kemp a. A. I. Kits van Heijningen (1954).

Митохондрии печени выделялись по Д. Хогебуму и В. Шнейдеру (1957). Дыхание митохондрий определялось в аппарате Варбурга, убыль неорганического фосфата по Фиске—Суббароу.

Активность аланин—и аспартаминотрансфераз исследовалась по методу W. Umbreit в модификации Т. С. Пасхиной (1959), тирозин-аминотрансферазы по Ф. Б. Левину (1969), пероксидазы по А. Н. Бояркину (1951), каталазы по F. Patti a. P. Bonet—Maury в модификации S. Fujimoto (1965), протеолити-

ческую активность щитовидной железы по Р. М. Усмановой (1963). Азот в тканевых вытяжках определялся по Н. Lowry et al. (1951).

Результаты обрабатывались методами вариационной статистики, описанными И. А. Ойвиным (1960), М. Л. Беленьким (1968), Н. Бейли (1963), Б. С. Бессмертным (1967).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты на животных, получавших различное количество йода. Среди различных факторов питания, влияющих на функциональное состояние щитовидной железы, решающая роль принадлежит степени обеспеченности организма йодом. Недостаток йода в рационе является главной причиной эндемического зоба. Учитывая важную физиологическую роль йода в тканевых обменных процессах, и особенно как компонента тиреоидных гормонов, были проведены исследования на животных, получавших достаточное или резко сниженное количество йода.

Установлено, что полноценный рацион, содержащий достаточное количество белка и йода, обеспечивает хорошую выживаемость крыс и прибавку веса. К концу 2-го месяца наблюдения вес животных увеличился в среднем на 38,9% от исходного ($P < 0,001$). Включение глутаминовой кислоты в полноценный рацион крыс приводит к еще более интенсивному увеличению веса (на 43,1% от исходного). Различие по сравнению с контролем является статистически достоверным. Малойодистый рацион тормозит прибавку веса животных и снижает их выживаемость. Добавление глутаминовой кислоты к рациону с малым содержанием йода стимулирует рост животных, хотя и в меньшей степени, чем это наблюдается на фоне полноценного питания.

По сравнению с исходными данными, поглощение кислорода и стандартный обмен снижаются за период двухмесячного содержания крыс на полусинтетическом рационе, в большей мере при недостатке йода (табл. 1). Добавление в рацион крыс глутаминовой кислоты препятствует падению потребления кислорода и стандартного обмена, особенно у крыс, получавших достаточное количество йода.

Из этих результатов можно заключить, что глутаминовая кислота стимулирует рост животных и препятствует возрастному снижению потребления кислорода. Такой эффект глутаминовой кислоты больше выражен при включении ее в полноценный

Таблица 1

Функциональное состояние щитовидной железы после длительного включения глутаминовой кислоты в различные рационы питания крыс

Показатели	Малое количество йода				Тиреоидин				Метилтиоурацил				
	18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка		
	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	конт.	опыт	
Поглощение O ₂ в мл на 100 г веса в минуту	3,56 ± 0,14	3,95 ± 0,13	5,77 ± 0,28	6,03 ± 0,22	5,81 ± 0,08	6,56 ± 0,45	6,70 ± 0,20	5,86 ± 0,32	3,75 ± 0,17	3,25 ± 0,15	4,94 ± 0,55	3,52 ± 0,31	
Максимальное поглощение J 131 щитовидной железой (в % от введ. дозы)	18,7 ± 2,10	20,2 ± 1,30	31,5 ± 3,17	28,5 ± 3,40	17,3 ± 1,25	17,1 ± 0,52	15,0 ± 0,79	16,8 ± 0,41	13,3 ± 0,75	15,7 ± 1,40	32,5 ± 3,30	29,0 ± 3,21	
Содержание радиакт. компонентов в гидролизате щитовид. железы (в % от общей радиоактивности)	неорг. нич. йод	3,7 ± 0,28	5,4 ± 0,77	12,4 ± 1,67	11,8 ± 1,54	10,0 ± 1,09	10,0 ± 0,92	9,3 ± 0,74	7,2 ± 0,71	55,1 ± 5,29	34,1 ± 5,27	53,6 ± 5,21	38,4 ± 6,40
	йодтирозины	68,5 ± 1,55	69,6 ± 1,82	66,1 ± 4,17	72,1 ± 2,84	61,1 ± 2,31	70,1 ± 3,84	51,7 ± 1,96	43,5 ± 2,03	22,7 ± 4,72	28,9 ± 5,50	19,1 ± 3,15	19,6 ± 4,10
	йодтиронины	27,5 ± 1,64	24,9 ± 2,31	15,1 ± 2,39	15,4 ± 1,64	24,9 ± 2,09	26,7 ± 2,18	25,9 ± 1,88	43,7 ± 3,21	19,1 ± 2,64	32,3 ± 3,00	21,7 ± 3,71	32,9 ± 2,10
Белковосвязанный йод в крови в мкг %	2,03 ± 0,19	2,08 ± 0,18	1,44 ± 0,17	1,86 ± 0,13	1,74 ± 0,23	1,63 ± 0,21	1,52 ± 0,24	1,79 ± 0,27	1,23 ± 0,24	1,14 ± 0,20	0,79 ± 0,19	0,92 ± 0,16	
Относительный вес щитовидной железы крыс в мг на 100 г веса	15,1 ± 0,80	12,5 ± 0,70	13,8 ± 1,16	12,9 ± 1,17	9,6 ± 0,69	10,7 ± 0,60	8,8 ± 0,53	9,8 ± 0,37	35,0 ± 2,50	34,4 ± 2,91	26,2 ± 4,42	22,2 ± 2,40	
Высота эпителия фолликулов щитовидной железы в микронах	6,0 ± 0,24	7,3 ± 0,35	6,3 ± 0,28	9,2 ± 0,91	1,6 ± 0,13	2,3 ± 0,11	1,6 ± 0,14	2,2 ± 0,06	10,7 ± 0,03	12,9 ± 0,40	7,9 ± 0,30	9,7 ± 0,50	

рацион крыс. По-видимому, достаточное количество йода в рационе является необходимым условием для проявления действия глутаминовой кислоты.

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой претерпевает значительные изменения при содержании животных на малойодистом рационе. В этих условиях J^{131} накапливается в щитовидной железе в большем количестве и задерживается в ней длительное время на высоком уровне. Под влиянием глутаминовой кислоты происходит снижение величины максимального накопления радиоактивного йода щитовидной железой крыс, получавших йодистый рацион (на 23,3%, $P < 0,001$). На фоне малойодистого рациона глутаминовая кислота существенно ускоряет поступление J^{131} в щитовидную железу и обеспечивает более быстрое его выведение по сравнению с контрольными животными.

Этот результат находит подтверждение при хроматографическом разделении йодсодержащих компонентов гидролизата щитовидной железы. У крыс, получавших достаточное количество белка и мало йода, основное количество радиоактивности найдено в йодтирозинах ($68,5 \pm 1,55\%$), значительно меньше — в тиронинах ($27,5 \pm 1,64\%$), во фракции неорганического йода ($3,7 \pm 0,28\%$) и неидентифицированного компонента ($1,4 \pm 0,30\%$). Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс мало изменяет процентное соотношение йодистых компонентов в щитовидной железе. Под воздействием глутаминовой кислоты наблюдается только достоверное увеличение содержания неорганического йода в тиреоидной ткани (на 46,9%, $P < 0,05$). Уровень белковосвязанного йода в крови контрольных крыс составил в среднем $2,03 \pm 0,19$ мкг% и не изменился под воздействием глутаминовой кислоты.

Таким образом, глутаминовая кислота, стимулируя поступление и ускоряя обмен йода в щитовидной железе, не приводит к увеличению содержания активных гормонов в тиреоидной ткани и крови.

Низкое содержание йода в рационе вызывает увеличение относительного веса щитовидной железы (с $11,4 \pm 0,55$ мг на 100 г веса до $15,1 \pm 0,80$). Эта зобогенная реакция щитовидной железы на дефицит йода достоверно снижается под воздействием глутаминовой кислоты. Различие по сравнению с контролем достигает 17,3% и является достоверным. Этот вывод о снижении гиперпластической реакции щитовидной железы на дефицит йода подтверждается и гистологическим исследованием: у крыс,

получавших глутаминовую кислоту, фолликулы меньших размеров по сравнению с контролем, слабее выражены дистрофические явления, отмечается также увеличение содержания РНК и снижение нейтральных мукополисахаридов в коллоиде.

Полученные результаты свидетельствуют, что у подопытных животных улучшается не только структура, но и функция щитовидной железы. Убедительным подтверждением последнего является возрастание высоты фолликулярного эпителия у крыс, получавших глутаминовую кислоту на фоне малойодистого питания (на 21,7%, $P < 0,02$).

Из показателей обмена веществ, более или менее зависящих от функционального состояния щитовидной железы, следует отметить, что при включении глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством йода происходит существенное увеличение содержания гликогена в мышцах (на 22,3%, $P < 0,05$). При включении глутаминовой кислоты в малойодистый рацион наблюдается снижение уровня сахара в крови (на 15,7%, $P < 0,05$) и нормализация углеводных резервов тканей, хотя в последнем случае различия по сравнению с контролем не являются достоверными. Следует подчеркнуть, что малойодистый рацион приводит к повышению уровня холестерина в крови (с $48 \pm 2,21$ до $57 \pm 3,50$ мг%), что является отражением гипофункции щитовидной железы. Включение глутаминовой кислоты в малойодистый рацион крыс отчетливо снижает уровень холестерина в крови (на 24,6%, $P < 0,05$).

Таким образом, йодная недостаточность не только оказывает сильное воздействие на обмен веществ, на структуру и функцию щитовидной железы, но и позволяет выявить реакцию организма на другие тиреотропные вещества. Именно на фоне дефицита йода в рационе глутаминовая кислота 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.

Опыты на животных, получавших различное количество белка. Помимо йодной недостаточности в этиологии заболеваний щитовидной железы важное значение придают дефициту белка в питании (Ю. И. Окорокова, 1962; А. И. Штенберг, 1962; А. И. Штенберг и Ю. И. Окорокова, 1968). В связи с этим изучение действия глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы проводилось на животных, полу-

жавших не только оптимальное белковое питание, но и минимум белка. Такое исследование оправдано также и тем, что анаболический эффект глутаминовой кислоты наиболее полно раскрывается на фоне малобелкового питания (F. N. Hepburn et al., 1960, 1964; E. Kofrani a. F. Jekat, 1964; G. H. Asley a. H. Fisher, 1967).

Установлено, что содержание крыс на малобелковом рационе приводит к неуклонному снижению их веса, в большей степени при сочетании дефицита белка и йода. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс практически не отразилось на динамике веса. Очевидно, одна аминокислота, даже будучи активным метаболитом, и введенная в значительном количестве, не устраняет дефицита белкового питания.

Под влиянием малобелкового рациона потребление кислорода и стандартный обмен возрастают, в большей степени при сочетании дефицита белка и йода в питании. Такой результат обусловлен, вероятно, резким снижением веса животных. Включение глутаминовой кислоты в рацион с дефицитом белка приводит к увеличению потребления кислорода животными и стандартного обмена, особенно четко и достоверно на фоне достаточного содержания йода в диете (на 16,9%, $P < 0,01$). Поскольку вес крыс под влиянием глутаминовой кислоты изменяется незначительно, полученное увеличение потребления кислорода можно отнести за счет повышения функционального состояния щитовидной железы.

Этот вывод подтверждается и при исследовании поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс. При сочетании дефицита белка и йода в рационе J^{131} медленно поступает в щитовидную железу и долго задерживается в ней на высоком уровне. Это свидетельствует не только о значительном йодном голодании, но и о гипофункции щитовидной железы, возникающей под влиянием дефицита белка в диете. Под воздействием глутаминовой кислоты, внесенной в малобелковый и малойодистый рацион крыс, происходит значительная стимуляция поступления радиоактивного йода в щитовидную железу, хотя его выделение не ускоряется.

Изучение распределения меченого йода в гидролизате щитовидной железы показало, что под воздействием дефицита белка более чем в 3 раза увеличивается содержание неорганического йода, происходит значительное возрастание фракции монойодтирозина и снижение количества дийодтирозина, то есть наблюдается сдвиг в сторону накопления менее йодированных пред-

шественников. Существенно снижается также содержание са-
мых гормонов в щитовидной железе и уровень белковосвязанно-
го йода в крови.

Отмеченные глубокие изменения процессов гормонообразова-
ния и угнетение функции щитовидной железы отчасти устраня-
ются под воздействием глутаминовой кислоты, внесенной в
малобелковый рацион крыс: несколько снижается содержание
монойодтирозина (на 14,7%, $P < 0,5$) и достоверно возрастает
количество дийодтирозина в щитовидной железе (на 43,6%, $P < 0,05$). Количество йодтиронинов в щитовидной железе под влия-
нием глутаминовой кислоты практически не изменяется. Можно
допустить, что в данном случае происходит более интенсивная
секреция гормонов в кровь. Подтверждение этому предположе-
нию получено при определении уровня белковосвязанного йода
в крови. Содержание СБИ в крови, пониженное в условиях ма-
лобелкового питания, достоверно возрастает после включения
глутаминовой кислоты в рацион крыс (на 29,2%, $P < 0,05$).

Таким образом, не устраняя полностью сильное угнетающее
влияние дефицита белка на щитовидную железу, глутаминовая
кислота нормализует отдельные звенья процесса гормонообра-
зования, повышает функциональные возможности железы.

Гистологическое исследование тиреоидной ткани выявило,
что недостаток белка в рационе вызывает выраженный поли-
морфизм фолликулов, явления васкулита и нарушение сосу-
дистой проницаемости, разжижение и вакуолизацию коллоида,
снижает содержание РНК в цитоплазме эпителиальных клеток
и коллоиде. У крыс, получавших глутаминовую кислоту с мало-
белковым рационом, фолликулы становятся более равнове-
рыми по величине и форме, увеличивается высота фолликуляр-
ного эпителия, исчезают нарушения сосудистой проницаемости,
значительно возрастает содержание РНК в цитоплазме эпита-
лиальных клеток и коллоиде. Под воздействием глутаминовой
кислоты отмечено снижение содержания нейтральных и повыше-
ние кислых мукополисахаридов в коллоиде.

Обменные процессы претерпевают глубокие изменения при
дефиците белка в питании. Наступает выраженная гипопротеи-
немия, которая лишь отчасти устраняется добавлением глута-
миновой кислоты. Содержание холестерина в крови резко увели-
чивается под влиянием малобелкового рациона и еще больше
при отсутствии в нем йода. В последнем случае глутаминовая
кислота проявляет четкий нормализующий эффект, снижая уро-
вень холестерина в крови на 21,3% ($P < 0,05$).

Нормализующее действие глутаминовой кислоты проявилось и в отношении углеводных резервов тканей. Под влиянием этой аминокислоты наблюдается существенное увеличение содержания гликогена в печени и мышцах.

Таким образом, малобелковая диета оказывает выраженное неблагоприятное влияние на структуру и функцию щитовидной железы, на изученные показатели обмена веществ. Присоединение йодной недостаточности делает это изменение еще более значительным. Под воздействием глутаминовой кислоты, включенной в малобелковый рацион, происходит увеличение потребления кислорода и стандартного обмена, нормализация отдельных этапов йодного метаболизма в щитовидной железе и ее гистоструктуры, увеличение высоты фолликулярного эпителия и белковосвязанного йода в крови. Все это свидетельствует, что глутаминовая кислота смягчает действие дефицита белка на щитовидную железу и повышает ее функциональную активность. Повышение функции щитовидной железы под влиянием глутаминовой кислоты создает благоприятные условия и для нормализации обмена веществ.

Опыты на животных с экспериментальным гипертиреозом. Отмеченная способность глутаминовой кислоты снижать неблагоприятное воздействие дефицита белка позволяла рассчитывать на ее эффект и при экспериментальном тиреотоксикозе, когда резко усиливаются катаболические процессы с возникновением эндогенной белковой недостаточности (Ю. Н. Кремер, 1965).

Нами установлено, что под действием тиреоидина тормозится рост крыс, а при даче тиреоидина на фоне малобелковой диеты животные значительно теряют в весе. Включение наряду с тиреоидином глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством белка стимулирует рост животных, однако, при сочетании тиреоидина с малобелковым рационом глутаминовая кислота не препятствует значительной потере веса животными.

Характерным проявлением тиреотоксикоза является повышение потребления кислорода. В условиях наших опытов возрастание потребления кислорода и стандартного обмена под влиянием тиреоидина проявилось как на фоне достаточного количества белка, так и, в еще большей степени, при малобелковой диете. Добавление глутаминовой кислоты к рациону крыс, получавших тиреоидин, мало изменяет поглощение кислорода на фоне полноценного белкового питания и достоверно снижает его при дефиците белка в рационе (на 12,6%, $P < 0,05$). В этом

проявилась способность глутаминовой кислоты уменьшать отрицательное действие тиреоидина и дефицита белка на организм.

Экзогенный тиреоидин, воздействуя на систему гипоталамус-гипофиз, опосредованно угнетает функцию тиреоидной ткани животного, что в наших опытах проявилось снижением накопления J^{131} щитовидной железой и быстрым его выведением. На фоне тиреоидина и достаточного количества белка в рационе под воздействием глутаминовой кислоты кривая поглощения практически не изменяется, а на фоне дефицита белка глутаминовая кислота существенно увеличивает содержание J^{131} в щитовидной железе.

Нарушение гормонообразования в щитовидной железе под влиянием тиреоидина выявилось также значительным возрастанием неорганического йода, увеличением содержания моноидотирозина и снижением дийодтирозина в гидролизате тиреоидной ткани. Включение глутаминовой кислоты в полноценный рацион гипертиреоидных крыс приводит к существенному снижению содержания моноидотирозина (на 39,0%, $P < 0,001$) и возрастанию количества дийодтирозина в щитовидной железе (33,7%, $P < 0,05$). 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 щитовидной железе (увеличение на 68,7%, $P < 0,001$). Остальные йодистые компоненты тиреоидной ткани, а также белковосвязанный йод в крови изменялись незначительно. Таким образом, при экспериментальном тиреотоксикозе глутаминовая кислота нормализует лишь первичные реакции йодного обмена, оказывая стимулирующее влияние на процессы йодирования.

Гистологическая структура щитовидной железы крыс, получавших тиреоидин, характеризуется выраженной гипоплазией с появлением признаков гипофункции тиреоидной ткани. Включение глутаминовой кислоты наряду с тиреоидином в рацион крыс приводит к усилению пролиферативных процессов, увеличению высоты фолликулярного эпителия и вакуолизации коллоида, возрастанию содержания РНК в цитоплазме эпителиальных клеток и коллоиде, снижению содержания нейтральных и увеличению кислых мукополисахаридов в коллоиде фолликулов. Под воздействием глутаминовой кислоты отмечена также нормализация структуры и активация функции передней доли гипофиза у крыс с экспериментальным тиреотоксикозом.

Изучение показателей обмена веществ позволило выяснить, что под влиянием тиреоидина возникает гипопроteinемия, более выраженная при сочетании тиреоидина с дефицитом белка. Добавление глутаминовой кислоты в рацион крыс с экспериментальным тиреотоксикозом не повлияло на белковую картину крови.

Уровень холестерина в крови незначительно изменяется под влиянием тиреоидина на фоне оптимального содержания белка в рационе и существенно увеличивается при сочетании тиреоидина с дефицитом белка. Под воздействием глутаминовой кислоты наблюдается значительное снижение содержания холестерина в крови (на 16,3%, $P < 0,05$), в большей мере на фоне малобелкового питания (на 20,0%, $P < 0,05$).

При экспериментальном тиреотоксикозе содержание гликогена в печени и мышцах снижается. Под воздействием глутаминовой кислоты количество гликогена в мышцах возрастает на фоне полноценного белкового питания на 38,1% ($P < 0,01$), а при дефиците белка на 26,1% ($P < 0,02$). Эта тенденция сохраняется и для гликогена печени, но в силу большой вариабельности данного показателя различие оказалось недостоверным. Уровень сахара в крови мало изменяется как под влиянием тиреоидина, так и глутаминовой кислоты.

Таким образом, экспериментальный тиреоидиновый токсикоз характеризуется интенсификацией обменных процессов и выраженным угнетением функционального состояния щитовидной железы. Под влиянием глутаминовой кислоты появляются признаки активации функции тиреоидной ткани и нормализации отдельных сторон обмена веществ. Сохранение функциональной активности щитовидной железы в условиях добавления глутаминовой кислоты к рациону крыс оставляет возможность ее опосредованного воздействия на некоторые показатели обмена, в особенности на уровень холестерина в крови.

Опыты на животных с экспериментальным гипотиреозом. С целью полного исключения регуляторной функции щитовидной железы изучение действия глутаминовой кислоты проводилось также на гипотиреоидных животных, получавших метилтиоурацил. Это имело смысл не только потому, что антитиреоидные препараты широко применяются в терапии тиреотоксикозов, но и в связи с тем, что их наличие в некоторых пищевых продуктах предположительно являются одним из этиологических факторов зубной болезни (Г. М. Махкамов и А. Латипов, 1965).

Установлено, что длительное включение метилтиоурацила в корм животных приводит к торможению их роста, а при сочетании метилтиоурацила с малобелковой диетой вес крыс значительно падает. В последнем случае глутаминовая кислота как пищевая добавка препятствует падению веса крыс.

Поглощение кислорода и стандартный обмен под влиянием метилтиоурацила резко снижаются на фоне достаточного белкового питания, но остаются на уровне исходных величин при сочетании метилтиоурацила с малобелковым рационом. Добавление глутаминовой кислоты в корм животных усиливает эффект метилтиоурацила. У опытных крыс, получавших глутаминовую кислоту и метилтиоурацил на фоне оптимального питания, поглощение кислорода на 13,3% ($P < 0,05$), а при дефиците белка в рационе на 28,7% ($P < 0,001$) ниже, чем у контрольных.

Под влиянием метилтиоурацила накопление радиоактивного йода щитовидной железой крыс снижается на фоне достаточного количества белка в рационе, и наоборот, резко возрастает при дефиците белка. Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс в обоих случаях мало изменяет поглощение J^{311} щитовидной железой.

Под воздействием метилтиоурацила нарушаются процессы йодирования тиреоглобулина, что проявилось в резком увеличении содержания неорганического йода в тиреоидной ткани, возрастании количества монойодтирозина и снижении дийодтирозина и тиронинов в щитовидной железе, а также белковосвязанного йода в крови. Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс с экспериментальным гипотиреозом приводит к достоверному увеличению содержания йодтиронинов в щитовидной без существенного изменения других йодистых компонентов в тиреоидной ткани и крови. Следовательно, глутаминовая кислота не устраняет тяжелые нарушения процесса йодирования, не обеспечивает достаточный выброс тиреоидных гормонов в кровь и поэтому не снижает тяжесть гипотиреоза, вызванного метилтиоурацилом. К этому следует добавить, что включение глутаминовой кислоты в рацион крыс не препятствует выраженному увеличению веса щитовидной железы под влиянием метилтиоурацила.

Гистологическое исследование показало, что гиперпластическая реакция щитовидной железы на метилтиоурацил даже усиливается после включения глутаминовой кислоты в рацион крыс. На фоне малобелковой диеты глутаминовая кислота, устраняя отчасти дефицит белка, способствует более выраженному

воздействию метилтиоурацила на структуру и функцию щитовидной железы. Усиление действия метилтиоурацила у подопытных животных обнаружено и по отношению к передней доле гипофиза.

Обменные процессы при экспериментальном гипотиреозе подвергаются глубоким изменениям. Содержание общего белка в крови под влиянием метилтиоурацила возрастает и резко падает при его сочетании с малобелковым рационом. Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс не устраняет этих нарушений белкового обмена.

Содержание холестерина в крови значительно возрастает под действием метилтиоурацила, особенно на фоне малобелкового рациона. В этих условиях глутаминовая кислота не только не снижает, но даже несколько увеличивает уровень холестерина в крови. Можно допустить, что при гипотиреозе сама глутаминовая кислота включается не в процессы синтеза углеводов и белков, как обычно, а участвует в биосинтезе липидов и холестерина.

На уровень сахара в крови и содержание гликогена в тканях гипотиреоидных животных глутаминовая кислота оказывает лишь незначительное влияние. Можно отметить только увеличение содержания гликогена в мышцах крыс, получавших глутаминовую кислоту и метилтиоурацил на фоне полноценного белкового питания.

Таким образом, подавление функции щитовидной железы метилтиоурацилом вызывает появление признаков выраженного гипотиреоза и снижение интенсивности обмена веществ. В этих условиях глутаминовая кислота не устраняет, а по некоторым показателям даже усиливает отрицательное действие метилтиоурацила на организм. Отсутствие влияния глутаминовой кислоты на показатели обмена веществ можно связать с угнетением функционального состояния щитовидной железы, а также с нарушением процессов биотрансформации самой глутаминовой кислоты.

Опыты на животных с острой гипоксией. Помимо различных факторов питания и тиреотропных веществ на функциональное состояние щитовидной железы выраженное воздействие оказывают различные сильные раздражители, и в частности, гипоксия. Поэтому в острых опытах было проведено изучение действия глутаминовой кислоты на функцию щитовидной железы не только в нормальных условиях, но и при гипоксии. Такое изучение целесообразно еще и потому, что высокая эффективность глута-

миновой кислоты в эксперименте и клинике выявлена именно при гипоксических состояниях (А. М. Генкин и Н. А. Удинцев, 1958, 1959; З. В. Горбунова и соавт., 1960; Ю. М. Гефтер и соавт., 1962; Н. А. Глов, 1966; И. П. Замотаев, 1969; Н. П. Демченко и А. М. Литвинова, 1970).

Таблица 2

Функциональное состояние щитовидной железы и активности некоторых ферментов тиреоидной ткани крыс в норме, при гипоксии и после однократного введения глутаминовой кислоты

Показатели	Нормальные условия		Гипоксия	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Белковосвязанный йод крови в мкг%	3,15 ± 0,29	2,66 ± 0,27	1,79 ± 0,21	2,74 ± 0,28
Часовое поглощение J ¹³¹ щитовидной железой (в % от введенной дозы)	24,2 ± 1,89	21,6 ± 1,44	14,2 ± 1,09	17,5 ± 1,12
Аланинаминотрансфераза (в μ М пирувата на 1 г ткани в 1 минуту)	0,68 ± 0,06	0,92 ± 0,09	0,81 ± 0,06	1,09 ± 0,17
Аспаратаминотрансфераза (в μ М пирувата на 1 г ткани в 1 минуту)	3,67 ± 0,34	4,76 ± 0,42	4,11 ± 0,20	5,57 ± 0,70
Тирозинаминотрансфераза (в μ М п-оксифенилпирувата на 1 мг белка в 1 час)	6,11 ± 2,27	12,50 ± 3,20	3,40 ± 1,06	12,22 ± 3,69
Пероксидаза (в ед. экстинции на 1 мг белка в 1 минуту)	0,19 ± 0,021	0,22 ± 0,017	0,29 ± 0,023	0,20 ± 0,016
Каталаза (в μ М H ₂ O ₂ на 1 мг белка в 1 минуту)	0,43 ± 0,049	0,45 ± 0,076	0,42 ± 0,067	0,67 ± 0,052
Протеаза (в μ М тирозина на 1 г ткани за 4 часа при 37°)	0,60 ± 0,076	0,70 ± 0,060	0,36 ± 0,093	0,83 ± 0,121

Установлено (табл. 2), что однократное введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в нормальных условиях, приводит к достоверному снижению потребления кислорода (из 17,2%, $P < 0,001$), некоторому уменьшению поглощения J¹³¹ щитовидной железой, а также содержания белковосвязанного йода в крови. Гипоксия («высота» 8000 метров на 1 час) вызывает резкое снижение потребления кислорода, снижение накопления радиоактивного йода щитовидной железой и уровня белково-

связанного йода в крови. Предварительное введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в условиях гипоксии, несколько повышает потребление кислорода, достоверно увеличивает поглощение J^{131} щитовидной железой (на 23,2%, $P < 0,05$) и уровень белковосвязанного йода в крови (на 53,1%, $P < 0,02$). Следует подчеркнуть, что у тиреоидэктомированных крыс глутаминовая кислота не изменяет потребление кислорода животными как в норме, так и при гипоксии.

Таким образом, глутаминовая кислота уменьшает угнетающее действие гипоксии на функциональное состояние щитовидной железы. На этом основании можно полагать, что стимуляция тиреоидной функции является одной из сторон в сложном механизме действия глутаминовой кислоты при гипоксических состояниях.

Вместе с тем, обладая способностью стимулировать тиреоидную функцию при гипоксической гипоксии, глутаминовая кислота не снимает угнетения поглощения J^{131} щитовидной железой в условиях часового плавления крыс.

Учитывая, что местом приложения в действии тиреоидных гормонов являются митохондрии тканей (П. М. Самойлов, 1965; Р. Р. Рачев, 1969; J. R. Tata et al., 1962, 1963; J. R. Bronk et al., 1963 и др.), было проведено изучение действия глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях печени в норме, при гипоксии и после тиреоидэктомии. Печень выбрана для исследования с учетом исследований Н. А. Глотова (1966, 1968), показавшего стимуляцию процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях печени под влиянием глутаминовой кислоты при гипоксии, а также после адренал- и гепатэктомии.

Установлено, что удаление щитовидной железы приводит к снижению дыхания (на 14,0%, $P < 0,05$) и поглощения неорганического фосфата (на 16,0%, $P < 0,05$) митохондриями печени крыс. Введение глутаминовой кислоты тиреоидэктомированным крысам значительно увеличивает интенсивность дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени (соответственно на 29,5 и 34,6%, $P < 0,01$). Возрастание этих процессов у тиреоидэктомированных крыс отмечено при гипоксии и еще более после предварительного введения глутаминовой кислоты (соответственно на 12,6 и 17,1%, $P < 0,05$).

Полученные результаты позволили заключить, что стимуляция окислительных процессов в митохондриях печени, обнаруженная в условиях гипоксии у тиреоидэктомированных крыс,

а также после введения им глутаминовой кислоты, является важным фактором борьбы за кислород и повышения устойчивости организма к гипоксическому состоянию. С другой стороны, стимулирующее действие глутаминовой кислоты на потребление кислорода и неорганического фосфата митохондриями печени при гипоксии проявляется не только у интактных животных (А. М. Генкин и Н. А. Гловот, 1967), но и у тиреоидэктомизированных животных. Из этого следует, что реализация эффекта глутаминовой кислоты на субклеточном уровне происходит не обязательно с участием щитовидной железы, а через другие эндокринные механизмы или субстратным путем.

Выявленное в остром и хроническом эксперименте стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы диктовало необходимость вскрытия некоторых сторон механизма данного явления. С этой целью были исследованы в щитовидной железе, а также в печени ферментные системы, имеющие отношение к процессам гормонообразования.

Среди ферментов щитовидной железы в первую очередь исследованы аминотрансферазы. Такое изучение важно потому, что глутаминовая кислота является активным партнером реакций переаминирования. При этом было учтено, что глутаминовая кислота обладает выраженным родством к пиридоксальфосфату (В. Ю. Васильев и В. И. Морозов, 1966; P. Scotto a. V. Scardí, 1965), а также влияние последнего на апофермент глутаминотрансфераз (Ю. А. Торчинский, 1963; O. Greengard a. M. Gordon, 1963). Кроме того, трансаминазам отводится определенная роль в процессах тироксигенеза (A. Horvath, 1962; A. G. Fisher et al., 1965; M. G. Karmarkar a. J. B. Stanburi, 1967), а их активность в тканях обнаруживает выраженную зависимость от функционального состояния щитовидной железы (Л. А. Алиевская, 1965; Л. А. Алиевская и С. Я. Капланский, 1967; W. Rotzsch, 1966; G. Schäfer a. L. Nägel, 1968).

Установлено, что введение глутаминовой кислоты крысам в нормальных условиях существенно повышает активность аланин- и аспартатаминотрансфераз в печени и щитовидной железе. Активность тирозинаминотрансферазы после инъекции глутаминовой кислоты возрастает только в печени. В условиях гипоксии после введения глутаминовой кислоты наблюдается достоверное увеличение активности аспартатаминотрансферазы в печени и щитовидной железе, аланинаминотрансферазы в печени, а тирозинаминотрансферазы в щитовидной железе.

Полученные результаты не только подтверждают важную роль аминотрансфераз в процессах тироксигенеза, но позволяют считать, что одной из сторон в механизме действия глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы является активация в тиреоидной ткани ферментов переаминирования, обеспечивающих в свою очередь более полное включение предшественников в биосинтез тиреоглобулина.

Процессы йодирования тиреоглобулина протекают при непосредственном участии пероксидазы, которая обеспечивает окисление йодида в молекулярный йод (Е. А. Колли, 1953; А. П. Калликорм, 1965; В. А. Одиноква и Н. Б. Штанге, 1967; J. G. Ljunggren, 1965; M. G. Karmarkar a. J.S. Stanbury, 1967). Можно полагать, что наряду с пероксидазой щитовидной железы играет определенную роль в процессах гормонообразования и каталаза, так как она способна не только разлагать перекись водорода, но и стимулировать процессы окислительного фосфорилирования (С. Е. Манойлов, 1969).

Установлено, что в нормальных условиях введение глутаминовой кислоты крысам несущественно изменяет активность каталазы и пероксидазы щитовидной железы. Гипоксия вызывает повышение активности пероксидазы в тиреоидной ткани. Введение глутаминовой кислоты крысам, помещенным в условия гипоксии, достоверно снижает активность пероксидазы (на 31,1%, $P < 0,01$) и увеличивает каталазную активность щитовидной железы (на 59,6%, $P < 0,01$).

Приведенные результаты доказывают важную специфическую роль пероксидазы и каталазы в процессах гормонообразования в щитовидной железе и позволяют заключить, что способность глутаминовой кислоты влиять на ее функциональное состояние проявляется в известной мере через активацию окислительных ферментов в тиреоидной ткани.

Конечным этапом гормонообразования в щитовидной железе является протеолитический распад тиреоглобулина, скорость которого определяет уровень гормонов в крови (Я. Х. Туракулов, 1960; Р. М. Усманова, 1963, 1965; Н. А. Мкртумова, 1967; 1967; В. А. Антелава, 1969; D. Reinwein a. A. Enghardt, 1964; W. P. Deiss et al., 1966). Изучение протеолитической активности в щитовидной железе позволило установить, что в нормальных условиях глутаминовая кислота не изменяет скорость протеолиза тиреоглобулина. При гипоксии протеолитическая активность тиреоидной ткани снижается, а после предварительного введения глутаминовой кислоты возрастает на 130,6% ($P < 0,01$).

Следовательно, глутаминовая кислота при гипоксии стимулирует конечный этап гормонообразования в щитовидной железе и обеспечивает выброс активных гормонов в кровь.

Подводя итоги проведенным исследованиям, можно отметить, что 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. Нарушения этих процессов при белковой или йодной недостаточности, при экспериментальном тиреотоксикозе или при гипоксии более или менее полно устраняются введением глутаминовой кислоты. Сказанное относится и к щитовидной железе, функция которой угнетается при многих созданных нами патологических состояниях и отчетливо возрастает после введения глутаминовой кислоты.

Такой общий характер действия глутаминовой кислоты свидетельствует об ее опосредованном влиянии через нейроэндокринные механизмы. В этом отношении определенная роль может быть отведена щитовидной железе, так как удаление или угнетение функции последней снимает многие эффекты действия глутаминовой кислоты.

Более четкое действие глутаминовой кислоты как пищевой добавки обнаруживается при использовании малобелкового рациона. Следует подчеркнуть, что заменимая аминокислота, даже будучи активным метаболитом и введенная в значительном количестве, не способна восполнить недостающие незаменимые аминокислоты яичи. При малобелковой диете эффективность глутаминовой кислоты связана с тем, что она составляет значительную часть ряда пищевых белков. Кроме того, глутаминовая кислота в процессе обмена легко превращается во многие другие заменяемые аминокислоты. Наконец, являясь легко усвояемым источником азота и энергии, глутаминовая кислота снижает использование на эти цели незаменимых аминокислот.

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. После угнетения функции щитовидной железы метилтиоурацилом многие эффекты в действии глутаминовой кислоты снима-

ются. По-видимому, эта зависимость действия глутаминовой кислоты от функционального состояния щитовидной железы связана не только с ее опосредованным влиянием, но и 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 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 после введения глутаминовой кислоты реализуется через стимуляцию щитовидной железы, а также путем вовлечения в процессы окисления липидов и холестерина. Последнее подтверждается гипохолестеринемическим эффектом глутаминовой кислоты.

Отмеченная в хроническом эксперименте способность глутаминовой кислоты увеличивать гликогенные резервы тканей соответствует представлению о тесной связи обмена 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 лишь роль пускового механизма, вовлекая в гликогенсинтетические 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. P. Feigelson, 1966).

Выявленная 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 аминоксферазную реакцию, устранение избытка щавелево-уксусной кислоты и активацию сукциндегидрогеназы (А. Д. Виноградов, 1967; М. Н. Кондрашова, 1968; А. В. Wojtczak, 1969). При этом различные продукты обмена 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 существенно-важными участками «борьбы за кислород» (З. И. Барбашова, 1960). Потому, 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, активация 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 ферменты, свойственные тиреоидной ткани, 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 воздействия через высшие регуляторные центры. За это говорят литературные данные об участии глутаминовой кислоты в обмене веществ центральной нервной системы, а также полученные нами факты о нормализующем воздействии глутаминовой кислоты на структуру аденогипофиза.

Изложенные результаты, нам кажется, могут представить 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 влияние на обмен веществ.

Можно рекомендовать использование глутаминовой кислоты и при лечении некоторых форм тиреоидной патологии. Наши результаты показывают, что наиболее действенное стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на щитовидную железу можно ожидать в процессе лечения 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 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, глутаминовая кислота оказывает регулирующее влияние на обмен веществ и функциональное состояние нейроэндокринной системы.

ВЫВОДЫ

1. Включение глутаминовой кислоты (по 100 мг на крысу в сутки в течение двух месяцев) 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 щитовидной железой.

2. Малоiodистый рацион задерживает рост животных, снижает потребление кислорода и стандартный обмен, вызывает микрофолликулярный зоб и увеличение 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 щитовидной железы, оказывает нормализующее влияние на ее гистологическую структуру, йодный обмен в ней, а также на 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 щитовидной железы, увеличивает ее относительный вес, приводит к гипопроteinемии и гиперхолестеринемии, снижению содержания гликогена в тканях. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс снижает относительный вес щитовидной железы, оказывает нормализующее влияние на ее микроструктуру, повышает содержание гликогена в мышцах.

4. Малобелковый малоiodистый рацион усугубляет нарушения обмена веществ и функции щитовидной железы, что проявляется торможением процессов гормонообразования и гиподисфункцией тиреоидной ткани, резкой гипопроteinемией, гиперхолестеринемией, уменьшением 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 J^{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 гиподисфункцией 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 норма-

лизирующее 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 проявляется 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 поступления J^{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 йодирования тиронинов в тиреоидной ткани, 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 тиреоид-

дэктомии. Крысы с удаленной щитовидной железой отвечают на гипоксию активацией этих процессов. Однократное введение глутаминовой кислоты (1 г на 1 кг веса) тиреоидэктомизированным крысам стимулирует процессы дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени как в условиях нормального атмосферного давления, так и при гипоксии.

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 тиреоидэктомизированных 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 J^{131} 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 приводит к резкому угнетению поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс. Глутаминовая кислота не снимает этого угнетения.

12. Введение крысам глутаминовой кислоты увеличивает активность аланин- и аспартаминотрансфераз в печени и щитовидной железе 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 нейро-эндокринной системы, в частности, щитовидной железы. Полученные результаты уточняют показания и расширяют возможности применения глутаминовой кислоты как лечебного средства и пищевой добавки. Рекомендуются клиническая проверка лечебного применения глутаминовой кислоты при некоторых формах тиреоидной патологии.

Материалы диссертации изложены в работах:

1. О механизме влияния глутаминовой кислоты на обмен веществ в условиях гипоксии (совместно с А. М. Генкиным и Н. А. Удинцевым). Труды I Всес. биохимич. съезда, М.-Л., 1963, в. 3, стр. 206.

2. Биохимические основы фармакологического действия глутаминовой кислоты (совместно с А. М. Генкиным, Н. А. Удинцевым, К. С. Ждахиной, А. П. Никифоровым). Материалы XI Всесоюзной конференции фармакологов, М., 1965, стр. 85.

3. О механизме повышения адаптации к гипоксическим состояниям после введения глутаминовой кислоты (совместно с А. М. Генкиным, Н. А. Удинцевым и Н. А. Глотовым). Материалы симпозиума: Проблемы биохимической адаптации, М., 1965, стр. 62.

4. Влияние глутаминовой кислоты на некоторые биохимические и физиологические показатели крыс, находившихся на диете, недостаточной по содержанию йода и различным количеством белка (совместно с К. В. Мухориной и Ю. И. Огороковой). Вопросы питания, 1966, 25, № 3, стр. 69.

5. Изменение функционального состояния щитовидной железы под влиянием гипоксии и глутаминовой кислоты. Материалы конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием практических врачей. Уфа, 1966, стр. 171.

6. Изменение содержания гликсгена в мышцах при введении глутаминовой кислоты в нормальный и малобелковый рацион питания. Труды Всесоюзной конференции по мышечной биохимии. М.-Л., 1966, стр. 30.

7. Влияние различного количества белка в питании на некоторые обменные процессы при экспериментальном тиреотоксикозе (совместно с В. И. Иштутиновым). Материалы 29 годичной сессии мединститута, Свердловск, 1966, стр. 15.

8. О влиянии некоторых пищевых аминокислот на обмен веществ (совместно с Н. А. Удинцевым). Материалы 4 Всесоюзной конференции по физиологическим и биохимическим основам повышения продуктивности сельскохозяйственных животных. Боровск, 1966, кн. 2, стр. 466.

9. Влияние длительного введения глутаминовой кислоты на функцию щитовидной железы и обмен веществ в условиях различного содержания белка и йода в рационе (совместно с Ю. И. Огороковой и К. В. Мухориной). В кн.: Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике, Свердловск, 1966, стр. 29.

10. Влияние глутаминовой кислоты на поглощение радиоактивного йода щитовидной железой при различных формах гипоксии. Там же, стр. 23.

11. О механизме влияния глутаминовой кислоты на обменные процессы в организме (совместно с А. М. Генкиным, Н. А. Удинцевым, Н. А. Готовым, К. С. Ждахиной и А. П. Никофоровым). Здравоохранение Казахстана, 1966, № 9, стр. 43.

12. Влияние глутаминовой кислоты на основной обмен у крыс и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени в условиях гипоксии и тиреоидэктомии (совместно с Н. А. Готовым). Материалы 3 Всесоюзного совещания по экологической физиологии, биохимии и морфологии. Биохимические и токсикологические аспекты исследования адаптации, Новосибирск, 1967, стр. 135.

13. Роль глутаминовой кислоты в механизме адаптации к некоторым стрессовым состояниям (совместно с А. М. Генкиным, Н. А. Удинцевым и Н. А. Готовым). Там же, стр. 137.

14. Об адапционном действии глутаминовой кислоты при различном функциональном состоянии щитовидной железы. Материалы информационных сообщений о научных работах на кафедрах биохимии медвузов, М., 1967, стр. 6.

15. Влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы и некоторые показатели обмена (совместно с Ю. И. Окороковой и К. В. Мухориной). Вопросы питания, 1967, 26, № 6, стр. 20.

16. Влияние глутаминовой кислоты на гипофиз-адреналовую систему крыс, содержащихся на малобелковом рационе (совместно с Н. А. Удинцевым и К. В. Мухориной). Материалы 30 годичной научной сессии мединститута, Свердловск, 1968, стр. 260.

17. Морфологические изменения щитовидной железы при действии глутаминовой кислоты в условиях различного количества белка в рационе животных (совместно с К. В. Мухориной и Г. П. Орловым). Там же, стр. 262.

18. Влияние глутаминовой кислоты на некоторые показатели обмена веществ и состояние щитовидной железы при различном количестве белка и йода в питании и действии метилтиоурацила (совместно с К. В. Мухориной). Там же, стр. 259.

19. Изменение интенсивности основного обмена и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени под влиянием глутаминовой кислоты при гипоксии и тиреоидэктомии (совместно с Н. А. Готовым). Украинский биохимический журнал, 1968 40, № 5, стр. 431.

20. Влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы и показатели обмена веществ на фоне действия метилтиоурацила и диеты с различным количеством белка и йода (совместно с К. В. Мухориной). В кн.: Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы, Киев, 1968, стр. 77.

21. Изменение функции щитовидной железы под влиянием глутаминовой кислоты в норме и при гипоксии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1969, 67, № 7, стр. 34.

22. Роль щитовидной железы в механизме действия глутаминовой кислоты на обмен веществ. Материалы 6 Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков в г. Тюмени, Свердловск, 1969, стр. 218.

23. Функциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном дерматите у морских свинок (совместно с Г. М. Новиковым и Л. Г. Кротовой). Там же, стр. 221.

24. Эффективность глутаминовой кислоты как пищевой добавки в нормальный и малобелковый рацион крыс при различном функциональном сос-

тоянии щитовидной железы. Труды 2 Всесоюзного биохимического съезда, секция 5, Ташкент, 1969, стр. 79.

25. Изменение содержания холестерина в крови под влиянием глутаминовой кислоты в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Материалы 3 конференции по проблеме: Значение жира в питании и расширение ассортимента продуктов питания с использованием растительных жиров, М., 1969, кн. 2, стр. 194.

26. Влияние глутаминовой кислоты на биохимические процессы при тиреоидном токсикозе крыс, содержащихся на рационе с различным количеством белка (совместно с В. И. Ишутинным). Украинский биохимический журнал, 1969, 41, № 5, стр. 549.

27. Изменение гормонообразования в щитовидной железе под влиянием малобелкового питания (совместно с К. В. Мухориной). Материалы 32 и 33 годовых научных сессий мединститута, Свердловск, 1970, стр. 105.

28. Функция щитовидной железы и коры надпочечников при экспериментальном дерматите (совместно с Г. М. Новиковым и Л. Г. Кротовой). Там же, стр. 497.

29. Влияние глутаминовой кислоты на основной обмен и поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс в условиях гипоксии и тиреоидэктомии. Там же, стр. 408.

30. Влияние глутаминовой кислоты на поглощение кислорода при различном функциональном состоянии щитовидной железы. В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника, Иваново, 1970, т. 1, стр. 68.

31. Некоторые аспекты механизма стимуляции окислительных процессов глутаминовой кислотой при гипоксии (совместно с А. М. Генкиным, Н. А. Удинцевым, Н. А. Готовым и А. П. Валовым). Там же, стр. 115.

32. Изменение функционального состояния щитовидной железы и обмена веществ при совместном воздействии глутаминовой кислоты и метилтиурацила (совместно с К. В. Мухориной). Украинский биохимический журнал, 1970, 42, № 5, стр. 603.

33. Изменение протеолитической активности щитовидной железы после введения глутаминовой кислоты в норму и при гипоксии. Принята к опубликованию в журнале Биологические науки.

34. Гормонообразование в щитовидной железе животных при включении глутаминовой кислоты в нормальный и малобелковый рацион (совместно с К. В. Мухориной). Принята к опубликованию в журнале Проблемы эндокринологии.

35. Изменение активности каталазы и пероксидазы в щитовидной железе крыс после введения глутаминовой кислоты в норму и при гипоксии. Принята к опубликованию в журнале Вопросы медицинской химии.

36. Эффективность глутаминовой кислоты как пищевой добавки в зависимости от содержания йода в рационе (совместно с К. В. Мухориной). Принята к печати в трудах конференции по микрорезлемам, г. Иркутск.

37. О механизме влияния глутаминовой кислоты на тканевые окислительные процессы (совместно с А. М. Генкиным, Н. А. Готовым, А. П. Валовым, Е. И. Маевским). Принята к печати в трудах конференции фармакологов, г. Киев.