

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК 577.175.44:612.017.2

DOI: 10.26565/2617-409X-2019-4-05

ПОВЫШЕНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ГОРМОНАМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К СТРЕССУ «ДЕФИЦИТА ВРЕМЕНИ»

Гусакова Е. А., Городецкая И. В.

Почта для переписки: elena-gusakova83@mail.ru

Резюме. Высокая распространенность заболеваний стрессорной этиологии и недостаточная изученность механизмов их патогенеза, как и факторов, ограничивающих интенсивность стресс-реакции, в числе которых в последнее время изучаются йодсодержащие гормоны щитовидной железы, определяют актуальность исследования. Цель работы – изучить влияние тиреоидного статуса на устойчивость организма к эмоциональному стрессу. Эксперимент выполнен на 180 белых крысах-самцах массой 220–240 г. Стресс моделировали по методике «дефицита времени», когда животное, стремясь избежать контакта с водой, быстро заполняющей спиральный шланг, вынуждено было перемещаться вверх. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Введение мерказолила (25 мг/кг 20 дней), определяющее более низкую концентрацию йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови при стрессе, предотвращает возрастание относительной массы надпочечников и уровня кортикостероидов в крови, повышение физической выносливости и горизонтальной двигательной активности животных, угнетает их исследовательское поведение,отягощает повреждение слизистой оболочки желудка в этих условиях. Введение L-тироксина в малых дозах (1,5-3 мг/кг 28 дней) обеспечивает более высокий уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы и увеличивает устойчивость организма к стрессу (ограничивает изменения относительной массы надпочечников, селезенки и тимуса, уровней кортикостероидов и инсулина в крови, поведения и физической выносливости животных, поражение слизистой оболочки желудка). Йодсодержащие тиреоидные гормоны повышают резистентность организма к стрессу «дефицита времени», что доказывает их важную роль в антистресс-системе организма.

Ключевые слова: женщины, йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс

Информация об авторах

Гусакова Елена Анатольевна, к. биол. н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, 210009

elena-gusakova83@mail.ru<https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>

Городецкая Ирина Владимировна, д. мед. н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки

по педагогике и психологии Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, 210009 <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>

Введение

Стресс значительно сокращает продолжительность жизни современного человека. Так, шестилетнее исследование, проведенное с участием людей пожилого возраста, показало, что высокий уровень кортизола в моче коррелировал с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в пять раз [12]. Похожие результаты были обнаружены и при семнадцатилетнем наблюдении: психический стресс (потеря близкого человека) повышал как кратко, так и долгосрочную смертность [8].

Важной составляющей патологического процесса при заболеваниях стрессорной этиологии является нарушение компенсаторно-приспособительных реакций, в реализации которых признается значение

йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) [4]. Изменение тиреоидного статуса установлено при воздействии стрессоров различной природы. Так, при принудительном плавании крыс (в течение 2,5 ч в стеклянных емкостях размером 100×40×60 см) наблюдалось увеличение уровня трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в крови [9]. При иммобилизации крыс (в течение 14 дней) [1], воздействию электромагнитного поля на эмбрионов цыплят (1800 МГц с мощностью 0,1 Вт, 10 раз по 4 минуты в течение дня) [10], многократном электрокожном раздражении (20–30 В с интервалом 0,2–0,5 с по 20 минут/день) комбинированном с помещением крыс в климатический шкаф (t 26 ± 2°C, относительная влажность 36–40%) в течение 10 дней [11], психоэмоциональном стрессе (воздействие звука (70 дБ, 4 кГц) и света (13 Гц

в течение 350 с с интервалами в 1500 с) на крыс с 1-го по 20-й день беременности) [2] сывороточная концентрация ЙТГ, напротив, уменьшалась. В ряде случаев содержание ЙТГ изменялось разнонаправлено: при долговременном (4°C в течение 30–40 дней) и ритмическом (9 охлаждений по 15 мин –12°C в течение 2 дней) холодовом воздействии повышение уровня Т4 в крови крыс, тогда как содержание Т3 не изменялось [3], при остром иммобилизационном стрессе (по 8 часов в день в течение 8 дней) уровень Т3 и Т4 в крови крыс повышался, при хроническом (по 2 часа в течение 21 дня) содержание Т3 и Т4 не изменялось [7].

Однако сами по себе сдвиги содержания ЙТГ в крови не могут в полной мере охарактеризовать изменение тиреоидной функции, представляющей собой сложную систему взаимосвязанных процессов, отражающих на разных уровнях как специфику и силу гормонального сигнала, так и чувствительность реагирующих тканей. Важным доказательством участия ЙТГ в антистресс-системе организма может служить установление значения тиреоидного статуса в формировании резистентности к стрессу.

Цель исследования

Изучить влияние тиреоидного статуса на устойчивость организма к эмоциональному стрессу.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 180 белых беспородных крысах-самцах массой 220–240 г. Было сформировано 6 экспериментальных групп: «Контроль», «Стресс», «Мерказолил», «Мерказолил+стресс», «L-тироксин», «L-тироксин+стресс».

Эмоциональный стресс моделировали по методике «дефицита времени» [5] с помощью устройства, состоящего из пластиковой емкости и широкого прозрачного гофрированного полиуретанового шланга, который располагают по спирали и крепят вокруг емкости. Нижнее отверстие шланга закрывается пробкой. Внутри него на всем протяжении располагается узкая полиуретановая трубка (для подачи воды). Крыс, по одной особи, помещают в широкий шланг, после чего его закрывают. В узкую трубку подают холодную ($t = 4\text{оС}$) водопроводную воду, которая быстро

заполняет устройство. Экспериментальное животное, стараясь избежать контакта с водой, вынуждено перемещаться вверх по ходу спирали. Состояние стресса формируется за счет того, что крыса должна быстро двигаться вверх и никак не может повлиять своими действиями на ситуацию, в которой оказалась. После того, как животное достигает верхнего отверстия шланга, его помещают в индивидуальную клетку. Затем из широкого шланга выпускают воду. Вследствие этого по окончании тестирования каждого животного установка промывается большим количеством воды. Это обеспечивает полное удаление продуктов жизнедеятельности крыс. Индивидуальное исследование животных исключает влияние на их физиологические реакции присутствия другой особи.

Для изменения тиреоидного статуса вводили интрагастрально в 1% крахмальном клейстере, с одной стороны, тиреостатик мерказолил в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней, с другой, L-тироксин в малых дозах 1,5–3 мкг/кг в течение 28 дней. Контрольные животные также получали 1% крахмальный клейстер в течение 28 дней.

Интенсивность стресс-реакции характеризовали по изменениям относительной массы надпочечников, тимуса и селезенки (мг/г), состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ), концентрации кортикостероидов (нмоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл) в крови, физической выносливости и поведению животных. Тиреоидный статус оценивали по сывороточному уровню ЙТГ (Т3 и Т4 (нмоль/л), их свободных фракций (Т3св и Т4св) (пмоль/л)) и тиреотропного гормона (ТТГ) (мкМЕ/мл). Содержание гормонов в крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов «ДС-ИФА-Тироид-Т3общий», «ДС-ИФА-Тироид-Т4общий», «ДС-ИФА-Тироид-Т3свободный», «ДС-ИФА-Тироид-Т4свободный», «ДС-ИФА-ТИРОИД-ТТГ», «ДС-ИФА-Стероид-Кортизол» (НПО Диагностические системы, Россия), «Insulin Test System (Monobind Inc. Accu-Bind, California USA). Поражение СОЖ изучали по частоте (отношение числа животных, имевших кровоизлияния в слизистой, к общему количеству крыс в группе,

выраженное в %) и тяжести (в баллах: 0 – отсутствие кровоизлияний; 0,5 – гиперемия; 1 – единичные (1 или 2) точечные кровоизлияния; 2 – множественные (более 3) незначительные (площадью около 1 мм²) кровоизлияния; 3 – множественные значительные (площадью более 1 мм²) кровоизлияния; 4 – массивные кровоизлияния, охватывающие практически всю поверхность слизистой [6, в нашей модификации]. Индекс поражения рассчитывали, как произведение частоты и средней тяжести поражения в группе, деленное на 100.

Частоту повреждения СОЖ определяли у 30 особей каждой экспериментальной группы, тяжесть и индекс поражения у 10 животных, остальные показатели стресс-реакции у 6 крыс, отобранных случайным образом из каждой группы.

Физическую выносливость изучали по времени нахождения животных (сек) на валике ротарода LE 8300, вращающемся со скоростью 30-35 об/мин.

Поведение крыс изучали в тесте «открытое поле» в течение 3 минут в затемненной комнате с использованием видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0 (Panlab Harvard Apparatus). Горизонтальную двигательную активность животных оценивали по общей дистанции перемещения (м), таковой в периферической и центральной зонах (%), максимальной скорости движения (см/сек); вертикальную – по количеству стоек, сделанных крысами за время теста. Исследовательскую активность животных определяли по соотношению продолжительности их пребывания и замирания в центре и на периферии «открытого поля» (%), общей длительности замирания (%), числу входов в центр, латентному периоду входа в него (сек), параллельному индексу (угол пути между текущим и предыдущим направлением движения животного; чем ближе к -1, тем интенсивнее исследовательские реакции).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0» (StatSoftinc., STA999K347156-W). При межгрупповом сравнении для анализа различий по количественным параметрам использовали U-критерий Манна-Уитни.

Данные по частоте поражения СОЖ обрабатывали с использованием модулей Непараметрические статистики, Таблицы 2x2 (использовали точный критерий Фишера), данные по тяжести повреждения СОЖ – с использованием модулей: «Основные статистики и таблицы», «Таблицы и заголовки», «Подробные двухвходовые таблицы» (модификации критерия χ^2 – метод Пирсона и метод максимального правдоподобия). Количественные параметры представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Критическим уровнем значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У контрольных животных содержание ТЗ в крови составило 1,60 (1,44; 1,71) нмоль/л, Т4 49,08 (43,08; 51,68) нмоль/л, Т3 св 3,24 (3,04; 3,45) пмоль/л, Т4 св 12,46 (11,75; 13,21) пмоль/л, ТТГ 0,17 (0,13; 0,18) мкМЕ/мл; величина относительной массы надпочечников 0,18 (0,17; 0,20) мг/г, тимуса 2,17 (2,01; 2,28) мг/г, селезенки 4,03 (3,92; 4,24) мг/г. Концентрация кортикостероидов в крови была равна 21,37 (19,18; 24,26) нмоль/л, инсулина 1,30 (1,19; 1,44) мкМЕ/мл. Соотношение сывороточных уровней указанных гормонов (К/И коэффициент), отражающий напряженность компенсаторных механизмов, в контроле принимали за 1,0.

Время удерживания крыс на вращающемся валике ротарода составило 8,5 (5,0; 9,0) сек; общая дистанция перемещения 14,18 (12,66; 16,12) м, в периферической зоне 81,30 (73,19; 86,07)%, в центральной 18,71 (13,93; 26,81)%, максимальная скорость перемещения – 57,62 (45,44; 90,27) см/сек; количество стоек 11,5 (9,0; 14,0); соотношение продолжительности пребывания в периферической и центральной зонах 85,89 (78,97; 93,25)% и 14,11 (6,75; 21,03)% соответственно, общая длительность замирания 43,63 (35,70; 49,29)%, из них в периферической зоне 38,60 (34,67; 49,19)%, в центральной 1,86 (1,03; 8,28)%; число входов в центр 12,5 (9,0; 18,0), латентный период входа 9,81 (4,85; 11,48) сек; параллельный индекс - 0,16 (-0,34; -0,11). Стресс вызвал повышение

концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, особенно, их свободных фракций: Т3 на 18%, Т4 на 22%, Т3 св на 30%, Т4 св на 32% ($p < 0,01$). В ответ на это сывороточный уровень ТТГ снижался на 36% ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных отношений в системе гипофиз-щитовидная железа.

У животных, подвергнутых стрессу, относительная масса надпочечников увеличивалась на 31% ($p < 0,01$), тимуса и селезенки снижалась на 26 и 14% ($p < 0,01$). Уровень кортикостероидов в крови возрастал на 43%, инсулина, напротив, падал на 19%

($p < 0,01$), вследствие чего К/И коэффициент повышался в 1,82 раза.

У 80% животных развивалось поражение СОЖ, характеризующееся тяжестью 1 балл у 20% крыс, 2 или 3 балла у оставшихся 60% в соотношении 1:1, индексом поражения 1,36 (таблица 1). Физическая выносливость животных после стресса увеличивалась на 35% ($p < 0,01$), как и горизонтальная двигательная активность: общая дистанция перемещения крыс возрастала на 29% ($p < 0,01$). Однако вертикальная двигательная активность уменьшалась – на 43% ($p < 0,05$). При этом структура поведения не изменялась.

Таблица 1 – Влияние изменения тиреоидного статуса на состояние слизистой оболочки желудка крыс при стрессе

Группы животных	Частота поражения, % (n=30)	Тяжесть поражения, баллы (n=10)	Индекс поражения (n=10)
1. Контроль	10	1 у 10%	0,01
2. Стресс	80	1 у 20%; 2 у 30%; 3 у 30%	1,36
p 1-2	$p < 0,01$	$p < 0,01$	
3. L-тироксин	10	1 у 10%	0,01
p 1-3	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
4. Тироксин+стресс	30	1 у 20%; 2 у 10%	0,12
p 3-4	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
p 2-4	$p < 0,01$	$p < 0,05$	
5. Мерказолил	20	1 у 20%	0,04
p 1-5	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
6. Мерказолил+стресс	100	2 у 20%, 3 у 80%.	2,8
p 5-6	$p < 0,05$	$< 0,001$	
p 2-6	$p > 0,05$	$p < 0,05$	

Примечание. Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал; n – число животных в группе; p – обозначение достоверности различий

Исследовательская активность животных падала: латентный период входа в центр увеличивался на 48% ($p < 0,05$). Общая длительность замирания также повышалась – на 49% ($p < 0,05$) за счет возрастания времени неподвижности в периферической зоне, которое возрастало на 65% ($p < 0,01$). Параллельный индекс составил 0,03.

Введение мерказолила сопровождалась уменьшением сывороточного уровня ИТГ: Т3

на 34%, Т4 на 37%, Т3 св на 40%, Т4 св на 39% и, напротив, возрастанием концентрации ТТГ – на 49% ($p < 0,01$).

У гипотиреоидных крыс наблюдалось падение относительной массы надпочечников на 17% ($p < 0,05$), таковой тимуса и селезенки на 18 и 15% ($p < 0,01$), уровня инсулина в крови на 20% ($p < 0,01$). Сывороточное содержание кортикостероидов имело тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$). Описанные изменения

(уменьшение относительной массы изученных органов, концентрации инсулина – гормона белковой природы – в крови), возможно, являются отражением общего ингибирования биосинтеза белка при гипотиреозе. Вследствие сдвигов сывороточного уровня указанных гормонов в крови их соотношение – К/И коэффициент – у животных, получавших мерказолил, увеличивалось в 1,10 раза. У 20% животных развивалось повреждение СОЖ с тяжестью 1 балл и индексом поражения 0,04.

Физическая выносливость гипотиреоидных крыс несколько падала – время их удержания на валике ротарода имело тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$). Горизонтальная двигательная активность также уменьшалась: общая дистанция перемещения падала на 19% ($p < 0,05$), хотя соотношение расстояний перемещений животных в периферической и центральной зонах было таким же, как в контроле, как и соотношение времени нахождения крыс в этих зонах, и максимальная скорость перемещения ($p > 0,05$). Вертикальная локомоторная активность животных, как и горизонтальная, падала – на 39% ($p < 0,05$).

Исследовательская активность гипотиреоидных крыс также снижалась: латентный период входа в центр возрастал на 40% ($p < 0,05$), а число входов в него, напротив, уменьшалось – на столько же ($p < 0,05$). Длительность замирания животных в периферической зоне «открытого поля» возрастала на 70% ($p < 0,01$), что приводило к увеличению общей длительности замирания в тесте на 81% ($p < 0,01$). Параллельный индекс принимал положительное значение (0,06) и был больше, чем в контроле, на 0,22 ($p < 0,05$).

В группе «Мерказолил+стресс» не наблюдалось увеличения концентрации ЙТГ в крови, как у подвергнутых стрессу эутиреоидных животных (группа «Стресс»). Их уровень, напротив, падал: по отношению к группе «Мерказолил» Т3 на 19%, Т4 на 9%, Т3 св на 24%, Т4 св на 28% ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось: по сравнению с группой «Мерказолил» на 13% ($p < 0,05$). В результате по отношению к его величине в контроле уровень ЙТГ в крови был ниже: Т3 на 53%, Т4 на 46%, Т3 св на 64%, Т4 св на 67% ($p < 0,01$), тогда как концентрация ТТГ, напротив, выше – на 36% ($p < 0,01$). По

сравнению с его значением в группе «Стресс» сывороточное содержание Т3 было меньше на 71%, Т4 на 68%, Т3 св на 94%, Т4 св на 99%, ТТГ – больше на 72% ($p < 0,01$).

У гипотиреоидных животных, перенесших стресс, в отличие от эутиреоидных, подвергнутых такому же воздействию, по отношению к их величинам в группе «Мерказолил» относительная масса надпочечников и селезенки не изменялась ($p > 0,05$), а тимуса незначительно снижалась – на 7% ($p < 0,05$). Концентрация кортикостероидов в крови не увеличивалась, как после стресса у эутиреоидных крыс, а падала, хотя и незначительно – на 8% ($p < 0,01$). Возможно, это определяется отсутствием стимуляции синтеза АКТГ (гормона пептидной природы) при стрессе у гипотиреоидных животных. Содержание инсулина в крови снижалось, как у крыс группы «Стресс», однако в меньшей степени – на 5% ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с исходным уменьшением сывороточного уровня этого гормона под воздействием тиреостатика. Вследствие практически одинаковых и однонаправленных сдвигов концентрации кортикостероидов и инсулина в крови их соотношение (К/И коэффициент) было близко к единице (1,07). Повреждение СОЖ развивалось у всех гипотиреоидных животных, перенесших стресс, то есть на 80% чаще, чем в группе «Мерказолил», и имело значительные тяжесть – 2 балла у 20% крыс, 3 балла у 80% и индекс поражения – 2,8.

Вследствие описанных изменений по отношению к их величинам у контрольных животных относительная масса изученных нами стресс-сенситивных органов была меньше: надпочечников на 20% ($p < 0,05$), тимуса на 25% ($p < 0,01$), селезенки на 16% ($p < 0,01$). Сывороточный уровень кортикостероидов и инсулина также был ниже – на 22% ($p < 0,05$) и 25% ($p < 0,01$). Поражение СОЖ, напротив, было большим ($p < 0,001$), вследствие чего индекс поражения существенно превышал его величину в группе «Контроль».

По сравнению со значениями аналогичных показателей у эутиреоидных крыс, подвергнутых стрессу, относительная масса надпочечников была меньшей на 51% ($p < 0,01$), тимуса и селезенки такой же ($p > 0,05$).

Содержание кортикостероидов и инсулина в крови было ниже на 65% ($p < 0,01$) и 6% ($p < 0,05$). В результате этого величина К/И коэффициента была меньше, чем у перенесших стресс эутиреоидных животных, в 1,70 раза. Повреждение СОЖ, напротив, было большим: частота на 20%, индекс поражения в 2,01 раза, тяжесть поражения также была более значительной ($p < 0,01$).

Физическая выносливость гипотиреоидных крыс после стресса не изменялась, т.е. время их удержания на вращающемся валике ротарода не увеличивалось, как после стресса у эутиреоидных животных ($p > 0,05$ по отношению к группе «Мерказолил»). Горизонтальная двигательная активность, в отличие от эутиреоидных крыс, перенесших стресс, также не возрастала, а, напротив, снижалась: общая дистанция перемещения в тесте «открытое поле» падала на 33% ($p < 0,01$ по отношению к группе «Мерказолил»). Вертикальная локомоторная активность, как и у эутиреоидных крыс, подвергнутых стрессу, уменьшалась – количество стоек падало на 44% ($p < 0,05$). В отличие от указанной группы сравнения наблюдалось изменение структуры поведения. Соотношение перемещений крыс в разных зонах «открытого поля» изменялось: в периферической зоне дистанция движения увеличивалась на 24% ($p < 0,05$), в центральной, напротив, снижалась – на 101% ($p < 0,05$). Соотношение времени нахождения животных на периферии и в центре поля в отличие от эутиреоидных крыс, подвергнутых стрессу, также изменялось: периферическое время повышалось на 19% ($p < 0,01$), центральное же снижалось – на 117% ($p < 0,01$).

Максимальная скорость движения крыс в группе «Мерказолил+стресс» не имела тенденции к увеличению, как у животных в группе «Стресс», т.е. была такой же, как в группе «Мерказолил» ($p > 0,05$).

Исследовательская активность гипотиреоидных животных после стресса снижалась более существенно, чем у эутиреоидных в таких же условиях: латентный период входа в центр повышался более значительно – на 85% ($p < 0,05$). Общая длительность замирания и длительность замирания в периферической зоне повышались на 37% ($p < 0,05$) и 76% ($p < 0,01$), а длительность замирания в центре падала практически до

нуля (0,14 (0; 0,55)%, $p < 0,05$), т.е.

гипотиреоидные животные, подвергнутые стрессу, находились преимущественно на периферии «открытого поля». Число входов в центральную зону, как и в группе «Стресс», имело тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$). Параллельный индекс оставался положительным (0,17) и статистически достоверно не отличался от его величины в группе «Мерказолил» ($p > 0,05$). Его значение указывает на уменьшение интенсивности исследовательских реакций.

В результате указанных сдвигов по отношению к их значениям у контрольных крыс время удержания животных на вращающемся барабане ротарода было ниже на 71% ($p < 0,05$), как и общая дистанция перемещения – на 52% ($p < 0,01$), и количество вертикальных стоек – на 83% ($p < 0,01$). Расстояние движения и продолжительность пребывания крыс на периферии поля были больше на 22 и 16% ($p < 0,01$), поэтому в центре данные параметры были меньше – на 94 и 97% ($p < 0,01$). Максимальная скорость движения животных была такой же, как в контроле ($p > 0,05$). Общая длительность замирания и таковая в периферической зоне, напротив, были выше – на 118 и 145% ($p < 0,01$), однако время неподвижности крыс в центре было таким же ($0,05 < p < 0,1$). Латентный период входа в центральную зону был больше на 125% ($p < 0,05$), число входов в нее, наоборот, меньше – на 80% ($p < 0,01$). Параллельный индекс превышал его величину в группе «Контроль» на 0,33 ($p < 0,01$).

Поэтому по сравнению с группой «Стресс» значения практически всех параметров, характеризующих двигательную активность и исследовательское поведение животных, были ниже: время удержания крыс на вращающемся валике ротарода на 106% ($p < 0,01$), общая дистанция и таковая в центре на 81 и 90% ($p < 0,01$), количество вертикальных стоек на 40% ($p < 0,05$). Расстояние, пройденное животными на периферии, было больше на 21% ($p < 0,01$), как и общая длительность замирания, и время неподвижности в периферической зоне – на 69 и 80% ($p < 0,05$). Длительность замирания в центре «открытого поля» и максимальная скорость перемещения крыс не отличались ($0,05 < p < 0,1$). Исследовательская активность: латентны пе-

риод входа в центр был больше на 77% ($p < 0,05$), число входов в него, напротив, меньше – на 40% ($p < 0,01$). Параллельный индекс (0,17) был больше, чем в группе «Стресс», на 0,14 ($p < 0,05$).

Введение L-тироксина в избранных нами дозах не изменяло изученные показатели ($p > 0,05$), кроме физической выносливости крыс (время нахождения на вращающемся валике ротарода возросло на 24%, $p < 0,05$) и их поведения – как двигательная (горизонтальная и вертикальная), так и исследовательская активность повышались: общая дистанция перемещения увеличилась на 46% ($p < 0,01$), количество вертикальных стоек на 35% ($p < 0,05$), расстояние и продолжительность пребывания в периферической зоне поля уменьшались на 31% ($p < 0,05$) и 36% ($p < 0,01$), в центральной, напротив, значительно возрастали – на 133% ($p < 0,05$) и 217% ($p < 0,01$). Параллельный индекс приобретал более отрицательное значение, чем у животных контрольной группы (-0,40).

После стресса у крыс, получавших L-тироксин, концентрация йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови (за исключением Т3 общего) увеличивалась, но в меньшей степени, чем у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина: по отношению к группе «L-тироксин» концентрация Т4 на 13% ($p < 0,05$), Т3 св на 15% ($p < 0,01$), Т4 св на 18% ($p < 0,01$). Сывороточный уровень ТТГ падал также менее существенно, чем в группе «Стресс», – на 21% ($p < 0,05$). Поэтому по сравнению с концентрацией йодсодержащих гормонов щитовидной железы в контроле он был выше: Т3 на 13% ($p < 0,01$), Т4 на 14% ($p < 0,05$), Т3 св на 17% ($p < 0,01$), Т4 на 20% ($p < 0,05$), ТТГ, напротив, ниже – на 27% ($p < 0,01$). По отношению к значению этих показателей в группе «Стресс» сывороточный уровень йодсодержащих тиреоидных гормонов был незначительно меньше: Т3 на 5% ($p < 0,05$), Т4 на 8% ($p < 0,05$), Т3 св на 13% ($p < 0,01$), Т4 на 12% ($p < 0,01$), содержание ТТГ было таким же ($p > 0,05$).

Относительная масса стресс-сенситивных органов изменялась в меньшей степени, по сравнению с животными, перенесшими стресс без введения L-тироксина: по отношению к группе «L-тироксин» относительная масса надпочечников повышалась на 14% ($p < 0,05$),

тимуса и селезенки падала на 13 и 8% ($p < 0,05$). Уровень кортикостероидов в крови увеличивался, а инсулина снижался также менее существенно – только на 19 и 9% ($p < 0,01$). Поэтому величина К/И коэффициента возрастала всего в 1,40 раза. Повреждение СОЖ наблюдалось у 30% животных, при этом его тяжесть (1 балл у 20% крыс, 2 у 10%) не отличалась от таковой в группе «L-тироксин» ($p > 0,05$). Индекс поражения составил 0,12.

Вследствие описанных изменений в группе «L-тироксин+стресс» по отношению к контролю относительная масса надпочечников была выше только на 20% ($p < 0,05$), концентрация кортикостероидов в крови на 21% ($p < 0,01$), тогда как относительная масса тимуса и селезенки была ниже на 10 и 6% ($p < 0,05$), как и уровень инсулина – на 11% ($p < 0,05$).

По сравнению с подвергнутыми стрессу эутиреоидными животными относительная масса надпочечников была меньше на 11% ($p < 0,05$), тимуса и селезенки, напротив, выше – на 16% ($p < 0,01$) и 8% ($p < 0,05$). Сывороточный уровень кортикостероидов был ниже на 22% ($p < 0,01$), инсулина – больше на 8% ($p < 0,01$). Поэтому величина К/И коэффициента была меньше в 1,30 раза, что свидетельствует о меньшей напряженности общего адаптационного синдрома. Тяжесть поражения СОЖ также была меньшей ($p < 0,05$), как и частота – на 50% ($p < 0,01$), и индекс поражения – в 11,3 раза.

Физическая выносливость и локомоторная активность после стресса у животных, получавших L-тироксин, не повышались, как у перенесших его без данного препарата, поэтому характеризующие их показатели были такими же, как в группе «L-тироксин» ($p > 0,05$). Возможно, это связано с их изначально более высоким уровнем. Количество вертикальных стоек и исследовательская активность в отличие от крыс, подвергнутых стрессу без L-тироксина, не уменьшались. Как и в указанной группе сравнения, структура поведения животных не изменялась. Значение параллельного индекса (-0,30) указывает на высокую интенсивность исследовательских реакций.

В результате описанных изменений по сравнению с их значениями у контрольных крыс были выше: время удержания на

вращающемся барабане ротарода на 29% ($p < 0,05$), общая дистанция перемещения на 39% ($p < 0,05$), пройденное расстояние и продолжительность пребывания крыс в центральной зоне на 143 и 183% ($p < 0,01$), длительность замирания в центре в 9,66 раз ($p < 0,05$). Дистанция перемещения и продолжительность пребывания крыс на периферии поля были, наоборот, меньше на 33 и 30% ($p < 0,01$). Максимальная скорость движения, количество вертикальных стоек, общая длительность замирания и время неподвижности на периферии, число входов в центральную зону, параллельный индекс были такими же, как в группе «Контроль» ($p > 0,05$), как и латентный период входа в центр «открытого поля» ($0,05 < p < 0,1$).

По отношению к их значению в группе «Стресс» были меньшими показатели периферической горизонтальной двигательной активности: дистанция перемещения, продолжительность пребывания крыс и длительность их замирания – на 34% ($p < 0,01$), 33% ($p < 0,01$) и 81% ($p < 0,05$). Количество вертикальных стоек, напротив, было больше – на 30% ($p < 0,05$), как и параметры центральной локомоторной активности: дистанция перемещения и продолжительность нахождения животных в центре – на 147% ($p < 0,05$) и 201% ($p < 0,01$), длительность замирания в этой зоне – в 14,72 раза ($p < 0,05$). Показатели, характеризующие исследовательские реакции крыс, также были более высокими: число входов в центральную зону было на 64% ($p < 0,05$) больше, латентный период входа в нее и параллельный индекс меньше – на 101% ($p < 0,01$) и 0,33 ($p < 0,05$). Физическая выносливость животных, общая дистанция перемещения, максимальная скорость и общая длительность замирания были такими же, как в группе «Стресс» ($p > 0,05$).

Выводы

Выраженность вызванных стрессом дефицита времени изменений зависит от тиреоидного статуса – при стрессе у гипотиреоидных животных, развивающемся на фоне более низкой по сравнению с крысами, подвергнутыми стрессу без тиреостатика, концентрации общих и свободных трийодтиронина и тироксина в крови,

происходит «выключение» реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на действие стрессора, что за счет более низкого уровня кортикостероидов и инсулина в крови нарушает энергетическое и пластическое обеспечение адаптационных реакций и определяет большее поражение СОЖ и снижение двигательной и исследовательской активности животных, как и их физической выносливости. С другой стороны, при стрессе у крыс, получавших малые дозы L-тироксина, изменения относительной массы надпочечников, селезенки и тимуса, гормонального профиля крови, возрастание К/И коэффициента были меньшими, а показатели, характеризующие исследовательское поведение животных, их локомоторную активность в центре «открытого поля», напротив, большими, чем таковые в группе «Стресс». Эти результаты, затрагивающие целый комплекс вегетативных и поведенческих реакций, позволяют полагать снижение под влиянием L-тироксина напряженности стресс-реакции за счет ограничения ее интенсивности на уровне головного мозга, т.е. центрального отдела стресс-лимитирующей системы, приводящего к минимизации вызванных стрессом нарушений.

Список литературы

1. Ясенявская, А. Л., Самоутруева М. А., Лужнова С. А. Влияние антиоксидантов на нейроэндокринный статус в условиях иммобилизационного стресса. *Международ. журн. приклад. и фундам. исслед.* 2014. № 8–2. С. 57–59.
2. Сароян, М. Ю., Худавердян А. Д., Худавердян Д. Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства. *Биолог. журн. Армении.* 2014. Т. 4, № 66. С. 11–16.
3. Влияние холодových воздействий на тиреоидную активность и спектр полипептидов средней массы у крыс / Шило, А.В. и др. *Проблемы криобиологии.* 2012. Т. 22, № 1. С. 3–13.
4. Городецкая И.В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах. *Здравоохранение.* 2000. № 7. С. 25–28.
5. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Способ моделирования эмоционального стресса «дефицита времени». *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 2019. Т. 105, № 4. Р. 520–530.
6. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов – Москва: Гриф и К. 2012. 212 с.

7. Ahmadi R., Abbasi Z., Asgary V. The effects of acute and chronic immobilization stress and aloe vera extract on serum levels of TSH, T3 and T4 in male rats. *J Res Med Sci.* 2015. Vol. 17, № 3. DOI: 10.17795/zjrms1133.
 8. Bereavement, multimorbidity and mortality: a population-based study using bereavement as an indicator of mental stress / A. Prior, M. Fenger-Grøn, D.S. Davydow et al. *Psychol. Med.* 2018. Vol. 48, № 9. P. 1437-1443.
 9. Exhaustive exercise and vitamins c and e modulate thyroid hormone levels at low and high altitudes / F. Al-Hashem, M. Alkhateeb, B. Al-Ani et al. *EXCLI J.* 2012. № 11. P. 487-494.
 10. Pawlak K., Sechman A., Nieckarz Z. Plasma thyroid hormones and corticosterone levels in blood of chicken embryos and post hatch chickens exposed during incubation to 1800 MHz electromagnetic field. *Int J Occup Med Environ Health.* 2014. Vol. 27, № 1. P. 114-122.
 11. Thyroid dysfunction, neurological disorder and immunosuppression as the consequences of long-term combined stress / J. Zhang, H. Jingjing, A. Kasimujiang et al. *Scientific Reports.* 2018. Vol. 8. № 4552.
 12. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality / N. Vogelzangs, A.T. Beekman, Y. Milaneschi et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. Vol. 95. P. 1945-1977.
- References**
1. Yasenyavskaya, A.L., Samotrueva, M.A., Luzhnova, S.A. (2014) The effect of antioxidants on neuroendocrine status under conditions of immobilization stress. *International J. of Applied and Basic Research.* 8–2. P. 57–59. (in Russian)
 2. Saroyan, M.Yu., Khudaverdyan, A.D. Khudaverdyan, D.N. (2014) The effect of psychoemotional stress on the content of thyroxine and growth hormone in the blood of pregnant rats and their offspring. *Biological J. of Armenia.* 66. P. 11–16. (in Russian)
 3. Shilo, A.V., Ventskovskaya, E.A., Semenchenko, A.Yu., Babychuk, G.A. (2012) Influence of cold influences on thyroid activity and the spectrum of medium-weight polypeptides in rats. *Problems of cryobiology. 1.* P. 3–13. (in Russian)
 4. Gorodetskaya, I.V. (2000) Thyroid hormones decrease in the intensity of the general adaptive syndrome during antagonistic stresses. *Health. 7.* P. 25–28. (in Russian)
 5. Gusakova, E.A., Gorodetskaya, I.V. (2019) The method of modeling emotional stress "time deficit". *Russian Physiological J. I.M.Sechenova. 4.* P. 520–530. (in Russian)
 6. Mironov, A.N. (2012) Guidelines for preclinical studies of drugs. Part One. Moscow : Grif and K. P. 212. (in Russian)
 7. Ahmadi, R., Abbasi, Z., Asgary, V. (2015) The effects of acute and chronic immobilization stress and aloe vera extract on serum levels of TSH, T3 and T4 in male rats. *J Res Med Sci.* 3. doi: 10.17795/zjrms1133.
 8. Prior, A., Fenger-Grøn, M., Davydow D.S., Olsen J., Li J., Guldin M.B., Vestergaard M. (2018) Bereavement, multimorbidity and mortality: a population-based study using bereavement as an indicator of mental stress. *Psychol. Med.* 9. P. 1437–1443.
 9. Al-Hashem, F., Alkhateeb, M., Al-Ani, B., Sakr, H., Khalil, M. (2012) Exhaustive exercise and vitamins c and e modulate thyroid hormone levels at low and high altitudes *EXCLI J.* 11. P. 487–494.
 10. Pawlak, K., Sechman, A., Nieckarz, Z. (2014) Plasma thyroid hormones and corticosterone levels in blood of chicken embryos and post hatch chickens exposed during incubation to 1800 MHz electromagnetic field. *Int J Occup Med Environ Health.* 1. P. 114–122.
 11. Zhang, J., Jingjing, H., Kasimujiang, A., Chenbo, X., Ahemaiti, A., Wu, G., Yunusi, K. (2018) Thyroid dysfunction, neurological disorder and immunosuppression as the consequences of long-term combined stress. *Scientific Reports.* 8. № 4552.

ПІДВИЩЕННЯ ЙОДОВМІСНІ ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ СТІЙКОСТІ ОРГАНІЗМУ ДО СТРЕСУ «ДЕФІЦИТУ ЧАСУ»

Гусакова Е. А., Городоцька І. В.

Пошта для листування: elena-gusakova83@mail.ru

Резюме: Висока поширеність захворювань стрессорної етіології і недостатня вивченість механізмів їх патогенезу, як і чинників, що обмежують інтенсивність стрес-реакції, в числі яких останнім часом вивчаються йодовмісні гормони щитовидної залози, визначають актуальність дослідження. Мета роботи - вивчити вплив тиреоїдного статусу на стійкість організму до емоційного стресу. Експеримент виконаний на 180 білих щурах-самцях масою 220-240 г. Стрес моделювали за методикою «дефіциту часу», коли тварина, прагнучи уникнути контакту з водою, швидко заповнює спіральний шланг, змушене було переміщатися вгору. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Введення мерказоліла (25 мг / кг 20 днів), що визначає більш низьку концентрацію йодовмісних тиреоїдних гормонів в крові при стресі, запобігає зростання відносної маси надниркових залоз і рівня кортикостероїдів в крові, підвищення фізичної витривалості і горизонтальної рухової активності тварин, пригнічує їх дослідницьку поведінку, обтяжує пошкодження слизової оболонки шлунка в цих умовах. Введення L-тироксину в малих дозах (1,5-3 мкг / кг 28 днів) забезпечує більш високий рівень йодовмісних гормонів щитовидної залози і збільшує стійкість організму до стресу (обмежує зміни відносної маси надниркових залоз, селезінки і тимусу, рівнів кортикостероїдів і інсуліну в крові, поведінки і фізичної витривалості тварин, ураження слизової оболонки шлунка). Йодовмісні тиреоїдні гормони підвищують резистентність організму до стресу «дефіциту часу», що доводить їх важливу роль в антистрес-системі організму.

Ключові слова: йодовмісні тиреоїдні гормони, стрес

Інформація про авторів

Гусакова Олена к. біол. н., доцент кафедри загальної, фізичної та колоїдної хімії, «Вітебський державний медичний університет», пр-т Фрунзе, 27, г.Вітебск, 210009

elena-gusakova83@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>

Городоцька Ірина д. мед. н., професор, декан факультету підвищення кваліфікації та перепідготовки з педагогіки і психології,

«Вітебський державний медичний університет», пр-т Фрунзе, 27, г.Вітебск, 210009

<https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>

IMPROVING THE ORGANISM'S RESISTANCE TO THE STRESS “TIME DEFICIENCY” BY IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES

Gusakova Elena, Gorodetskaya Irina

Mail for correspondence: elena-gusakova83@mail.ru

Summary: *The high prevalence of diseases of stressful etiology and insufficient knowledge of the mechanisms of their pathogenesis, as well as factors limiting the intensity of the stress reaction, among which iodine-containing thyroid hormones have recently been studied, determine the relevance of the study. The purpose of the work is to study the effect of thyroid status on the organism's resistance to emotional stress. The experiment was performed on 180 white male rats weighing 220–240 g. Stress was modeled according to the “time deficiency” method, when the animal, trying to avoid contact with water quickly filling the spiral tunnel, was forced to move up. Statistical processing of the obtained results was carried out using generally accepted medical statistics methods using program “Statistica 10.0”. The introduction of mercazolyl (25 mg / kg for 20 days), which determines a lower concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood under stress, prevents an increase in the relative weight of the adrenal glands and the corticosteroids level in the blood, an increase in physical endurance and horizontal motor activity of animals, inhibits their research behavior, and aggravates damage gastric mucosa in these conditions. The introduction of L-thyroxine in small doses (1.5-3 µg / kg 28 days) provides a higher level of iodine-containing thyroid hormones and increases the body's resistance to stress (limits the changes in the relative weight of the adrenal glands, spleen and thymus, corticosteroids and insulin levels in the blood, behavior and physical endurance of animals, damage to the gastric mucosa). Iodine-containing thyroid hormones increase the body's resistance to stress of the “time deficiency”, which proves their important role in the body's anti-stress system.*

Key words: iodine-containing thyroid hormones, stress

Information about author

Gusakova Elena, Vitebsk State Medical University, General, Physical and Colloid Chemistry Department, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, 210009, Vitebsk, Frunze Ave., 27

elena-gusakova83@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>

Gorodetskaya Irina, MD, PhD, Full Professor, Dean of the Faculty of

Advanced Studies and Retraining in Pedagogy and Psychology, Vitebsk State Medical University, 210009, Vitebsk, 27 Frunze Ave. <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует