

## ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СИНТЕЗ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ И АДАПТАЦИИ

ЕВДОКИМОВА О.В., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Ранее показано стимулирующее влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) на экспрессию индуцибельных белков теплового шока с м.м. 70 кДа (HSP-70) в миокарде, однако воздействие ЙТГ на стресс-индуцированный синтез HSP в головном не установлено. Наряду с этим установлено, что HSP-70 являются определяющим компонентом эндогенной защиты головного мозга от повреждения. Цель настоящей работы – изучить влияние ЙТГ на экспрессию белков теплового шока в головном мозге при стрессе. Исследования проводились на 96 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 220-250 г. Установлено, что физический (нахождение крыс в холодной камере с  $t$  4°C в течение 30 минут), химический (однократное внутривентрикулярное введение 25% раствора этанола 3,5 г/кг), а также эмоциональный стресс (свободное плавание в клетке (СПК) на протяжении 30 минут) приводят к стимуляции экспрессии HSP-70 в головном мозге. Экспериментальный гипотиреоз (внутрижелудочное введение мерказолила 25 мг/кг в 1% крахмальном клейстере в течение 20 дней) *per se* угнетает синтез HSP-70 в ткани мозга и препятствует их накоплению при всех изученных видах стресса, а также при адаптации к стрессу (1-ый день СПК в течение 1-ой минуты, 2-ой день – в течение 3-х минут, 3-ий день – в течение 5-ти минут). L-тироксин, вводимый в малых дозах (внутрижелудочно 1,5-3,0 мкг/кг в 1% крахмальном клейстере на протяжении 28 дней), сам по себе стимулирует синтез HSP-70 и обеспечивает большее их накопление в головном мозге крыс при физическом, химическом и эмоциональном стрессе. Стимуляция ЙТГ экспрессии HSP-70 в головном мозге при стрессе и адаптации открывает новый, ранее неизвестный, аспект их антистрессорного действия.

*Ключевые слова:* йодсодержащие гормоны щитовидной железы, стресс, белки теплового шока.

### Abstract.

Previously the stimulating effect of iodine-containing thyroid hormones (ICTH) on the expression of inducible 70-kDa heat shock proteins (HSPs-70) in the myocardium has been shown, but ICTH effect on the stress-induced synthesis of HSPs in the brain has not been determined. At the same time it has been established that HSPs-70 are the important component of the endogenous protection of the brain from the damage. The purpose of this work is to study the effect of ICTH on the expression of heat shock proteins in the brain during stress. The experiments were conducted on 96 adult white mongrel male rats weighing 220-250 g. It has been shown that physical (the stay of rats in the cold chamber with  $t$  4°C for 30 minutes), chemical (a single 3,5 g/kg intragastric administration of 25% ethanol solution), and emotional (free swimming in the cage for 30 minutes (FSC)) stresses lead to the stimulation of HSPs-70 expression in the brain. Experimental hypothyroidism (intragastric administration of mercazolil dosed 25 mg/kg in 1% starch paste during 20 days) *per se* inhibits the synthesis of HSPs-70 in the brain tissue and prevents their accumulation under all studied kinds of stress, as well as during the adaptation to stress (the 1<sup>st</sup> day – FSC during 1 minute, the 2<sup>nd</sup> day – during 3 minutes, the 3<sup>rd</sup> day – during 5 minutes). L-thyroxin administered at low doses (intragastrically 1,5-3,0 µg/kg in 1% starch paste during 28 days) by itself stimulates HSPs-70 synthesis and provides their greater accumulation in the brain of rats under physical, chemical and emotional stresses. The stimulation by ICTH of HSPs-70 expression in the brain under stress and during adaptation reveals a new, previously unknown aspect of their anti-stress action.

*Key words:* iodine-containing thyroid hormones, stress, heat shock proteins.

Современная среда обитания характеризуется повышенным уровнем стрессогенных факторов, в связи с чем стресс составляет неотъемлемую часть повседневной жизни человека. Вследствие этого изучение его механизмов и поиск эффективных стресс-протекторов являются актуальной проблемой не только физиологии, но и медицины. Известно, что одним из важных компонентов антистресс-системы организма, лимитирующей эффекты патологической стресс-системы, являются белки теплового шока (heat shock proteins – HSP), запускающие репаративные процессы и индуцирующие программы, которые устраняют либо повреждения в клетке, либо сами поврежденные клетки [1]. Имеются данные о стимуляции экспрессии HSP в миокарде йодсодержащими тиреоидными гормонами (ЙТГ) [2] наряду с активацией других компонентов локальных стресс-лимитирующих систем: антиоксидантной [3], простагландинов [4], циклических нуклеотидов [5] при иммобилизационном стрессе. Однако сведения о влиянии ЙТГ на стресс-индуцированный синтез HSP в головном мозге отсутствуют. Вместе с тем, показано, что HSP, обладающие адаптогенными, антиоксидантными, цитопротекторными и антиапоптотическими свойствами [6, 7], являются определяющим компонентом эндогенной защиты головного мозга от повреждения [8].

Цель настоящей работы – изучить влияние ЙТГ на экспрессию белков теплового шока в головном мозге при стрессе.

### Материалы и методы

Опыты поставлены в осенне-зимний период на 96 беспородных половозрелых крысах-самцах массой 220 – 250 г.

Животные были разделены на 16 групп: «Контроль», «Холод», «Алкоголь», «Свободное плавание животных в клетке (СПК)», «Мерказолил», «Мерказолил + холод», «Мерказолил + алкоголь», «Мерказолил+СПК», «Тироксин», «Тироксин + холод», «Тироксин + алкоголь», «Тироксин + СПК», «Адаптация к СПК», «Адаптация к СПК + мерказолил», «Тепловой шок», «Тепловой шок + мерказолил».

Холодовой стресс воспроизводили экспозицией животных в холодной камере «КХС-2» (t 4°C) на протяжении 30 минут; хи-

мический – введением алкоголя (однократно внутрижелудочно 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела); эмоциональный – «свободным плаванием животных в клетке» (СПК) (по 5 особей в течение 30 минут в пластиковой клетке размером 50×30×20 см, заполненной водой (t 22°C) на 15 см и закрытой сверху сеткой [9]. Тепловой шок вызывали путем нагревания крыс в суховоздушном термостате «ШСС – 80» (Беларусь) при температуре 68°C до подъема ректальной температуры до 41,5±0,5°C. После достижения указанной температуры прогрев продолжали еще в течение 15 минут. Общая длительность нагревания не превышала 30 минут [10].

Адаптацию к СПК проводили по следующей схеме: 1-ый день СПК в течение 1-ой минуты, 2-ой день – в течение 3-х минут, 3-ий день – в течение 5-ти минут [9].

Изменение уровня ЙТГ достигалось, с одной стороны, за счет его снижения в результате блокады тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы мерказолилом (25 мг/кг 20 дней), а с другой, путем повышения до верхних границ физиологических колебаний в результате введения L-тироксина в малых дозах (1,5 – 3,0 мкг/кг 28 дней). Препараты вводили внутрижелудочно с помощью специального металлического зонда с округлым наконечником в 1% крахмальном клейстере.

Контрольные крысы, как и подвергнутые стрессу без препаратов, получали 1% крахмальную клейстер внутрижелудочно в течение такого же срока.

Забой животных осуществляли путем декапитации под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела).

Изучение уровня белков теплового шока в головном мозге с молекулярной массой около 70 кДа, являющихся наиболее индуцибельными представителями семейства HSP, осуществлялось на рабочем месте в лаборатории молекулярных механизмов адаптации НИИ ОП и ПФ РАМН при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований-М (договор М13М-093 от 16.04.2013).

Головной мозг извлекали сразу после забоя животных, отмывали от крови ледяным физиологическим раствором, замораживали в жидком азоте до использования. Содержание HSP-70 изучали методом Вестерн-блот анали-

за. Для этого ткань растирали в жидком азоте в ступке, соединяли с гипотоническим буфером (10 mM Tris, 10 mM KCl, pH 7,4) в соотношении 1:2 и выдерживали в течение 10 минут при  $t$  4°C. Затем проводили гомогенизацию в том же растворе с помощью гомогенизатора «Ultra-Turrax» при 9 000 оборотов/минуту. Полученный гомогенат выдерживали в холодильнике на льду в течение 20 минут, отфильтровывали и центрифугировали при 12 000 оборотов/минуту в течение 20 минут при  $t$  4°C. Для последующего анализа отбирали супернатант, содержащий не более 100 гамм белка (1 гамма – 0,001 мг). Образец в соотношении 1:1 смешивали с Sample буфером, содержащим додецилсульфат натрия (детергент, придающий белкам «-» заряд, что необходимо для того, чтобы при электрофорезе они двигались к «+» полюсу), дитиотреитол (разрушает дисульфидные связи, что лишает белок третичной структуры), глицерол (обладает большим молекулярным весом, что необходимо для того, чтобы образец «лег» в карман геля при электрофорезе) и бромфенол (краситель, позволяющий видеть «фронт» при электрофорезе) и кипятили.

Эфекторфорез и иммуноблоттинг проводили с использованием реактивов и аппаратуры фирмы «Bio-Rad» (USA) по прописи фирмы. Примененный набор реактивов «Amplified Alkaline Phosphatase Goat Anti-Rabbit Immun-Blot Assay Kit» представляет собой ферментативную иммунологическую систему, в которой использована современная биотин-стрептавидиновая технология, повышающая чувствительность и специфичность метода и уменьшающая неспецифическое связывание.

Электрофорез проводили в 12% полиакриламидном геле по Laemmli в камере «Mini-PROTEAN 2 Cell» в течение 40 минут. По окончании сепарации антигенов гель переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, США) и, собрав «сэндвич», осуществляли электроэлюцию белков в камере «Trans-Blot Cell» в течение 1 часа.

После электропереноса, качество которого контролировалось окрашиванием геля краской Кумасси, мембрану инкубировали в 5% растворе Non-Fat Dry Milk на TBS буфере (50 mM Tris-HCl, pH 7,4) с азидом натрия в течение 1 часа для «забивки» (блокирования) оставшихся мест связывания.

Далее блоты последовательно инкубировали с моноклональными антителами, специфичными для открываемых антигенов, т.е. против индуцибельной формы HSP-70 (кроличьи Anti-HSP 70 antibody, Abcam, Великобритания ab 69412). Первые антитела применяли в разведении 1:1000 в течение 1 часа, а затем, после отмывки 3 раза по 3 минуты 2,5% молоком на TBS без азиды и 2 раза по 3 минуты TBS без азиды для удаления несвязавшихся антител, инкубировали со вторыми антителами (козьи антикроличьи, конъюгированные с пероксидазой хрена (HRP), Goat Anti-Rabbit IgG (H+L)-HRP, Abcam, Великобритания ab 97051), в разведении 1:1500 в течение 2 часов. По окончании инкубации мембрану вновь отмывали – 3 раза по 3 минуты в TTBS (20 mM Tris, 500 mM NaCl, 0,05% Tween-20, pH 7,5) и 2 раза в TBS (20 mM Tris, 500 mM NaCl, pH 7,5). Просмотр блотов осуществлялся с использованием хемиллюминесценции (Chemdoc). О содержании HSP-70 судили по ширине и интенсивности окрашивания полосы связывания моноклональных антител.

## Результаты

Результаты Вестерн-блот анализа, отражающие содержание HSP-70 в головном мозге животных, представлены в виде сканограммы блотов (рис. 1).

В головном мозге контрольных крыс, получавших крахмальный клейстер, обнаруживалось незначительное накопление индуцибельных HSP-70. Видимо, это связано с тем, что сама процедура введения крахмального клейстера выступает в роли стрессорного фактора, вследствие чего при неоднократном применении стимулирует синтез HSP-70.

После воздействия химического стрессора уровень HSP-70 в головном мозге был незначительно выше по сравнению с таковым у контрольных животных. Однако после физического и, особенно, эмоционального стресса уровень HSP-70 в головном мозге был существенно больше, чем у контрольных крыс.

Наиболее значительным накоплением HSP-70 в головном мозге сопровождался тепловой шок.

Следовательно, воздействие всех изученных нами факторов вызывает повышение экспрессии HSP-70 в головном мозге животных,

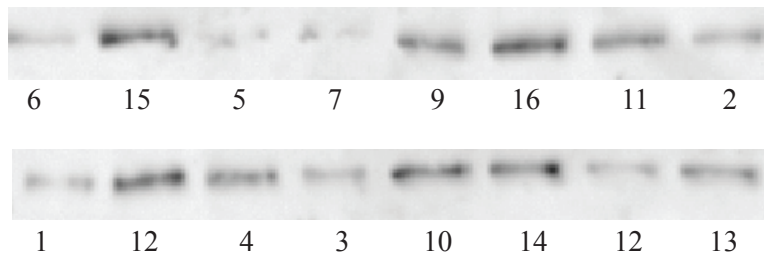


Рисунок 1 – Влияние тиреоидного статуса на синтез HSP-70 в головном мозге крыс при стрессе и адаптации (сканограмма блота). Номерами под полосами связывания антител обозначены группы (в каждой по 6 голов): 1 – контроль; 2 – холод; 3 – алкоголь; 4 – СПК; 5 – мерказолил; 6 – мерказолил+холод; 7 – мерказолил+алкоголь; 8 – мерказолил+СПК; 9 – тироксин; 10 – тироксин+холод; 11 – тироксин+алкоголь; 12 – тироксин+СПК; 13 – адаптация к СПК; 14 – адаптация к СПК+мерказолил; 15 – тепловой шок+мерказолил; 16 – тепловой шок.

однако в различной степени – в наибольшей тепловой шок, эмоциональный и физический стресс, в наименьшей – химический стресс.

Повышение уровня HSP-70 при различных видах стресса было отмечено и другими авторами:

А. При остром стрессе различной этиологии:

- водно-иммерсионном – интенсивность (оптическая плотность) радиоавтографических сигналов мРНК, отражающая степень экспрессии HSP-70, в коре головного мозга и желудке крыс начиналась спустя 6 часов от начала стрессирования и была максимальной после 12-ти часов [11];

- иммобилизации – появление HSP-70-позитивных клеток в гиппокампе крыс через 5 часов от начала стрессирования [12];

- холодовом стрессе (перемещение культуры неонатальных кардиомиоцитов крыс из среды с  $t$  37°C в среду с  $t$  на 4, 10, 15, 20, 25 и 42°C ниже) – увеличение мРНК HSP-70 (до 6-ти раз) [13];

- температурном воздействии (содержание эмбрионов цыплят-бройлеров в инкубаторе с  $t$  32°C либо  $t$  40°C вместо обычной температуры 37,8°C на протяжении 4-х – 6-ти часов) – повышение экспрессии HSP-70 в печени, сердце, дыхательной мускулатуре, легких и, особенно значительно, в головном мозге (в 2–5 раз выше, чем в других органах) [14];

- химическом стрессе (введение крысам этанола в дозе от 50 до 100 ммоль/л) – дозозависимая индукция мРНК HSP-70 в астроцитах головного мозга [15];

- химическом воздействии (пчелы получили 1,5 М сахарно-спиртовой раствор, содер-

жащий 5% этанол) – увеличение содержания HSP-70 в головном мозге [16].

Б. При хроническом стрессовом воздействии:

- введении алкоголя (на протяжении 7-ми дней) – повышение уровня HSP-70 в гиппокампе, стриатуме и коре головного мозга крыс [17].

При сопоставлении влияния острого и хронического стресса на содержание HSP-70 было установлено, что при однократном принудительном плавании (в аквариуме 70×40×60 см при  $t$  воды 4°C в течение 8-ми минут) содержание мРНК HSP-70 в гиппокампе молодых (2-х месячных) и старых (16-ти месячных) крыс увеличивалось сразу и на 30-ой, 60-ой и 180-ой минутах от начала стрессирования. Эффект сохранялся до 360-ти минут, причем выраженность экспрессии у молодых животных была значительно большей, нежели у старых. При повторяющемся же принудительном плавании (на протяжении 8-ми дней) возрастание уровня мРНК HSP-70 было менее значительным [18].

Вместе с тем, было показано и падение уровня белков теплового шока: при остром иммобилизационном и холодовом стрессе – значительное снижение содержания HSP-70 в цитозоле гиппокампа и коре головного мозга крыс [14]; при хроническом стрессе социальной изоляции (длительном скученном содержании животных, принудительном плавании) – незначительное уменьшение уровня HSP-70 в цитозоле гиппокампа и коре головного мозга крыс [19].

В то же время, имеются данные о том, что после стресса уровень HSP-70 не отличается от исходного. Это было показано при им-



мобилизации (острой и хронической) – в большинстве областей головного мозга (гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе и коре), а также в тканях некоторых периферических органов (тимусе, надпочечниках, яичках) [20] и при тепловом воздействии (нахождение крыс в камере с  $t$  42°C в течение 1 часа) – в переднем мозге и мозжечке на протяжении 24 часов после воздействия [21].

Следовательно, действие стрессоров, как правило, стимулирует экспрессию HSP-70 в различных типах клеток, при этом накопление HSP-70 имеет тканеспецифичный характер. Колебания в содержании HSP-70, индуцируемые острым стрессом, более выражены по сравнению с таковыми при хроническом. Экспрессия HSP-70 зависит от возраста – у молодых животных она более существенна, чем у старых особей.

В головном мозге животных, получавших мерказолил или L-тироксин, уровень индуцибельных HSP-70 отличался от такового у контрольных крыс. После введения мерказолила он был меньше, тогда как после применения близких к физиологическим доз L-тироксина, напротив, больше. Следовательно, подавление тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы предотвращает, а малые дозы L-тироксина стимулируют экспрессию HSP-70 в головном мозге крыс.

Изменение уровня HSP-70 при нарушении тиреоидного статуса было показано и другими авторами:

– введение мерказолила (1,2 мг/100 г массы тела 12 дней) – несколько меньшее, чем в контроле (внутрижелудочное введение 1% крахмального клейстера в течение такого же периода), накопление HSP-70 в миокарде и предотвращение его в печени крыс при эмоциональном стрессе [22];

– у пациентов с болезнью Хашимото, напротив, значительное увеличение содержания HSP-70 в щитовидной железе [23].

Вместе с тем, при экспериментальном гипотиреозе у крыс, вызванном применением пропилтиоурацила (0,02% водного раствора в течение 1 месяца), уровень HSP-70 в миокарде не изменялся [24].

С другой стороны, малые дозы L-тироксина (от 1,5 до 3,0 мкг/кг массы тела в течение 28 дней) увеличивали синтез HSP-70 в печени и, особенно, в миокарде крыс [22].

Установлено также, что тиреоидный статус организма влияет и на изменение содержания HSP в миокарде и печени при стрессе. Это было показано при:

– тепловом воздействии (воздействие  $t$  42°C на крыс в течение 2-х часов) на фоне гипofункции щитовидной железы (0,02% раствор пропилтиоурацила в воде на протяжении 1-го месяца) – повышение концентрации мРНК HSP-70 в миокарде крыс [24];

– тепловом стрессе (помещение крыс, находящихся в условиях свободного поведения, в суховоздушный термостат при  $t$  40 – 42°C на 3 часа) на фоне экспериментального гипотиреоза (внутрижелудочное введение мерказолила в 1% крахмальном клейстере в дозе 1,2 мг на 100 г массы тела в течение 12 дней) – напротив, существенное уменьшение уровня HSP-70 миокарде и печени животных [22];

С другой стороны, близкие к физиологическим дозам L-тироксина (1,5 – 3,0 мкг/кг массы тела крыс в течение 28 дней) значительно увеличивали вызванное иммобилизационным стрессом накопление HSP-70 в миокарде и печени [22].

Следовательно, мерказолил угнетает, тогда как близкие к физиологическим дозы L-тироксина стимулируют экспрессию HSP-70 *per se* и способствуют стресс-индуцированному синтезу указанных белков в миокарде и печени.

В нашем исследовании в головном мозге крыс, получавших мерказолил, уровень HSP-70 после холодовой экспозиции, введения алкоголя, СПК и теплового шока был существенно меньшим, чем в аналогичных группах животных, подвергнутых этим же воздействиям без получения тиреостатика. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз ослабляет экспрессию HSP-70 в головном мозге животных при стрессовых воздействиях различной природы.

У крыс, которым вводили L-тироксин, содержание HSP-70 в головном мозге после холодового воздействия, введения алкоголя и СПК по отношению к таковому у крыс, не получавших препарат, было большим. Следовательно, близкие к физиологическим дозы L-тироксина способствуют накоплению индуцибельных белков теплового шока в ткани головного мозга животных при физическом, химическом и эмоциональном стрессе.

После проведения серии коротких стрессовых воздействий (адаптации) наблюдалось

значительное повышение содержания HSP-70 в головном мозге. Следовательно, адаптация к СПК стимулирует синтез HSP-70 в головном мозге животных.

После адаптации крыс, которым вводили тиреостатик, уровень HSP-70 в головном мозге был существенно меньшим, чем таковой у подвергнутых аналогичной процедуре эутиреоидных животных.

Следовательно, подавление функции щитовидной железы мерказолилом препятствует накоплению HSP-70 в головном мозге при адаптации, что указывает на важное значение ЙТГ в стимуляции синтеза указанных белков в головном мозге в этих условиях.

Влияние тиреоидного статуса на накопление HSP-70 при адаптации было показано и другими авторами. Так, угнетение тиреоидпродуцирующей функции устраняло стимуляцию синтеза HSP-70 в сердце и печени, вызванную серией коротких иммобилизационных воздействий (12 дней по схеме: 1-ый день – 15 минут, 2-ой – 30 минут, 3-ий – 45 минут, начиная с 4-ого дня, через день на 60 минут, всего 8 привязываний) [22]. При тепловой же акклиматизации ( $t$  34°C в течение 30-ти дней) крыс, получавших L-тироксин (3 мг/мл в питьевой воде на протяжении 1-го месяца), было обнаружено блокирование синтеза HSP-72, вызванного действием теплового стресса [24].

## Обсуждение

Установленное в нашем исследовании определяющее значение ЙТГ в стимуляции синтеза HSP в головном мозге при стрессе различной природы и адаптации к нему может быть опосредовано как прямым, так и непрямим влиянием ЙТГ на все этапы регуляции синтеза HSP.

Прямой эффект реализуется на уровне транскрипции и трансляции – доказано активирующее действие ЙТГ на матричную активность хроматина [25] и РНК-полимеразную активность ядер [26], а также на посттранскрипционном уровне – отмечено стимулирующее влияние ЙТГ на включение аминокислот в синтез белка в рибосомах в результате активации соответствующих ферментов и переноса аминокислот в рибосомы транспортной РНК [27].

Опосредованное действие ЙТГ на экспрессию HSP связано с потенциацией ими стимулирующего влияния катехоламинов на синтез этих белков как за счет повышения адренореактивности мембран [28, 29], так и вследствие активации внутриклеточных путей передачи гормонального сигнала [30].

Показано также, что в основе механизма, вследствие которого меньшие уровни катехоламинов стимулируют значительное накопление HSP при адаптации, лежит активация мессенджерообразующих ферментов, в том числе аденилатциклазы [31]. В связи с этим ЙТГ, повышающие не только активность данного фермента [30], но также способствующие увеличению его чувствительности к адренергическим аминам, играют значительную роль в стимуляции синтеза HSP при адаптации.

Кроме того, доказано, что изменение внутриклеточного рН под влиянием ЙТГ также способно оказывать влияние на синтез HSP – как уменьшение [32], так и увеличение [33] рН в значительной мере стимулирует этот процесс.

## Заключение

Воздействие стрессоров различной природы (холод, введение алкоголя, СПК, тепловой шок) стимулирует экспрессию наиболее важных факторов защиты клеток от повреждения – индуцибельных белков теплового шока с молекулярной массой 70 кДа в головном мозге животных. Эффект зависит от вида стрессора – в наибольшей мере экспрессия индуцибельных белков теплового шока возрастает при тепловом шоке, эмоциональном и физическом стрессе, в наименьшей – при химическом.

Экспериментальный гипотиреоз сам по себе угнетает синтез HSP-70 в головном мозге крыс и значительно ослабляет стимуляцию их экспрессии при всех примененных видах стресса.

L-тироксин, вводимый в малых дозах, напротив стимулирует синтез HSP-70 в головном мозге крыс *per se* и обеспечивает большее накопление указанных белков при воздействии холода, введении алкоголя и СПК.

Адаптация к СПК характеризуется повышением экспрессии HSP-70 в головном мозге животных. Подавление тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы пре-

пятствует их накоплению в этих условиях.

Учитывая тот факт, что белки теплового шока являются наиболее важными факторами защиты клеток от стрессорной альтерации [1], такое влияние ЙТГ является молекулярной основой их антистрессорного действия. С учетом доказанного значения белков теплового шока в объемной передаче информации [34] реализация указанного эффекта ЙТГ в головном мозге может быть расценена как стимуляция ими центрального звена стресс-лимитирующей системы, что открывает новый, ранее неизвестный, аспект защитного действия йодсодержащих гормонов щитовидной железы при стрессе.

*Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований молодежи (БРФФИ-М) (договор М13М-093 от 16.04.2013).*

### Литература

1. Малышев, И. Ю. Белки теплового шока и защита сердца // И. Ю. Малышев, Е. В. Малышева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, № 12. – С. 604–611.
2. Значение тиреоидных гормонов в стрессиндуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И. В. Городецкая [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 617–619.
3. Божко, А. П. Значение тиреоидных гормонов в предупреждении нарушений сократительной функции и антиоксидантной активности миокарда при тепловом стрессе / А. П. Божко, И. В. Городецкая // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 3. – С. 226–232.
4. Божко, А. П. Зависимость адаптационного эффекта коротких стрессорных воздействий от тиреоидного статуса организма / А. П. Божко, А. П. Солодков // Проблемы эндокринологии. – 1990. – Т. 36, № 5. – С. 74–78.
5. Божко, А. П. Нарушение сократительной функции сердца и адренореактивность миокарда при стрессе в зависимости от уровня тиреоидных гормонов / А. П. Божко, Т. А. Сухорукова // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 6. – С. 71–75.
6. Малышев, И. Ю. Белки теплового шока и защита сердца / И. Ю. Малышев, Е. В. Малышева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, № 12. – С. 604–611.
7. Роль HSP70 и Ca<sup>2+</sup>-насоса саркоплазматического ретикулула миокарда в кардиопротекторных эффектах адаптации к физической нагрузке у крыс / Т. Г. Сазонтова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 11. – С. 1214–1222.
8. Роль белков теплового шока HSP70 и HSP32 в защитном эффекте адаптации культуры клеток гиппокампа HT22 к окислительному стрессу / И. П. Хоменко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 8. – С. 138–142.
9. Манухина, Е. Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / Е. Б. Манухина, Н. А. Бондаренко, О. Н. Бондаренко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 129, № 8. – С. 157–160.
10. Hightower, L. E. Heat shock, stress proteins, chaperones and proteotoxicity / L. E. Hightower // Cell. – 1991 Jul. – Vol. 66, N 2. – P. 191–197.
11. Brain-gut induction of heat shock protein (HSP) 70 mRNA by psychophysiological stress in rats / S. Fukudo [et al.] // Brain Res. – 1997 May. – Vol. 757, N 1. – P. 146–148.
12. Similar effects of cocaine and immobilization stress on the levels of heat-shock proteins and stress-activated protein kinases in the rat hippocampus, and on swimming behaviors: the contribution of dopamine and benzodiazepine receptors / T. Hayase [et al.] // Behav. Pharmacol. – 2003 Nov. – Vol. 14, N 7. – P. 551–562.
13. HSP70 induction in the brain following ethanol administration in the rat: regulation by glutathione redox state / V. Calabrese [et al.] // Biochem. and Biophys. Res. Communic. – 2000 Mar. – Vol. 269, N 2. – P. 397–400.
14. Laios, E. Characterization of cold-induced heat shock protein expression in neonatal rat cardiomyocytes / E. Laios, I. M. Rebeyka, C. A. Prody // Molec. and Cell. Biochem. – 1997 Aug. – Vol. 173, N 1/2. – P. 153–159.
15. Ethanol-induced oxidative stress in rat astrocytes: role of HSP70 / A. Russo [et al.] // Cell. Biol. Toxicol. – 2001. – Vol. 17, N 3. – P. 153–168.
16. Hranitz, J. M. Ethanol increases HSP70 concentrations in honeybee (*Apis mellifera* L.) brain tissue / J. M. Hranitz, C. I. Abramson, R. P. Carter // Alcohol. – 2010 May. – Vol. 44, N 3. – P. 275–282.
17. HSP70 induction in the brain following ethanol administration in the rat: regulation by glutathione redox state / V. Calabrese [et al.] // Biochem. and Biophys. Res. Communic. – 2000 Mar. – Vol. 269, N 2. – P. 397–400.
18. Aging effects on the habitual expression of HSP70 mRNA in the hippocampus of rats / S. H. Shao [et

- al.] // Chinese J. of Physiol. – 2007 Jun. – Vol. 50, N 3. – P. 113–120.
19. Brain glucocorticoid receptor and heat shock protein 70 levels in rats exposed to acute, chronic or combined stress / D. Filipovic [et al.] // Neuropsychobiol. – 2005. – Vol. 51, N 2. – P. 107–114.
  20. Effect of single and repeated immobilization stress on the heat shock protein 70/90 system of the rat: glucocorticoid-independent, reversible reduction of Hsp90 in the liver and spleen / N. C. Vamvakopoulos [et al.] // Neuroendocrinol. – 1993 Jun. – Vol. 57, N 6. – P. 1057–1065.
  21. Bechtold, D. A. Localization of the Heat-Shock Protein Hsp70 to the Synapse Following Hyperthermic Stress in the Brain David / D. A. Bechtold, S. J. Rush, I. R. Brown // J. of Neurochem. – 2000 Feb. – Vol. 74, N 2. – P. 641–646.
  22. Городецкая, И. В. Молекулярные механизмы антистрессорного эффекта тиреоидных гормонов / И. В. Городецкая // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека : сб. науч. тр. Витеб. гос. мед. ун-та. – Вып. 2. – Витебск, 2003. – С. 10–14.
  23. Unfolded protein response is involved in the pathology of human congenital hypothyroid goiter and rat non-goitrous congenital hypothyroidism / M. Baryshev [et al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2004 Jun. – Vol. 32, N 3. – P. 903–920.
  24. Maloyan, A. Adrenergic signaling and thyroid hormones affect HSP72 expression during heat acclimation / A. Maloyan, M. Horowitz // J. Appl. Physiol. – 2002 Jul. – Vol. 93, N 1. – P. 107–115.
  25. Родионова, Т. И. Роль гормонов щитовидной железы в регуляции обменных процессов миокарда / Т. И. Родионова, В. В. Самитин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 123–127.
  26. Duncan-Bassett, J. H. Thyroid hormone action: genomic and non-genomic effects / J. H. Duncan-Bassett // Endocrinol. Abstr. – 2011. – N 25. – P. 6–10.
  27. Nielsen, J. B. Phenylalanyl-tRNA synthetases of rat liver: differential effects of thyroid hormone / J. B. Nielsen, A. E. Haschemeyer // Biochemistry. – 1976 Jan. – Vol. 15, N 2. – P. 348–355.
  28. Божко, А. П. Нарушения сократительной функции сердца и адренореактивность миокарда при стрессе в зависимости от уровня тиреоидных гормонов / А. П. Божко, Т. А. Сухорукова // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 6. – С. 71–75.
  29. Effect of triiodothyronine pretreatment on beta-adrenergic responses in stunned cardiac myocytes / J. Tse [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2003 Aug. – Vol. 17, N 4. – P. 486–490.
  30. Pracyk, J. B. Thyroid hormone regulates ontogeny of beta adrenergic receptors and adenylate cyclase in rat heart and kidney effects of propylthiouracil-induced perinatal hypothyroidism / J. B. Pracyk, T. A. Slotkin // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992 Jun. – Vol. 261, N 3. – P. 951–958.
  31. Меерсон, Ф. З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон, И. Ю. Малышев. – М. : Наука, 1993. – 159 с.
  32. Halliwell, B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease / B. Halliwell // Amer. J. Med. – 1991 Sep. – Vol. 91, N 3C. – P. 13S–22S.
  33. Mantis, N. J. The agrobacterium tumefaciens vir gene transcriptional activator virG is transcriptionally induced by acid pH and other stress stimuli / N. J. Mantis, S. C. Winans // J. Bacteriol. – 1992 Feb. – Vol. 174, N 4. – P. 1189–1196.
  34. Молекулярные механизмы кратко- и долгосрочных эффектов гипоксического preconditionирования / М. О. Самойлов [и др.] // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / М. О. Самойлов [и др.]. – М. : Истоки, 2004. – С. 96–111.

Поступила 05.01.2015 г.

Принята в печать 06.02.2015 г.

#### Сведения об авторах:

Евдокимова О.В. - аспирант кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Городецкая И.В. - д.м.н., декан лечебного факультета, профессор кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. Тел.раб.: +375 (212) 26-10-56 – Городецкая Ирина Владимировна.