

ПОВЫШЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К СТРЕССУ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ

ГУСАКОВА Е.А.

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

Резюме.

В опытах на 255 беспородных крысах-самцах установлено, что стадия тревоги стресс-реакции (через 1 час после стресса, моделируемого плаванием крыс в клетке в течение 1 часа), развивающаяся на фоне повышения сывороточной концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ), сопровождается увеличением трипсиноподобной активности (ТпА) в печени и крови. Стадия устойчивости (через 48 часов после стресса) характеризуется нормализацией сывороточного содержания ЙТГ и ТпА в крови, а также ограничением возрастания ТпА в печени. Стадия истощения (10 дней стресса по 1 часу) вызывает снижение сывороточного уровня ЙТГ и наибольшую стимуляцию ТпА, что приводит к глубокому падению резистентности организма и гибели 21% животных. Введение мерказолила (25 мг/кг 20 дней), сопровождающееся снижением концентрации ЙТГ в крови на всех стадиях стресс-реакции, провоцирует более выраженную, чем у эутиреоидных животных, активацию ТпА в печени и крови, что вызывает значительное падение устойчивости организма и гибель 42% крыс на стадии истощения. L-тироксин, вводимый в дозах условно названных малыми (1,5-3 мкг/кг 28 дней), на стадиях тревоги и истощения определяет незначительное изменение сывороточного уровня ЙТГ и лимитирует возрастание ТпА в печени и крови, а на стадии устойчивости определяет нормализацию концентрации ЙТГ и ТпА и в печени, и в крови, вследствие этого повышает резистентность организма и предотвращает гибель животных на стадии истощения. Наличие сильной корреляционной связи между ТпА и величиной относительной массы селезенки и тимуса, сывороточной концентрацией кортизола и инсулина, физической выносливостью крыс, параметрами повреждения слизистой оболочки желудка, а также их зависимость от тиреоидного статуса организма при стрессе доказывают новый механизм антистрессорного эффекта ЙТГ – нормализующее влияние на активность трипсиноподобных протеиназ, что обосновывает возможность коррекции лизосомальной дисфункции и повышения устойчивости организма в этих условиях путем введения близких к физиологическим доз экзогенного L-тироксина.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, трипсиноподобная активность, устойчивость организма, стресс.

Abstract.

In the experiments on 255 mongrel male rats it has been established that the alarm stage of stress reaction (1 hour after stress, simulated by swimming of the rats in a cage during 1 hour) developing on the background of increased serum concentration of iodine-containing thyroid hormones (ITH) is accompanied by an increase of trypsin-like activity (TLA) in the liver and blood. The resistance stage (48 hours after stress) is characterized by normalization of serum levels of ITH and TLA in the blood, as well as limitation of TLA increase in the liver. The exhaustion stage (10 days of one-hour stress) causes serum level decrease of ITH and the greatest stimulation of TLA, which leads to a profound fall of the organism's resistance and death of 21% of animals. The introduction of mercazolil (25 mg/kg during 20 days), accompanied by decreased concentration of ITH in the blood at all stages of stress reaction, provokes more pronounced in comparison with euthyroid animals TLA activation in the liver and blood, causing significant fall of the organism's resistance and death of 42% of rats at the exhaustion stage. L-thyroxin administered at doses provisionally called small (1,5-3 µg/kg during 28 days) at the alarm and exhaustion stages of stress reaction predetermines a slight change of serum level of ITH and limits the increase of TLA in the liver and blood, and at the resistance stage it predetermines the normalization of ITH concentration and TLA both in the liver and blood, thereby increasing the resistance of the organism and prevents death of animals at the exhaustion stage of stress reaction. The presence of strong correlation between TLA and the relative weight of the spleen and

thymus, serum concentration of cortisol and insulin, rats' physical endurance, gastric mucosa damage parameters, as well as their dependence on the thyroid status of the organism under stress demonstrate a new mechanism of ITN antistress effect – normalizing influence on the activity of the trypsin-like proteolytic enzymes, which justifies the possibility of lysosomal dysfunction correction and the increase of the organism's resistance under these conditions by means of the administration of exogenous L-thyroxin physiological doses.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, trypsin-like activity, organism's resistance, stress.

Известно, что больше половины всех видов патологии связаны со стрессом [1]. Поэтому изучение закономерностей его развития и факторов, предупреждающих или ограничивающих реализацию стресс-реакции и повышения устойчивости организма к действию стрессоров, является актуальным.

Известно, что протеолитические ферменты участвуют в регуляции биологических процессов на разных уровнях: молекулярном – контролируют концентрацию белковых и пептидных биорегуляторов [2]; клеточном – обеспечивают реализацию и регуляцию функций клеток (биогенез структур [3], фагоцитоз [4], деление [5], движение [6] и др.); тканевом – осуществляют ряд физиологических процессов (свертывание крови [7], фибринолиз [8] и др.); межорганном – участвуют в гуморальной и нервной регуляции, что координирует функционирование всех систем и интеграцию организма как целого [9]. Однако при действии стрессоров происходит значительное увеличение активности протеолитических ферментов в тканях и крови и они из фактора регуляции превращаются в фактор повреждения. С другой стороны, установлено, что одним из значимых факторов антистресс-системы организма, ограничивающих деятельность стресс-системы на всех уровнях ее организации, являются йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) [10]. Однако значение ЙТГ в регуляции активности протеолитических ферментов при стрессе остается неисследованным.

Актуальность работы определяет и тот факт, что в настоящее время в Республике Беларусь заболевания щитовидной железы встречаются у 70% детей, 40% трудоспособного населения и 30% у людей пожилого возраста и занимают лидирующее положение в структуре первичной эндокринологической заболеваемости, причем с каждым годом прогнозируется рост распространенности данной патологии [11].

Цель работы – установить новый механизм повышения устойчивости организма к действию стрессоров йодсодержащими тиреоидными гормонами, связанный с их влиянием на активность протеолитических ферментов.

Материал и методы

Опыты поставлены на 255 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220 – 250 г в осенне-зимний период. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Крысы были разделены на 13 групп (по 10 особей в каждой): 1 – интактные; 2 – контроль (внутрижелудочное введение 1% крахмального клейстера); 3, 4, 5 – животные, получавшие 1% крахмальный клейстер, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» (СПК) (по 5 особей в стандартной пластиковой клетке (50x30x20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой [12]) в течение 1 часа и взятые в эксперимент через 1 час (стадия тревоги), 48 часов после стресса (стадия устойчивости) и после стресса по 1 часу в течение 10 суток (стадия истощения); 6 – крысы, получавшие мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 20 суток); 7, 8, 9 – получавшие мерказолил животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в такие же сроки; 10 – крысы, получавшие «малые» дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1,5 – 3,0 мкг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 суток); 11, 12, 13 – получавшие L-тироксин животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в указанные сроки. Крыс забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию ЙТГ (общих трийодтиронина (T₃))

и тироксина (T_4), их свободных фракций ($T_{3\text{св}}$ и $T_{4\text{св}}$) и ТТГ в крови определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА- T_3 -СТ, РИА- T_4 -СТ, ИРМА-ТТГ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Трипсиноподобную активность (ТпА) в печени и крови исследовали по И.Ю. Карягиной и др. [13]. Для характеристики показателей, характеризующих устойчивость организма к стрессу, исследовали: 1) относительную массу органов-маркеров стресса (надпочечников, селезенки, тимуса), рассчитываемую как отношение абсолютной массы органов к массе тела; 2) концентрацию инсулина и кортикостероидов, определяемую радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов Insulin(e) IRMA KIT (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия) и РИА-КОРТИЗОЛ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси); 3) состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ), изучаемое визуально в отраженном свете под малым увеличением по тяжести поражения (ТП) (1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы), частоте поражения (отношение числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в процентах), множественности поражения (числу повреждений у каждой крысы), индексу поражения (сумме тяжести, частоты и множественности поражения) [14]; 4) физическую выносливость, исследуемую по времени плавания животных в воде комнатной температуры с прикрепленным к основанию хвоста грузом массой 5% от массы тела до опускания на дно); 5) выживаемость животных, определяемую как отношение числа погибших к концу эксперимента крыс к общему количеству животных в группе, выраженному в процентах). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0». Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация T_3 в крови интактных крыс составила 1,65 (1,57; 1,69) нмоль/л, T_4 67,10 (62,37; 73,59) нмоль/л, $T_{3\text{св}}$ 3,72 (3,58; 4,15)

пмоль/л, $T_{4\text{св}}$ 13,87 (13,10; 14,82) пмоль/л, ТТГ 0,19 (0,17; 0,27) мМЕ/л. Величина ТпА в печени была равна 51,160 (48,894; 55,109) нмоль/ч·мг белка, в крови 33,693 (21,526; 35,565) нмоль/с·л. Величина относительной массы надпочечников составила 0,18 (0,15; 0,23) мг/г, относительной массы селезенки 4,12 (3,91; 4,42) мг/г, относительной массы тимуса 2,12 (1,94; 2,17) мг/г. Концентрация кортизола в крови была равна 23,775 (23,461; 25,699) нмоль/л, инсулина 1,372 (1,155; 1,550) мкМЕ/мл. Время плавания крыс составило 13,72 (13,38; 14,18) мин.

Введение контрольным крысам 1% крахмального клейстера не оказало влияния на исследуемые показатели.

Через 1 час после СПК концентрация ЙТГ в крови, особенно, их свободных фракций повышалась: T_3 на 26% ($p < 0,01$), T_4 на 28% ($p < 0,01$), $T_{3\text{св}}$ на 64% ($p < 0,01$), $T_{4\text{св}}$ на 54% ($p < 0,01$). В ответ на возрастание сывороточного уровня ЙТГ содержание ТТГ снижалось на 66% ($p < 0,01$). ТпА в печени увеличивалась на 23% ($p < 0,01$), в крови она повышалась в несколько большей степени – на 33% ($p < 0,01$). При этом относительная масса надпочечников возрастала на 47% ($p < 0,05$), а селезенки и тимуса снижалась на 23 и 22% ($p < 0,01$). Уровень кортизола в крови увеличивался на 40% ($p < 0,01$), а инсулина, напротив, падал – на 15% ($p < 0,01$). У 70% животных наблюдалось повреждение СОЖ с тяжестью поражения 1 балл у 40% крыс, 2 балла у 20%, 3 балла у 10% ($p < 0,01$); множественностью 1 поражение у 40% животных, 2 у 30% ($p < 0,01$); индексом поражения 2,80. Время плавания крыс повышалось на 15% ($p < 0,01$). Установлено, что наиболее значимая корреляционная связь существует между ТпА в печени и крови и тяжестью поражения СОЖ ($r = 0,85$ и $0,82$) (табл. 1). ТпА в крови также прямо коррелировала с множественностью поражения СОЖ ($r = 0,76$). Это указывает на то, что чем сильнее стимуляция протеолиза, тем более значительно повреждение СОЖ на стадии тревоги.

Через 48 часов после СПК сывороточный уровень ЙТГ и ТТГ возвращался к исходной величине и наблюдалась тенденция к возвращению ТпА к ее величине в контроле. В печени ТпА превышала ее лишь на 8% ($p < 0,05$). В крови она не отличалась от исходного значения. Относительная масса органов-маркеров стресса и физическая выносливость

Таблица 1 – Величина коэффициента корреляции между ТпА и параметрами устойчивости организма у крыс, подвергнутых СПК (группы «Контроль» и «Стресс»)

Стадии стресс-реакции	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	0,43 p>0,05	0,43 p>0,05	0,07 p>0,05	0,30 p>0,05	0,62 p<0,05	0,74 p<0,01
Относительная масса селезенки	-0,56 p<0,05	-0,50 p>0,05	0,02 p>0,05	0,31 p>0,05	-0,73 p<0,01	-0,67 p<0,01
Относительная масса тимуса	-0,57 p<0,05	-0,52 p>0,05	-0,09 p>0,05	0,46 p>0,05	-0,62 p<0,05	-0,64 p<0,05
Концентрация кортизола в крови	0,69 p<0,01	0,66 p<0,05	0,46 p>0,05	-0,06 p>0,05	-0,85 p<0,001	-0,78 p<0,001
Концентрация инсулина в крови	-0,70 p<0,01	-0,73 p<0,01	-0,39 p>0,05	0,08 p>0,05	-0,67 p<0,01	-0,83 p<0,001
Время плавания крыс	0,56 p<0,05	0,72 p<0,01	-0,31 p>0,05	0,07 p>0,05	-0,75 p<0,01	-0,74 p<0,01
Множественность поражения СОЖ	0,73 p<0,01	0,76 p<0,01	0,35 p>0,05	0,12 p>0,05	0,80 p<0,001	0,83 p<0,001
Тяжесть поражения СОЖ	0,85 p<0,001	0,82 p<0,001	0,34 p>0,05	0,15 p>0,05	0,70 p<0,01	0,79 p<0,001

Примечание в таблицах 1-5: 1. корреляция рассчитывалась непараметрическим методом ранговой корреляции Спирмена для двусторонней связи; 2. p – обозначение достоверности различий.

животных также достоверно не отличались от контроля (p>0,05). Уровень кортизола незначительно превышал его – на 14% (p<0,01), инсулина, напротив, был несколько ниже – на 12% (p<0,01). Повреждение СОЖ, как и в предыдущий период, отмечалось у 70% крыс с тяжестью поражения 1 балл у 50% животных, 2 балла у 20% (p<0,01); множественностью 1 поражение у 50% крыс, 2 у 20% (p<0,01); индексом поражения 2,50. На стадии устойчивости между изученными показателями корреляционной связи не обнаружено. Это объясняется тем, что все исследованные параметры имели тенденцию к возвращению к исходным величинам.

После 10 дней СПК по 1 часу в отличие от предшествующих стадий происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ: T₃ на 20% (p<0,01), T₄ на 24% (p<0,01), T₃св на 27% (p<0,01), T₄св на 35% (p<0,01). В ответ на падение содержания ЙТГ в крови концентрация ТТГ возрастала на 161% (p<0,01), что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных взаимоотношений в системе гипофиз-щитовидная железа. В этот период наблюдались наиболее глубокие изменения

активности трипсиноподобных протеолитических ферментов. ТпА в печени повышалась на 38% (p<0,01). В крови ТпА увеличивалась еще более существенно – на 52% (p<0,01). Этот период исследования также характеризовался наиболее значительными ростом относительной массы надпочечников на 82% (p<0,01) и снижением относительной массы селезенки и тимуса на 28 и 30% (p<0,01). Концентрация кортизола в крови не увеличивалась, как в предшествующие периоды, а падала на 43% (p<0,01). Уровень инсулина, как и в предыдущие стадии стресс-реакции, снижался, но более существенно – на 25% (p<0,01). Повреждение СОЖ также было наибольшим – отмечалось у всех крыс (т.е. на 30% чаще, чем в предшествующие промежутки эксперимента) и характеризовалось большими тяжестью (1 балл у 20% крыс, 2 у 50%, 3 у 30% (p<0,001)); множественностью (1 поражение у 50% животных, 2 у 20% и по 3, 4 или 5 у 10% (p<0,001)) и индексом поражения (5,20). В отличие от предыдущих периодов время плавания животных уменьшалось на 67% (p<0,01). Указанные изменения приводили к значительному снижению устойчивости организма и гибели 21%

крыс. На стадии истощения ТпА коррелировала с большинством параметров, характеризующих устойчивость организма к действию стрессоров. Так, ТпА в печени обратно коррелировала с сывороточным уровнем кортизола ($r=-0,85$) и временем плавания крыс ($r=-0,75$). ТпА в крови также обратно коррелировала с концентрацией в ней кортизола ($r=-0,78$) и инсулина ($r=-0,83$) и прямо – с тяжестью поражения СОЖ ($r=0,79$). ТпА и в печени, и в крови прямо коррелировала с множественностью поражения СОЖ. Коэффициент корреляции был равен 0,80 и 0,83 соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о том, что чем больше ТпА в печени и крови на стадии истощения стресс-реакции, тем ниже содержание кортизола и инсулина в крови, физическая выносливость животных и более существенно повреждение СОЖ.

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ: T_3 на 22% ($p<0,01$), T_4 на 18% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 31% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 27% ($p<0,01$) и, напротив, возрастание концентрации ТТГ на 89% ($p<0,01$), что свидетельствует о развитии у экспериментальных животных гипотиреоидного состояния. В этих условиях ТпА незначительно снижалась: в печени на 12% ($p<0,05$), в крови на 24% ($p<0,05$). Относительная масса надпочечников уменьшалась на 18% ($p<0,05$), селезенки на 12% ($p<0,01$), тимуса на 10% ($p<0,05$), уровень кортизола и инсулина в крови – на 19 и 5% ($p<0,01$). У 60% крыс развивалось повреждение СОЖ с тяжестью поражения 1 балл ($p<0,05$); множественностью 2 повреждения у 30% животных, 3 у 20%, 4 у 10% ($p<0,05$); индексом поражения 2,8. Время плавания крыс снижалось на 14% ($p<0,01$). Следовательно, экспериментальный гипотиреоз сам по себе сопровождается уменьшением уровня ЙТГ в крови, угнетением ТпА и появлением комплекса изменений, характерных для стресса (за исключением возрастания относительной массы надпочечников и сывороточного содержания кортизола).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших мерказолил, концентрация ЙТГ в крови, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, падала: по отношению к группе «Мерказолил» уровень T_3 уменьшался на 12% ($p<0,01$), T_4 на 11% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 14% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 21% ($p<0,01$). Несмотря на это, сывороточ-

ное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось на 123% ($p<0,01$), что свидетельствует о нарушении функционирования короткой петли обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе. ТпА в печени возрастала на 40% ($p<0,01$) (т.е. на 17% больше, чем у эутиреоидных животных на аналогичной стадии стресс-реакции), в крови еще более выражено – на 66% ($p<0,01$) (на 33% больше). Относительная масса надпочечников не повышалась, как это имело место при стрессе у эутиреоидных животных, а таковая селезенки и тимуса уменьшалась. В результате относительная масса надпочечников была ниже, чем в соответствующую стадию стресса у эутиреоидных крыс, на 59% ($p<0,01$), селезенки и тимуса – на 9 и 13% ($p<0,05$). Тяжесть (1 балл у 20% животных, 2 у 50%, 3 у 30%, $p<0,01$) и множественность поражения (1 поражение у 40% крыс, 3 у 20%, 4 у 20%, 5 у 20%, $p<0,01$) СОЖ, напротив, были более выраженными ($p<0,05$), как и частота (на 30%) и индекс поражения (в 2,1 раза). Время плавания в отличие от эутиреоидных животных не повышалось, а снижалось на 21% ($p<0,01$). У крыс, получавших мерказолил и подвергнутых стрессу, на стадии тревоги анализ связи между изучаемыми показателями в группах «Мерказолил» и «Мерказолил + стресс» выявил обратную корреляцию между ТпА в печени и крови и величиной относительной массы тимуса (табл. 2). Коэффициент корреляции был равен -0,80 и -0,85 соответственно. ТпА в печени также обратно коррелировала с содержанием инсулина в крови ($r=-0,75$), а ТпА в крови с временем плавания крыс ($r=-0,79$). Приведенные данные означают, что чем выраженнее стимуляция протеолиза, тем меньше относительная масса тимуса, концентрация инсулина в крови и физическая выносливость животных в указанный период.

Через 48 часов после СПК у гипотиреоидных животных в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс содержание ЙТГ и ТТГ в крови не возвращалось к исходным значениям, а продолжало падать: уровень T_3 уменьшался на 10% ($p<0,01$), T_4 на 7% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 11% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 17% ($p<0,01$), ТТГ на 130% ($p<0,01$). В этот период не ослаблялась тенденция к возвращению ТпА к исходной величине, наблюдавшаяся в такой же период исследования у эутиреоидных жи-

Таблица 2 – Величина коэффициента корреляции между ТпА в печени и крови и показателями резистентности организма у животных, получавших мерказолил и подвергнутых стрессу (группы «Мерказолил» и «Мерказолил + стресс»)

Показатели	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	0,29 p>0,05	0,04 p>0,05	-0,002 p>0,05	-0,14 p>0,05	-0,27 p>0,05	-0,52 p>0,05
Относительная масса селезенки	-0,64 p<0,05	-0,61 p<0,05	-0,63 p<0,05	-0,55 p<0,05	-0,77 p<0,01	-0,78 p<0,001
Относительная масса тимуса	-0,80 p<0,001	-0,85 p<0,001	-0,85 p<0,001	-0,73 p<0,01	-0,78 p<0,001	-0,75 p<0,01
Концентрация кортизола в крови	0,31 p>0,05	0,26 p>0,05	-0,69 p<0,01	-0,81 p<0,001	-0,64 p<0,05	-0,83 p<0,001
Концентрация инсулина в крови	-0,75 p<0,01	-0,68 p<0,01	-0,83 p<0,001	-0,59 p<0,05	-0,71 p<0,01	-0,67 p<0,01
Время плавания крыс	-0,71 p<0,01	-0,79 p<0,001	-0,65 p<0,05	-0,75 p<0,01	-0,62 p<0,05	-0,82 p<0,001
Множественность поражения СОЖ	0,53 p>0,05	0,74 p<0,01	0,75 p<0,01	0,79 p<0,001	0,76 p<0,01	0,78 p<0,01
Тяжесть поражения СОЖ	0,68 p<0,01	0,68 p<0,01	0,61 p<0,05	0,90 p<0,001	0,82 p<0,001	0,92 p<0,001

вотных. ТпА оставалась значительно увеличенной и в печени (выше, чем в группе «Мерказолил», на 32% (p<0,01)), и в крови (больше на 55% (p<0,01)). Относительная масса надпочечников оставалась такой же, как в группе «Мерказолил» (p>0,05), а относительная масса селезенки и тимуса уменьшалась. Поэтому по сравнению с ее величиной в стадию резистентности у эутиреоидных животных она были меньшей: относительная масса надпочечников на 53% (p<0,05), селезенки на 8% (p<0,01), тимуса на 35% (p<0,01). Повреждение СОЖ было более существенным: тяжесть – по 1 или 2 балла у 30% крыс, 3 у 40% (p<0,05); множественность – по 1 или 4 повреждению у 30%, по 5 или 6 у 20% животных (p<0,01); частота была выше в 1,4 раза; индекс поражения – в 2,7 раза. Физическая выносливость в отличие от стрессированных эутиреоидных крыс падала на 40% (p<0,01). На стадии, соответствующей стадии устойчивости у гипотиреоидных животных, ТпА в печени коррелировала не только с величиной относительной массы тимуса (r=-0,85) и уровнем инсулина в крови (r=-0,83) (характер связи обратный), как на предыдущей стадии, но и с множественностью поражения СОЖ (r=0,75) (характер связи прямой). ТпА в

крови, как и в предыдущий период исследования, коррелировала с временем плавания крыс (r=-0,75), а также с сывороточным уровнем кортизола (r=-0,81) (обратная связь) и с множественностью (r=0,79) и тяжестью поражения СОЖ (r=0,90) (прямая связь). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что чем интенсивнее стимуляция протеолиза в указанный период стресс-реакции, тем более существенно падение относительной массы тимуса, уровня стресс-гормонов в крови, физической выносливости животных и более значительно поражение СОЖ.

После 10 дней ежедневного стресса по 1 часу уровень ЙТГ в крови снижался еще в большей степени, чем после СПК у эутиреоидных крыс: по отношению к группе «Мерказолил» концентрация Т₃ в крови падала на 18% (p<0,01), Т₄ на 33% (p<0,01), Т₃св на 19% (p<0,01), Т₄св на 51% (p<0,01). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило на такой же стадии эксперимента у эутиреоидных животных, а снижалось на 140% (p<0,01). Стадия истощения у крыс, получавших мерказолил, сопровождалась существенным повышением ТпА, как это наблюдалось после стресса и у эутиреоид-

ных животных, но значительно более выраженным. По отношению к группе «Мерказолил» ТпА в печени возрастала на 68% ($p < 0,01$) (т.е. на 30% больше), в крови на 109% ($p < 0,01$) (на 57% больше). По отношению к их значениям у эутиреоидных животных на аналогичной стадии стресса относительная масса стресс-сенситивных органов также была меньшей: надпочечников на 123% ($p < 0,01$), селезенки на 16% ($p < 0,01$), тимуса на 17% ($p < 0,01$); а тяжесть (2 балла у 20% и 3 у 80% крыс, $p < 0,001$) и множественность (1, 4 или 6 поражений у 20% животных, 5 у 30%, 7 у 10%, $p < 0,05$) поражения СОЖ были большими ($p < 0,05$), как и индекс поражения – в 1,6 раза. Время плавания крыс также было значительно ниже – на 17% ($p < 0,01$). Гибель животных, напротив, была в 2 раза выше ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил обратную связь между ТпА в печени и крови и величиной относительной массы селезенки ($r = -0,77$ и $-0,78$) и тимуса ($r = -0,78$ и $-0,75$) и прямую корреляцию между ней и множественностью ($r = 0,76$ и $0,78$) и тяжестью ($r = 0,82$ и $0,92$) поражения СОЖ. ТпА в крови также обратно коррелировала с сывороточной концентрацией кортизола ($r = -0,83$) и временем плавания животных ($r = -0,82$). Т.е. на последней стадии стресс-реакции у животных с экс-

периментальным гипотиреозом ТпА в печени и крови коррелирует с большим количеством параметров устойчивости организма. Полученные результаты указывают на то, что чем больше интенсификация протеолиза на стадии истощения у гипотиреоидных животных, тем меньше относительная масса селезенки и тимуса, сывороточное содержание кортизола и инсулина, физическая выносливость крыс и устойчивость СОЖ к повреждению.

Следовательно, у гипотиреоидных крыс, перенесших СПК, статистически значимая корреляция между параметрами, характеризующими интенсивность протеолиза и резистентность организма, выявляется на всех стадиях общего адаптационного синдрома. При этом ТпА коррелирует с относительной массой тимуса и физической выносливостью на всех промежутках исследования, с сывороточным уровнем инсулина на начальных стадиях, с содержанием кортизола в крови и показателями повреждения СОЖ на конечных, с величиной относительной массы селезенки – только на стадии истощения.

Анализ корреляции между ТпА и параметрами устойчивости организма в группах «Контроль» и «Мерказолил + стресс» на стадии тревоги стресс-реакции выявил связь меж-

Таблица 3 – Величина коэффициента корреляции между параметрами, характеризующими интенсивность протеолиза и устойчивость организма к стрессу, в группах «Контроль» и «Мерказолил + стресс»

Показатели	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	-0,46 $p > 0,05$	-0,32 $p > 0,05$	-0,63 $p < 0,05$	-0,37 $p > 0,05$	-0,64 $p < 0,05$	-0,58 $p < 0,05$
Относительная масса селезенки	-0,67 $p < 0,01$	-0,64 $p < 0,05$	-0,68 $p < 0,01$	-0,60 $p < 0,05$	-0,71 $p < 0,01$	-0,65 $p < 0,05$
Относительная масса тимуса	-0,72 $p < 0,01$	-0,77 $p < 0,01$	-0,76 $p < 0,01$	-0,60 $p < 0,05$	-0,70 $p < 0,01$	-0,67 $p < 0,01$
Концентрация кортизола в крови	-0,84 $p < 0,001$	-0,82 $p < 0,001$	-0,76 $p < 0,01$	-0,75 $p < 0,01$	-0,71 $p < 0,01$	-0,80 $p < 0,001$
Концентрация инсулина в крови	-0,68 $p < 0,01$	-0,79 $p < 0,001$	-0,76 $p < 0,01$	-0,68 $p < 0,01$	-0,64 $p < 0,05$	-0,78 $p < 0,001$
Время плавания крыс	-0,82 $p < 0,001$	-0,76 $p < 0,01$	-0,76 $p < 0,01$	-0,67 $p < 0,01$	-0,73 $p < 0,01$	-0,79 $p < 0,001$
Множественность поражения СОЖ	0,80 $p < 0,001$	0,83 $p < 0,001$	0,84 $p < 0,001$	0,73 $p < 0,01$	0,82 $p < 0,001$	0,73 $p < 0,01$
Тяжесть поражения СОЖ	0,80 $p < 0,001$	0,70 $p < 0,01$	0,79 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$

ду ТпА в печени, с одной стороны, и уровнем кортизола в крови ($r=-0,84$), временем плавания животных ($r=-0,82$), множественностью и тяжестью поражения СОЖ ($r=0,80$), с другой (табл. 3). ТпА в крови также коррелировала с сывороточным содержанием кортизола ($r=-0,82$), временем плавания крыс ($r=-0,79$) и множественностью повреждения СОЖ ($r=0,83$) и, кроме этого, с величиной относительной массой тимуса ($r=-0,77$) и содержанием инсулина в крови ($r=-0,79$). На стадии устойчивости стресс-реакции у гипотиреоидных животных ТпА в печени обратно коррелировала с величиной относительной массой тимуса ($r=-0,76$), содержанием кортизола ($r=-0,76$) и инсулина ($r=-0,76$) в крови, временем плавания крыс ($r=-0,76$) и прямо – с множественностью ($r=0,84$) и тяжестью ($r=0,79$) повреждения СОЖ. ТпА в крови коррелировала только с сывороточным уровнем кортизола ($r=-0,75$, обратная связь) и, особенно сильно, с тяжестью поражения СОЖ ($r=0,87$, прямая связь). На стадии истощения стресс-реакции у крыс, получавших мерказолил, ТпА в печени прямо коррелировала с множественностью и тяжестью поражения СОЖ. Коэффициент корреляции составил 0,82 и 0,87. ТпА в крови коррелировала с сывороточным уровнем кортизола ($r=-0,80$) и инсулина ($r=-0,78$), временем плавания крыс ($r=-0,79$) (характер связи обратный), а также с тяжестью повреждения СОЖ ($r=0,87$) (характер связи прямой).

Следовательно, корреляционный анализ связи между ТпА и показателями устойчивости организма к стрессу у контрольных крыс и таковыми у гипотиреоидных животных, подвергнутых стрессу, выявил наличие статистически значимой корреляции между ТпА и величиной относительной массой тимуса на стадиях тревоги и устойчивости стресс-реакции, а также между ТпА и сывороточным уровнем кортизола и инсулина, физической выносливостью животных и параметрами повреждения СОЖ на всех стадиях стресс-реакции.

В целом, полученные результаты указывают на то, что чем ниже концентрация ЙТГ в крови, тем больше стимуляция протеолиза в печени и крови и меньше устойчивость организма к стрессу.

Само по себе введение L-тироксина не повлияло на изменение уровня ЙТГ, ТТГ и ТпА в печени и крови, а также относительную

массу стресс-сенситивных органов, уровень кортизола и инсулина в крови и состояние СОЖ ($p>0,05$) и, вместе с тем, увеличило время плавания крыс на 13% ($p<0,05$).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ в крови повышалось, как и у животных, стрессированных без него, но в меньшей степени: T_3 на 16% ($p<0,01$), T_4 на 19% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 42% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 27% ($p<0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ падала также менее существенно – на 51% ($p<0,01$). На этой стадии стресс-реакции у животных, получавших L-тироксин, ТпА хотя и увеличивалась, как в этот же период после стресса у крыс, не получавших L-тироксин, но значительно менее выражено. По сравнению с группой «L-тироксин» ТпА в печени повышалась только на 7% ($p<0,05$) (т.е. на 16% меньше), в крови на 29% ($p<0,01$) (на 4% меньше). Возрастания относительной массы надпочечников и снижения таковой селезенки не наблюдалось ($p>0,05$ по отношению к группе «L-тироксин»), а относительная масса тимуса незначительно падала. Поэтому по сравнению с их величиной у животных, не получавших L-тироксин, в аналогичную стадию стресс-реакции относительная масса надпочечников была ниже на 23% ($p<0,05$), а относительная масса селезенки и тимуса выше – на 5 и 13% ($p<0,05$). Тяжесть поражения СОЖ была меньшей (1 балл у 20% крыс, $p<0,05$), как и частота – в 3,5 раза, и индекс поражения – в 3,1 раза. Время плавания животных было выше на 25% ($p<0,01$). У животных, получавших L-тироксин и находящихся на стадии тревоги стресс-реакции, корреляционный анализ между изученными показателями в группах «L-тироксин» и «L-тироксин + стресс» выявил прямую связь между ТпА в крови, с одной стороны, и содержанием в ней кортизола ($r=0,80$) и временем плавания крыс ($r=0,84$), с другой (табл. 4).

Через 48 часов после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ и ТТГ в крови возвращалось к их величине в контроле. На этой стадии стресс-реакции не наблюдалось повышения ТпА в печени (по отношению к группе «L-тироксин»), имевшее место у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина, а ТпА в крови, как и у них, не изменялась. По сравнению со стадией резистентности у крыс, не получавших L-тироксин, от-

Таблица 4 – Величина коэффициента корреляции между активностью трипсиноподобных протеиназ в печени и крови и показателями резистентности организма у крыс, получавших L-тироксин и подвергнутых стрессу (группы «L-тироксин» и «L-тироксин + стресс»)

Стадии стресс-реакции	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	-0,08 p>0,05	0,12 p>0,05	0,18 p>0,05	-0,30 p>0,05	0,41 p>0,05	0,33 p>0,05
Относительная масса селезенки	-0,35 p>0,05	-0,45 p>0,05	0,13 p>0,05	0,05 p>0,05	-0,73 p<0,01	-0,66 p<0,05
Относительная масса тимуса	-0,50 p>0,05	-0,60 p>0,05	-0,31 p>0,05	0,02 p>0,05	-0,79 p<0,01	-0,63 p<0,05
Концентрация кортизола в крови	0,55 p<0,05	0,80 p<0,05	-0,31 p>0,05	-0,12 p>0,05	-0,75 p<0,01	-0,64 p<0,05
Концентрация инсулина в крови	-0,37 p>0,05	-0,74 p<0,05	-0,17 p>0,05	-0,05 p>0,05	-0,72 p<0,01	-0,69 p<0,01
Время плавания крыс	0,66 p<0,05	0,84 p<0,05	0,35 p>0,05	-0,22 p>0,05	-0,79 p<0,001	-0,59 p<0,05
Множественность поражения СОЖ	0,24 p>0,05	0,38 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,38 p>0,05	0,84 p<0,001	0,81 p<0,001
Тяжесть поражения СОЖ	0,24 p>0,05	0,38 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,38 p>0,05	0,84 p<0,001	0,77 p<0,01

носительная масса надпочечников была ниже на 30% ($p<0,05$), а относительная масса селезенки и тимуса выше – на 5 и 10% ($p<0,05$). Повреждение СОЖ характеризовалось меньшими тяжестью (1 балл у 20% животных, $p<0,05$), частотой – в 3,5 раза и индексом поражения – в 3,1 раза. Время плавания крыс было выше на 25% ($p<0,01$). На стадии устойчивости между исследованными показателями корреляционной связи не обнаружено.

Через 10 дней СПК по 1 часу у крыс, получавших L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него: содержание T_3 в крови уменьшалось на 13% ($p<0,01$), T_4 на 16% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 22% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 28% ($p<0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ возрастала, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но также менее значительно – на 116% ($p<0,01$). По отношению к группе «L-тироксин» ТпА в печени и крови увеличивалась на 18 и 41% ($p<0,01$), т.е. на 20 и 11% меньше, чем в аналогичный период стресс-реакции у крыс, не получавших L-тироксин. По сравнению с ее величиной у животных, не получавших L-тироксин, в такую же стадию эксперимента относительная масса надпо-

чечников была меньше на 47% ($p<0,05$), а селезенки и тимуса выше на 12 и 15% ($p<0,01$). Повреждение СОЖ имело меньшую тяжесть (1 балл у 80% крыс и 2 балла у 20%, $p<0,05$) и индекс поражения – в 1,2 раза. Время плавания крыс было больше на 61% ($p<0,01$). ТпА в печени обратно коррелировала с величиной относительной массы тимуса ($r=-0,79$), концентрацией кортизола в крови ($r=-0,75$) и временем плавания животных ($r=-0,79$). ТпА и в печени, и в крови прямо коррелировала с множественностью (коэффициент корреляции составил 0,84 и 0,81) и тяжестью (коэффициент корреляции был равен 0,84 и 0,77) поражения СОЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что чем более выражена стимуляция протеолиза в указанный период исследования, тем ниже относительная масса тимуса, сывороточное содержание кортизола, физическая выносливость крыс и более существенно поражение СОЖ.

Следовательно, корреляционная связь между изученными показателями у крыс, получавших L-тироксин и подвергнутых СПК, выявляется только на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции. При этом на стадии тревоги ТпА в крови прямо коррелирует с сывороточным уровнем кортизола и временем

плавания животных. На стадии истощения ТпА в печени обратно коррелирует с относительной массой тимуса, содержанием кортизола в крови и временем плавания животных, а ТпА и в печени и в крови прямо коррелирует с тяжестью и множественностью повреждения СОЖ.

В группах «Контроль» и «L-тироксин + стресс» статистически значимая корреляция отмечалась только на стадии истощения стресс-реакции. ТпА в печени обратно коррелировала с уровнем кортизола в крови ($r=-0,76$) и временем плавания крыс ($r=-0,75$) и прямо с тяжестью поражения СОЖ ($r=0,84$) (табл. 5). ТпА и в печени, и в крови прямо коррелировала с множественностью повреждения СОЖ. Коэффициент корреляции составил 0,84 и 0,76. Следовательно, в группах «Контроль» и «L-тироксин + стресс» корреляция между ТпА и показателями устойчивости организма наблюдается только на стадии истощения стресс-реакции. При этом интенсификация протеолиза коррелирует со снижением сывороточного содержания кортизола, времени плавания животных и поражением СОЖ.

Таким образом, обнаруженные результаты указывают на то, что менее выражено изменение уровня ЙТГ в крови, тем менее значительна стимуляция протеолиза и больше устойчивость организма к стрессу.

В целом, приведенные в настоящем разделе данные свидетельствуют о том, что важным механизмом стрессорного повреждения является активация трипсиноподобных протеиназ, поскольку величина ТпА в печени и крови обратно коррелирует с сывороточным уровнем стресс-гормонов, относительной массой селезенки и тимуса, физической выносливостью животных и прямо – с множественностью и тяжестью поражения СОЖ. Это позволило установить, что важное значение в стресс-протекторном эффекте ЙТГ занимает ограничение под их влиянием избыточной активации трипсиноподобных протеолитических ферментов.

Заключение

1. Стадия тревоги стресс-реакции развивается на фоне повышения сывороточной

Таблица 5 – Величина коэффициента корреляции между показателями, характеризующими интенсивность протеолиза и устойчивость организма, у животных, получавших малые дозы L-тироксина и подвергнутых стрессу (группы «Контроль» и «L-тироксин + стресс»)

Стадии стресс-реакции	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	-0,21 $p>0,05$	0,20 $p>0,05$	-0,12 $p>0,05$	0,20 $p>0,05$	0,40 $p>0,05$	0,63 $p<0,05$
Относительная масса селезенки	-0,31 $p>0,05$	-0,21 $p>0,05$	0,03 $p>0,05$	0,33 $p>0,05$	-0,69 $p>0,01$	-0,58 $p<0,05$
Относительная масса тимуса	-0,25 $p>0,05$	-0,11 $p>0,05$	0,22 $p>0,05$	0,44 $p>0,05$	-0,65 $p<0,05$	-0,40 $p>0,05$
Концентрация кортизола в крови	0,51 $p>0,05$	0,53 $p>0,53$	-0,11 $p>0,05$	-0,16 $p>0,05$	-0,76 $p<0,01$	-0,62 $p<0,05$
Концентрация инсулина в крови	-0,42 $p>0,05$	-0,58 $p<0,05$	-0,14 $p>0,05$	-0,02 $p>0,05$	-0,69 $p<0,01$	-0,65 $p<0,05$
Время плавания крыс	0,57 $p<0,05$	0,68 $p<0,01$	0,09 $p>0,05$	-0,20 $p>0,05$	-0,75 $p<0,01$	-0,25 $p>0,05$
Множественность поражения СОЖ	0,17 $p>0,05$	0,31 $p>0,05$	0,10 $p>0,05$	0,34 $p>0,05$	0,84 $p<0,001$	0,76 $p<0,01$
Тяжесть поражения СОЖ	0,17 $p>0,05$	0,31 $p>0,05$	0,10 $p>0,05$	0,34 $p>0,05$	0,84 $p<0,001$	0,73 $p<0,01$

концентрации общих и свободных тироксина и трийодтиронина и вызывает умеренную интенсификацию ТпА, несколько более выраженную в крови. Стадия устойчивости характеризуется нормализацией сывороточного уровня ЙТГ и сопровождается восстановлением активности трипсиноподобных протеиназ в крови и ограничением ее повышения в печени. Стадия истощения вызывает уменьшение сывороточного содержания трийодтиронина и тироксина и, вместе с тем, приводит к значительному возрастанию ТпА в печени и, особенно, в крови, что приводит к глубокому падению устойчивости организма и гибели 21% животных.

2. Экспериментальный гипотиреоз, определяющий снижение сывороточной концентрации ЙТГ на всех стадиях стресс-реакции, провоцирует более значительную по сравнению с эутиреоидными крысами стимуляцию протеолиза в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции, а в период, соответствующий стадии устойчивости, устраняет минимизацию повышения ТпА в печени и предупреждает ее нормализацию в крови. Это вызывает значительное падение резистентности организма на всех стадиях стресс-реакции и гибель 42% крыс на стадии истощения.

3. Введение L-тироксина в малых дозах на стадиях тревоги и истощения определяет незначительное изменение сывороточной концентрации тироксина и трийодтиронина и ограничивает повышение ТпА в печени и крови в этих условиях, а на стадии устойчивости предотвращает стимуляцию протеолиза и в крови, и в печени, вследствие этого повышает устойчивость организма к стрессу и предотвращает гибель животных на стадии истощения.

4. Результаты проведенной корреляции между активностью трипсиноподобных протеиназ, с одной стороны, и показателями, характеризующими резистентность организма к действию стрессоров, с другой, свидетельствуют о том, что стимуляция активности трипсиноподобных протеиназ является важным механизмом стрессорного повреждения. Поэтому существенное значение в формировании стресс-протекторного эффекта ЙТГ и повышения устойчивости организма к стрессу имеет ограничение под их влиянием избыточной интенсификации протеолиза.

Литература

1. Головацкая, С. Л. Болезнь века – стресс [Электронный ресурс] / С. Л. Головацкая. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/kultura_zdorovia/profilaktike_stressov/bolezn_veka. – Дата доступа: 01.11.2014.
2. Kagan, E. Bioregulators as instruments of terror / E. Kagan // *Clin. Lab. Med.* – 2001 Sep. – Vol. 21, № 3. – P. 607–618.
3. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism / K. Marschner [et al.] // *Science.* – 2011 Jul. – Vol. 333, № 6038. – P. 87–90.
4. Membrane-bound proteinase 3 and PAR2 mediate phagocytosis of non-opsonized bacteria in human neutrophils / Y.C. Kim [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2011 Sep. – Vol. 48, № 15/16. – P. 1966–1974.
5. The SUMO-specific protease SENP5 is required for cell division / A. Di Bacco [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2006 Jun. – Vol. 26, № 12. – P. 4489–4498.
6. Regulation of cell migration by the calcium-dependent protease calpain / C. A. Huttenlocher [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997 Dec. – Vol. 272, № 52. – P. 32719–32722.
7. Walsh, P. N. Proteases in blood clotting / P. N. Walsh, S. S. Ahmad // *Essays Biochem.* – 2002. – № 38. – P. 95–111.
8. Fibrinolysis and anticoagulant potential of a metalloprotease produced by *Bacillus subtilis* K42 / W. A. Hassanein [et al.] // *J. Biosci.* – 2011 Dec. – Vol. 36, № 5. – P. 773–779.
9. Локшина, Л. А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов / Л. А. Локшина // *Биоорганическая химия.* – 2002. – Т. 20, № 2. – С. 34–52.
10. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при имобилизационном стрессе у крыс / И. В. Городецкая [и др.] // *Российский физиологический журнал.* – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
11. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления / С. С. Корытько [и др.] // *Медицинские новости.* – 2013. – № 3. – С. 42–48.
12. Бондаренко, С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
13. Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в гастроэнтерологической

клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лабораторное дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.

14. Виноградов, В. А. Влияние нейропептидов на

экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – № 1. – С. 3–7.

*Поступила 29.06.2015 г.
Принята в печать 07.08.2015 г.*

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – старший преподаватель кафедры общей и физколлоидной химии 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», кафедра общей и физколлоидной химии. Тел.моб.: +375 (29) 512-40-15, e-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Гусакова Елена Анатольевна.