

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А., ЕВДОКИМОВА О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 41-53.

PERIPHERAL MECHANISMS OF THE STRESS-PROTECTIVE EFFECT OF IODINE- CONTAINING THYROID HORMONES

GORODETSKAYA I.V., GUSAKOVA E.A., EVDOKIMOVA O.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):41-53.

Резюме.

В опытах на 240 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г изучено влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на активность трипсиноподобных протеолитических ферментов в печени и крови и экспрессию генов раннего ответа в миокарде при стрессе. Эмоциональный стресс, характеризующийся изменением сывороточного уровня гормонов щитовидной железы, вызывает повышение активности трипсиноподобных протеиназ и стимулирует экспрессию генов *c-fos* и *c-jun*. Введение мерказолила (25 мг/кг в 1% крахмальном клейстере в течение 20 дней), определяющее снижение сывороточной концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов при стрессе, провоцирует более выраженную, чем у эутиреоидных животных, активацию протеолиза в печени и крови и «выключает» ответ генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде. L-тироксин, вводимый в дозах, условно названных малыми (1,5-3 мкг/кг в 1% крахмальном клейстере в течение 28 дней), ограничивает изменение сывороточного уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, возрастание активности трипсиноподобных протеиназ и способствует большей стимуляции экспрессии генов раннего ответа в условиях стресса. Между сывороточной концентрацией йодсодержащих тиреоидных гормонов, с одной стороны, и трипсиноподобной активностью в печени и крови, экспрессией генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде, с другой, обнаружена сильная корреляционная связь. Полученные результаты устанавливают новые локальные механизмы антистрессорного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы – минимизацию лизосомальной дисфункции и стимуляцию экспрессии генов раннего ответа.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, трипсиноподобные протеолитические ферменты, ранние гены, стресс.

Abstract.

In experiments on 240 adult mongrel white male rats weighing 200-250 g the effect of iodine-containing thyroid hormones on the trypsin-like proteolytic enzyme activity in the liver and the blood and on the expression of the early response genes in the myocardium under stress has been studied. Emotional stress, characterized by changes in the blood serum levels of thyroid hormones, causes the increase in the activity of trypsin-like proteinases and stimulates the expression of the *c-fos* and *c-jun* genes. The administration of mercazolil (25 mg / kg in 1% starch paste during 20 days), accompanied by a decrease in serum concentration of iodine-containing thyroid hormones under stress, provokes a more pronounced in comparison with euthyroid animals activation of proteolysis in the liver and the blood and «switches off» the response of *c-fos* and *c-jun* genes in the myocardium. L-thyroxin, administered at doses provisionally called small (1,5-3 µg / kg in 1% starch paste during 28 days), limits the

change in serum levels of iodine-containing thyroid hormones, the increase of trypsin-like proteinases activity and promotes a greater stimulation of early response genes expression under stress. There is a strong correlation between the serum level of iodine-containing thyroid hormones on the one hand, and trypsin-like activity in the liver and the blood, the expression of c-fos and c-jun genes in the myocardium, on the other hand. The obtained results demonstrate the new local mechanisms of the antistress effect of iodine-containing thyroid hormones – the minimization of lysosomal dysfunction and stimulation of the early response genes expression.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, trypsin-like proteolytic enzymes, early genes, stress.

Вызывая нарушение функционирования всех систем, стресс приводит к снижению устойчивости организма и появлению так называемых «болезней цивилизации» [1]. Последние определяют рост нетрудоспособности и смертности населения экономически развитых стран [2]. Поэтому, несмотря на огромное количество исследований в области стресса, эта проблема до сих пор остается актуальной, а дальнейшее изучение механизмов развития и факторов, предупреждающих или лимитирующих реализацию стресс-реакции, является важной проблемой физиологии и медицины.

Одним из звеньев возникновения стрессорных повреждений является стимуляция протеолиза [3]. В норме протеолитические ферменты участвуют в реализации всех биологических процессов [4]. Однако при действии стрессоров они из фактора регуляции превращаются в фактор повреждения [5].

Известно, что важное значение в защите клеток от стресс-индуцированного повреждения имеют гены раннего ответа (early response genes) [6] путем запуска синтеза клеточных белков, обладающих стресс-протекторными свойствами. В связи с этим, направленная коррекция экспрессии генов раннего ответа позволит повлиять на «судьбу» клетки.

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). Они повышают резистентность организма к действию различных стрессоров – теплового [7], холодового [8], гипоксического [9], геморрагического [10], нейrogenного и радиационного [11], хронического психоэмоционального (краудинг-стресс) [12].

Доказано, что антистрессорный эффект ЙТГ связан со стимуляцией ими локальных стресс-лимитирующих систем – белков теплового шока [13], антиоксидантных ферментов

[14], простагландинов [15]. Однако их влияние на систему протеолиза и экспрессию генов раннего реагирования при стрессе до сих пор не изучено.

Цель работы – установить новые механизмы периферического защитного действия йодсодержащих тиреоидных гормонов при стрессе, связанные с их влиянием на активность протеолитических ферментов и экспрессию генов раннего ответа.

Материал и методы

Опыты поставлены на 240 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г в осенне-зимний период. В опыт брали только здоровых крыс – подвижных, с чистым гладким шерстяным покровом. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Для изменения тиреоидного статуса внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере вводили, с одной стороны, мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в дозе 25 мг/кг массы тела в течение 20 суток, с другой – L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в дозах, условно названных малыми, – от 1,5 до 3,0 мкг/кг массы тела в течение 28 суток. Контрольные крысы, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали 1% крахмальный клейстер в течение такого же срока. Забой животных осуществляли путем декапитации под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Все эксперименты проводили утром, в одно и то же время. Концентрацию ЙТГ (общих трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), их свободных фракций ($T_{3св}$ и $T_{4св}$) и ТТГ в крови определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА-

T₃-СТ, RIA-T₄-СТ, ИРМА-ТТГ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия).

Для изучения влияния ЙТГ на активность трипсиноподобных протеолитических ферментов в условиях стресса в качестве стрессора использовали «свободное плавание крыс в клетке» (СПК), индуцирующее стрессорную патологию преимущественно эмоциогенного характера: животные по 5 особей плавали в течение 1 часа в стандартной пластиковой клетке (50×30×20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой [16]. Крыс забирали в эксперимент через 1 час (стадия тревоги стресс-реакции), 48 часов (стадия устойчивости) и после стрессирования по 1 часу в течение 10 суток (стадия истощения). Трипсиноподобную активность (ТпА) в печени и крови крыс определяли спектрофотометрически по скорости расщепления N-α-бензоил-D,L-аргинин-паранитроанилида по И.Ю. Карягиной и др. [17].

Для определения значимости ЙТГ в экспрессии генов раннего ответа c-fos и c-jun в миокарде при стрессе использовали СПК по вышеописанной методике в течение 30 минут. Выбор данных представителей семейства генов раннего ответа был основан на том, что они вовлечены в ряд стресс-индуцированных каскадов передачи сигналов и поэтому представляют собой «удобную» модель для изучения изменения экспрессии генов, вызванного действием стрессоров [18]. Животные подвергались декапитации сразу после окончания СПК, т.к. известно, что в ответ на действие стрессоров возрастание уровня мРНК указанных генов происходит незамедлительно, постепенно нарастает, достигая максимума на 30 минуте, после чего постепенно угасает, т.к. в работу включаются гены промежуточного и позднего ответа [19]. Оценку количества мРНК исследуемых генов в миокарде проводили методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы для ПЦР-амплификации «CFX-96» (Bio-Rad, США). В качестве гена-нормализатора использовали BMP4 (bone morphogenetic protein 4 gene), показывающий стабильный уровень экспрессии в сердце при воздействии различных факторов. Количественную оценку экспрессии ге-

нов c-fos и c-jun проводили с использованием значений пороговых циклов Ct (Ct (threshold cycle) – пороговый цикл (номер цикла, на котором график флюоресценции пересекает базовую линию) с помощью пакета программ «CFX Manager Software» (Bio-Rad, США). Уровень мРНК c-fos и c-jun в миокарде в контрольной группе животных принимали за 1.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft inc.), лицензия № 10996172. При межгрупповом сравнении использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для попарного сравнения групп. Для определения силы и характера связи между двумя количественными параметрами рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Критическим уровнем значимости был принят p<0,05.

Результаты

Влияние йодсодержащих гормонов на активность протеолитических ферментов при стрессе.

Через 1 час после СПК концентрация ЙТГ в крови повышалась на 26-64% (p<0,01). В ответ на это содержание ТТГ снижалось – на 66% (p<0,01) (табл. 1).

ТпА в печени увеличивалась на 23% (p<0,01), в крови она повышалась в несколько большей степени – на 33% (p<0,01) (табл. 2). ТпА в печени прямо коррелировала с сывороточным уровнем T₃ (r=0,87, p<0,001).

Через 48 часов после СПК сывороточный уровень ЙТГ и ТТГ возвращался к исходной величине ((p>0,05). ТпА в крови нормализовалась, в печени превышала ее значение в контроле лишь на 8% (p<0,05).

После 10 дней СПК по 1 часу в отличие от предшествующих стадий происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ (на 20-35%, p<0,01) и возрастание концентрации ТТГ – на 161% (p<0,01). В этот период наблюдалось существенное повышение активности трипсиноподобных протеолитических ферментов: в печени – на 38% (p<0,01) (r с уровнем T₃св -0,80 (p<0,001), T₄св -0,77 (p<0,01)), в крови – на 52% (p<0,01) (r с уровнем T₃ -0,82 (p<0,001), T₄ и T₄св -0,81 (p<0,001) и -0,75 (p<0,01)).

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ на 18-31%

Таблица 1 – Изменение сывороточного уровня ЙТГ и ТТГ у крыс с интактным и измененным тиреоидным статусом в условиях стресса

Группа животных	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	T ₃ св., пмоль/л	T ₄ св., пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
1. Контроль (n=7)	1,608 (1,577; 1,652)	70,162 (61,862; 72,161)	4,050 (3,701; 4,425)	13,902 (13,294; 15,071)	0,196 (0,172; 0,245)
2. Стадия тревоги (n=7)	2,029 (1,992; 2,125)	90,040 (87,368; 90,713)	6,640 (6,098; 7,057)	21,378 (18,822; 22,765)	0,066 (0,063; 0,068)
p 1-2	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	1,639 (1,592; 1,695)	68,938 (61,946; 73,294)	3,747 (3,581; 4,057)	13,746 (13,087; 14,836)	0,182 (0,176; 0,248)
p 1-3	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05
p 2-3	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	1,294 (1,184; 1,352)	52,997 (52,02; 53,993)	2,945 (2,537; 3,073)	9,028 (8,454; 9,231)	0,511 (0,487; 0,527)
p 1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. Мерказолил (n=7)	1,261 (1,196; 1,324)	57,872 (55,682; 59,743)	2,807 (2,716; 2,815)	10,096 (10,008; 10,25)	0,370 (0,345; 0,38)
p 1-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
6. Мерказолил + стадия тревоги (n=7)	1,055 (0,993; 1,099)	50,034 (49,873; 50,553)	2,245 (2,178; 2,281)	7,258 (7,052; 7,754)	0,129 (0,111; 0,132)
p 5-6	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + стадия устойчивости (n=7)	1,089 (1,058; 1,106)	52,568 (52,178; 52,925)	2,358 (2,328; 2,399)	7,81 (7,339; 7,887)	0,116 (0,111; 0,128)
p 5-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стадия истощения (n=7)	0,970 (0,884; 0,992)	34,604 (33,874; 35,656)	2,025 (1,996; 2,083)	4,261 (4,042; 4,925)	0,097 (0,094; 0,101)
p 5-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 4-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
9. L-тироксин (n=7)	1,624 (1,596; 1,675)	68,034 (62,897; 73,741)	3,872 (3,558; 4,218)	14,212 (13,377; 15,323)	0,185 (0,153; 0,253)
p 1-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10. L-тироксин + стадия тревоги (n=7)	1,878 (1,852; 1,924)	81,733 (80,307; 83,113)	5,475 (4,892; 5,514)	17,979 (17,375; 18,258)	0,084 (0,075; 0,088)
p 9-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
11. L-тироксин + стадия устойчивости (n=7)	1,601 (1,57; 1,718)	70,615 (61,632; 71,796)	4,062 (3,640; 4,288)	13,881 (13,313; 15,440)	0,18 (0,159; 0,265)
p 9-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 1-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 3-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
12. L-тироксин + стадия истощения (n=7)	1,416 (1,391; 1,475)	57,171 (55,213; 59,622)	3,452 (3,436; 3,473)	10,294 (9,969; 10,496)	0,436 (0,411; 0,459)
p 9-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Примечание (здесь и в таблицах 2-4): p – обозначение достоверности различий; n – количество животных в группе; результаты представлены в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)).

Таблица 2 – Влияние изменения тиреоидного статуса на трипсиноподобную активность в печени и крови крыс при стрессе

Группа животных	ТпА в печени, нмоль/ч·мг белка	ТпА в крови, нмоль/с·л
1. Контроль (n=7)	50,071 (48,048; 52,645)	31,353 (23,398; 35,565)
2. Стадия тревоги (n=7)	61,577 (56,127; 64,046)	41,648 (38,373; 43,988)
p 1-2	p<0,01	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	54,061 (52,064; 57,364)	30,885 (27,610; 32,289)
p 1-3	p<0,05	p>0,05
p 2-3	p<0,05	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	68,966 (65,076; 74,066)	47,732 (44,924; 54,751)
p 1-4	p<0,01	p<0,01
p 2-4	p<0,01	p<0,05
p 3-4	p<0,01	p<0,01
5. Мерказолил (n=7)	44,309 (39,032; 48,200)	23,866 (19,186; 26,206)
p 1-5	p<0,05	p<0,05
6. Мерказолил +стадия тревоги (n=7)	64,337 (62,95; 69,183)	44,456 (43,052; 51,008)
p 5-6	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,01	p<0,01
p 2-6	p<0,05	p<0,05
7. Мерказолил +стадия устойчивости (n=7)	60,186 (58,387; 63,023)	41,180 (39,309; 43,988)
p 5-7	p<0,01	p<0,01
p 1-7	p<0,01	p<0,01
p 3-7	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил +стадия истощения (n=7)	78,321 (73,910; 79,128)	58,027 (54,283; 61,303)
p 5-8	p<0,01	p<0,01
p 1-8	p<0,01	p<0,01
p 4-8	p<0,05	p<0,05
9. L-тироксин (n=7)	51,442 (49,073; 55,018)	27,142 (24,802; 33,225)
p 1-9	p>0,05	p>0,05
10. L-тироксин +стадия тревоги (n=7)	55,293 (52,174; 57,069)	36,501 (35,565; 36,969)
p 9-10	p<0,05	p<0,01
p 1-10	p<0,05	p<0,05
p 2-10	p<0,05	p<0,01
11. L-тироксин +стадия устойчивости (n=7)	50,306 (49,130; 52,938)	29,949 (25,738; 31,821)
p 9-11	p>0,05	p>0,05
p 1-11	p>0,05	p>0,05
p 3-11	p<0,05	p>0,05
12. L-тироксин + стадия истощения (n=7)	60,825 (56,982; 63,688)	40,245 (37,437; 42,584)
p 9-12	p<0,01	p<0,01
p 1-12	p<0,01	p<0,01
p 4-12	p<0,01	p<0,01

($p<0,01$) 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%, в крови на 24% ($p<0,05$).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших мерказолил, концентрация ИТГ в крови, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, падала: по отношению к группе «Мерказолил» на 11-21% ($p<0,01$). Несмотря на это, сыворо-

точное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось – на 123% ($p<0,01$), что указывает на нарушение функционирования короткой петли обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе. ТпА в печени возрас- тала на 40% ($p<0,01$ по сравнению с группой «Мерказолил»), в результате чего становилась на 5% больше, чем у эутиреоидных животных на аналогичной стадии стресс-реакции ($p<0,05$). В крови ТпА повышалась еще более выражено – на 66% ($p<0,01$ по сравнению с

группой «Мерказолил»), т.е. на 9% больше ($p < 0,05$). ТпА в крови и печени коррелировала с уровнем T_3 ($r = -0,82$ и $-0,86$, $p < 0,001$), и T_4 ($r = -0,81$ и $-0,78$, $p < 0,001$).

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 – по отношению к группе «Мерказолил» концентрация ЙТГ снижалась на 7-17% ($p < 0,01$), ТТГ – на 130% ($p < 0,01$). В этот период не развивалась тенденция к возвращению ТпА к исходной величине, наблюдавшаяся в такой же период исследования у эутиреоидных животных. ТпА оставалась значительно увеличенной и в печени (по сравнению с группой «Мерказолил» на 32% ($p < 0,01$), вследствие чего была на 12% больше ($p < 0,01$)), и в крови (на 55% ($p < 0,01$), т.е. на 32% выше ($p < 0,01$)). При этом ТпА в крови коррелировала с концентрацией T_3 ($r = -0,81$, $p < 0,001$), T_4 ($r = -0,83$, $p < 0,001$) и $T_{4св}$ ($r = -0,76$, $p < 0,01$), в печени – с содержанием T_4 ($r = -0,75$, $p < 0,01$) и $T_{3св}$ ($r = -0,84$, $p < 0,001$).

После 10 дней ежедневного стресса по 1 часу у гипотиреоидных животных уровень ЙТГ в крови снижался в большей степени, чем после такого же воздействия у эутиреоидных крыс – на 18-51% ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило у эутиреоидных животных, а снижалось – на 140% ($p < 0,01$). Наблюдалось существенно более выраженное, чем у стрессированных эутиреоидных крыс, повышение ТпА: по отношению к группе «Мерказолил» в печени – на 68% ($p < 0,01$), т.е. на 18% больше ($p < 0,05$), в крови – на 109% ($p < 0,01$), т.е. на 33% больше ($p < 0,05$). ТпА в крови и печени коррелировала с содержанием T_3 ($r = -0,83$ ($p < 0,001$) и $-0,75$ ($p < 0,01$)) и T_4 ($r = -0,85$ и $-0,85$, $p < 0,001$), в печени – также и с концентрацией $T_{4св}$ ($r = -0,81$, $p < 0,001$).

Введение L-тироксина само по себе не повлияло на сывороточный уровень ЙТГ и ТТГ и на ТпА в печени и крови.

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: по отношению к группе «L-тироксин» на 16-42% ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ падала также менее существенно – на 51% ($p < 0,01$). ТпА

хотя и увеличивалась, как в этот же период после стресса у крыс, не получавших L-тироксин, но значительно менее выражено: в печени – только на 7% ($p < 0,05$), вследствие чего была на 13% меньше ее величины в аналогичной группе животных, перенесших стресс без L-тироксина ($p < 0,05$), в крови – на 29% ($p < 0,01$), что на 17% ниже ($p < 0,01$). Коэффициент корреляции ТпА в крови с сывороточным содержанием T_3 составил 0,94 ($p < 0,001$), с концентрацией $T_{3св}$ $-0,77$ ($p < 0,01$).

Через 48 часов после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ и ТТГ в крови возвращалось к исходной величине и не наблюдалось стимуляции ТпА в печени, имевшей место у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина. ТпА в крови, как и у них, не изменялась ($p > 0,05$ по отношению к группе «L-тироксин»).

Через 10 дней СПК по 1 часу у крыс, которым вводили L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ снижалась менее значительно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него, – по сравнению с группой «L-тироксин» на 13-28% ($p < 0,01$). Уровень ТТГ в крови возрастал, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но менее существенно – на 116% ($p < 0,01$). ТпА в печени и крови увеличивалась незначительно: по отношению к группе «L-тироксин» на 18 и 41% ($p < 0,01$) и была на 17 и 24% меньше, чем в аналогичный период стресс-реакции у крыс, не получавших L-тироксин ($p < 0,01$). ТпА в крови коррелировала с концентрацией $T_{4св}$ ($r = -0,81$, $p < 0,001$), в печени – с уровнем T_3 и $T_{4св}$ ($r = -0,78$ и $-0,84$, $p < 0,001$).

Следовательно, стадия тревоги, развивающаяся на фоне возрастания содержания ЙТГ, характеризуется умеренным повышением ТпА в печени и крови. Стадия устойчивости сопровождается нормализацией сывороточной концентрации ЙТГ и активности трипсиноподобных протеиназ. Стадия истощения, вызывающая угнетение тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы, приводит к значительной стимуляции протеолиза.

Экспериментальный гипотиреоз, инициирующий уменьшение уровня ЙТГ в крови на стадиях тревоги и устойчивости стресс-реакции и его глубокое падение в фазу истощения, определяет более значительную по сравнению с таковой у эутиреоидных жи-

вотных стимуляцию ТпА в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции и препятствует ее нормализации на стадии резистентности.

Введение L-тироксина в малых дозах ограничивает изменение сывороточной концентрации ЙТГ и лимитирует интенсификацию ТпА в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции, а на стадии устойчивости предотвращает стимуляцию протеолиза в печени.

Влияние йодсодержащих гормонов на экспрессию ранних генов в миокарде при стрессе.

После СПК в течение 30 минут уровень ЙТГ в крови уменьшался на 25-30% ($p < 0,01$), в ответ на это сывороточное содержание ТТГ увеличивалось на 113% ($p < 0,01$) (табл. 3).

Экспрессия c-fos и c-jun в миокарде возрастала на 59% ($p < 0,01$) и 52% ($p < 0,05$) (табл. 4). Между концентрацией ЙТГ в крови и уровнем мРНК указанных генов была обнаружена обратная корреляция ($r = -0,67 - -0,95$, $p < 0,05$).

У крыс, получавших мерказолил, наблюдалось уменьшение сывороточного уровня

ЙТГ на 25-30% ($p < 0,01$), сопровождавшееся возрастанием концентрации ТТГ на 116% ($p < 0,01$). Вместе с тем, отмечалось незначительное увеличение уровня мРНК исследованных генов в миокарде: c-fos – на 14%, c-jun – на 11% ($p < 0,05$).

СПК у гипотиреоидных животных вызвало дальнейшее снижение содержания ЙТГ в крови: по отношению к группе «Мерказолил» оно упало на 8-10% ($p < 0,01$). При этом уровень ТТГ в крови не возрастал, а уменьшался – на 87% ($p < 0,05$).

После СПК у гипотиреоидных крыс в отличие от эутиреоидных не происходило повышения экспрессии c-fos и c-jun в миокарде. Поэтому уровень их мРНК по отношению к его значению после стресса у животных, не получавших мерказолил, был меньшим: c-fos на 43% ($p < 0,01$), c-jun на 39% ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между концентрацией всех форм ЙТГ в крови и экспрессией обоих изученных генов в миокарде. Коэффициент корреляции был более значимым для c-fos и составил 0,79-0,96, тогда как для c-jun он был равен 0,78-0,88 ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Изменение концентрации ЙТГ и ТТГ в крови при стрессе у животных с интактным и измененным тиреоидным статусом

Группа животных	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	T ₃ св, пмоль/л	T ₄ св, пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
1. Контроль (n=6)	1,612 (1,559; 1,633)	54,906 (54,341; 56,594)	4,066 (3,717; 4,083)	15,241 (14,810; 16,159)	0,085 (0,067; 0,100)
2. СПК (n=6)	1,138 (1,133; 1,143)	41,259 (41,067; 41,550)	2,834 (2,346; 3,245)	11,099 (11,071; 11,418)	0,181 (0,172; 0,185)
p 1-2	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
3. Мерказолил (n=6)	1,118 (1,113; 1,131)	40,929 (39,373; 41,889)	2,732 (2,623; 2,922)	10,608 (10,349; 10,761)	0,184 (0,176; 0,196)
p 1-3	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4. Мерказолил +СПК (n=6)	0,912 (0,846; 0,983)	35,691 (35,236; 36,081)	2,272 (2,245; 2,304)	9,502 (9,431; 9,858)	0,110 (0,080; 0,132)
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05
p 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
5. L-тироксин (n=6)	1,538 (1,502; 1,606)	55,433 (54,452; 57,171)	3,839 (3,747; 3,872)	15,377 (14,836; 15,695)	0,075 (0,073; 0,097)
p 1-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
6. L-тироксин +СПК (n=6)	1,401 (1,389; 1,419)	50,751 (50,553; 50,974)	3,475 (3,436; 3,514)	13,206 (13,087; 13,377)	0,121 (0,110; 0,139)
p 5-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Таблица 4. – Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на уровень мРНК c-fos и c-jun в миокарде в условиях стресса

Группа животных	c-fos, усл.ед.	c-jun, усл. ед.
1. Контроль (n=6)	1,00	1,00
2. СПК (n=6)	1,59 (1,49; 1,67)	1,52 (1,22; 1,58)
p 1-2	p<0,01	p<0,05
3. Мерказолил (n=6)	1,14 (1,09; 1,24)	1,11 (1,08; 1,17)
p 1-3	p<0,05	p<0,05
4. Мерказолил+СПК (n=6)	1,16 (1,09; 1,25)	1,13 (1,09; 1,22)
p 3-4	p>0,05	p>0,05
p 1-4	p<0,05	p<0,05
p 2-4	p<0,01	p<0,05
5. L-тироксин (n=6)	1,01 (0,90; 1,07)	1,03 (0,90; 1,09)
p 1-5	p>0,05	p>0,05
6. L-тироксин+СПК (n=6)	1,78 (1,66; 1,97)	1,64 (1,59; 1,98)
p 5-6	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,05	p<0,05
p 2-6	p<0,05	p<0,05

Введение L-тироксина не вызывало изменения сывороточного содержания ЙТГ и ТТГ, как и уровня мРНК c-fos и c-jun в миокарде.

СПК на фоне введения L-тироксина, хотя и сопровождался сдвигом сывороточного уровня ЙТГ и ТТГ, наблюдавшимся при таком же воздействии у животных, не получавших препарат, однако менее выраженным: по сравнению с группой «L-тироксин» концентрация ЙТГ в крови понижалась на 8-14% (p<0,01), уровень ТТГ увеличивался на 54% (p<0,01). При этом уровень мРНК исследованных генов в миокарде возрастал существенно больше по сравнению с его увеличением у перенесших стресс без введения L-тироксина животных: c-fos – на 77%, c-jun – на 61% (p<0,01). Между содержанием всех форм ЙТГ в крови и экспрессией генов раннего реагирования в миокарде была установлена корреляционная связь: r=0,67-0,74 для c-fos и 0,65-0,69 для c-jun.

Следовательно, 30-минутный эмоциональный стресс, сопровождающийся некоторым снижением концентрации ЙТГ в крови, индуцирует экспрессию генов раннего ответа в миокарде. Экспериментальный гипотиреоз per se приводит к падению сывороточного уровня ЙТГ и, вместе с тем, определяет незначительную активацию экспрессии генов раннего ответа. Однако он «выключает» их ответ при последующем стрессе, в условиях которого определяет более значительное угнетение тиреоидной функции. Введение L-тироксина в избранных нами дозах само по себе не влияет на

уровень ЙТГ в крови и экспрессию генов раннего ответа в миокарде, но способствует более значительной ее стимуляции при стрессе, ограничивая при этом изменение тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы.

Обсуждение

Нами установлено, что ЙТГ играют существенную роль в функционировании системы протеолиза при стрессе. Возможные механизмы – нормализующее влияние ЙТГ на:

1) активность основных ингибиторов протеиназ [20], которые наряду с пространственной разобщенностью фермента и субстрата, синтезом протеиназ в форме неактивных предшественников, являются основными факторами, контролирующими активность протеолитических ферментов;

2) перекисное окисление липидов [20], продукты которого вызывают повреждение целостности мембран, в том числе лизосомальных, и высвобождение протеиназ [21], нарушение структуры белков [22] и увеличение поступления Ca²⁺ внутрь клеток [23], что активирует протеолитические ферменты;

3) структуру [24] и функцию [25, 26] печени, которая является основным местом синтеза протеиназ и их ингибиторов;

4) активность холино- [27] и адренореактивных структур [28], участвующих в вегетативной нервной регуляции активности протеолитических ферментов, в том числе при стрессе [29].

Реализация указанных механизмов может быть связана с неспецифическим действием ЙТГ на проницаемость клеточных мембран [30] и активность энергетических процессов в митохондриях [31], от которых также зависят уровень и активность протеолитических ферментов [32], и фундаментальным действием ЙТГ на геном, доказанным, в том числе, и в наших опытах по изучению экспрессии генов раннего ответа в миокарде. Оно может реализоваться, во-первых, классическим путем – в результате связывания T_3 с рецепторами тиреоидных гормонов ($TR\alpha 1$ и $TR\beta 1$) в специфических элементах ответа (Thyroid hormone Response Elements (TREs)), расположенных в промоторных областях генов-мишеней; во-вторых, недавно открытым неклассическим [33] за счет:

- активации фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositide 3-kinases (PI3K)) после связывания T_3 [34] либо с $TR\beta$, либо с S1 типом мембранного рецептора ЙТГ – интегринном $\alpha v \beta 3$ (integrin $\alpha v \beta 3/S1$) [35];

- активации одного из MAPK-сигнальных путей (mitogen-activated protein kinase), в частности, ERK1/2 (extracellular signaling related kinase), после связывания T_4 и, в меньшей степени, T_3 [36] с S2 типом указанного рецептора – $\alpha v \beta 3/S2$.

PI3K активирует сигнальный путь Akt/PKB путем фосфорилирования протеинкиназы B (PKB), которая, в свою очередь, индуцирует ключевое звено регуляторных путей клеточного роста – mTOR (mammalian target of rapamycin) и, в конечном итоге, серин/треониновую киназу p70S6, фосфорилирующую рибосомальный белок S6, что приводит к стимуляции синтеза белка в рибосомах.

Такое же влияние оказывает ERK1/2, фосфорилирующая киназу p90S6. Кроме того, диффундируя в ядро, ERK1/2 индуцирует экспрессию ранних генов, продукты которых обеспечивают транскрипцию поздних генов, ответственных за пролиферацию и выживание клеток [37].

Т.е. начальный этап неклассического действия ЙТГ – негеномный, однако в последующем он приводит к стимуляции транскрипции генов, независимых от TREs.

Необходимо учитывать и влияние ЙТГ на реализацию ответа клетки на действие катехоламинов и процессы перекисного окисления

липидов в миокарде [38] с учетом доказанного значения этих факторов в регуляции экспрессии генов раннего ответа.

Заключение

Установлены новые механизмы периферического стресс-протекторного действия ЙТГ, связанные с регуляцией ими:

- активности протеолитических ферментов, поскольку доказано, что степень стимуляции протеолиза при стрессе зависит от уровня ЙТГ в крови. Экспериментальный гипотиреоз, определяющий уменьшение сывороточного уровня ЙТГ на всех стадиях стресс-реакции, провоцирует более значительную по сравнению с таковой у эутиреоидных животных стимуляцию ТпА в печени и крови в этих условиях. Введение L-тироксина в малых дозах, ограничивающее изменение сывороточной концентрации ЙТГ при стрессе, напротив, лимитирует ее интенсификацию;

- экспрессии генов раннего ответа, т.к. показано, что при моделировании экспериментального гипотиреоза механизм влияния ЙТГ на синтез мРНК c-fos, c-jun носит перmissive характер, т.е. полноценный запуск их стресс-индуцированного синтеза возможен только на фоне определенного уровня ЙТГ. Сохранение запасов ЙТГ при введении экзогенного L-тироксина в используемых нами дозах приводит к усилению ответа, что подтверждает гипотезу о перmissive роли ЙТГ в запуске синтеза мРНК генов раннего реагирования. Это дает основание полагать, что одной из причин снижения концентрации ЙТГ в крови при стрессе является их повышенное использование в тканях для организации защитного действия – экстренного запуска синтеза мРНК генов раннего ответа c-fos и c-jun.

Полученные результаты имеют фундаментальное значение – устанавливают новые аспекты участия ЙТГ в периферическом звене антистресс-системы, и практическое – обосновывают необходимость целенаправленной коррекции тиреоидного статуса у пациентов, имеющих в анамнезе стрессорные воздействия, и возможность использования малых доз L-тироксина с целью повышения устойчивости организма к стрессу за счет устранения лизосомальной дисфункции и запуска ответа генов раннего реагирования.

Литература

- Effects of stress across the lifespan / J. I. Koenig [et al.] // *Stress*. – 2011. – Vol. 14, N 5. – P. 475–480.
- Psychological distress and risk of long-term disability: population-based longitudinal study / D. Rai [et al.] // *J. Epidemiol. Community. Health*. – 2012 Jul. – Vol. 66, N 7. – P. 586–592.
- Карнаух, Э. В. Антистрессовое кардиопротекторное действие парацетама при эмоциональном стрессе по критерию ограничения стресс-индуцированной ферментации и протеолиза / Э. В. Карнаух // *Эксперим. и клин. медицина*. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 43–46.
- Локшина, Л. А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов / Л. А. Локшина. – *Биоорганическая химия*. – 1994. – Т. 20, № 2. – С. 134–142.
- Фомочкина, И. И. Характер изменений неспецифических протеиназ и их ингибиторов при развитии критических состояний в эксперименте и клинике / И. И. Фомочкина // *Международ. науч.-исслед. журн.* – 2014. – № 11, ч. 4. – С. 87–90.
- Кузнецов, С. Л. Значение гена раннего реагирования c-fos и продуктов его экспрессии в нейронах при различных воздействиях / С. Л. Кузнецов, М. А. Афанасьев // *Биомедицина*. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 109–116.
- Евдокимова, О. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации / О. В. Евдокимова, И. В. Городецкая // *Вестн. ВГМУ*. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 18–25.
- Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему миокарда при кратковременных стрессах в эксперименте / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2013. – № 3. – С. 46–51.
- Sachidhanandam, M. Thyroid hormone changes and psychological response to high altitude stress: effect of ethnicity / M. Sachidhanandam, S. Arumugam, U. Ray // *Endocrine Abstracts*. – 2011. – № 25. – P. 344.
- Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation / H. L. Gallick [et al.] // *Circ. Shock*. – 1987. – Vol. 21, N 2. – P. 111–119.
- Тапбергенов, С. О. Сравнительная оценка эффектов физиологических доз тироксина на активность некоторых ферментов митохондрий при нейрогенном и радиационном стрессе / С. О. Тапбергенов, В. Ганн // *Успехи современ. естествознания*. – 2013. – № 5. – С. 51–53.
- Корневская, Н. А. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию / Н. А. Корневская // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 100–107.
- Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. Ю. Малышев [и др.] // *Рос. физиол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 62–67.
- Городецкая, И. В. Зависимость изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при остром и хроническом стрессах от тиреоидного статуса организма / И. В. Городецкая, Н. А. Корневская // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2010. – № 4. – С. 38–42.
- Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions / M. Alvarez-Dolado [et al.] // *J. Neurochem*. – 1999. – Vol. 73, N 6. – P. 2240–2249.
- 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 // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
- Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, a1-антитрипсина и a2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // *Лаб. дело*. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
- Schmittgen, T. D. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method / T. D. Schmittgen, K. J. Livak // *Nat. Protoc*. – 2008. – Vol. 3, N 6. – P. 1101–1108.
- Bahrami, S. Gene regulation in the immediate-early response process / S. Bahrami, F. Drablos // *Adv. Biol. Regul*. – 2016 Sep. – Vol. 62. – P. 37–49.
- Городецкая, И. В. Механизмы ограничения йодсодержащими тиреоидными гормонами лизосомальной дисфункции при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // *Журн. ГрГМУ*. – 2014. – № 2. – С. 37–41.
- Система перекисное окисление липидов – антиоксиданты в норме и патологии / И. И. Антонеева [и др.]. – Ульяновск : Вектор С, 2008. – 235 с.
- Попков, В. М. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / В. М. Попков, Н. П. Чеснокова, М. Ю. Ледванов. – Саратов : Академия естествознания, 2012. – 366 с.
- Сазонтова, Т. Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca²⁺ в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / Т. Г. Сазонтова, А. А. Мацкевич // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
- Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуру печени крыс при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // *Цитология*. – 2014. – Т. 56, № 3. – С. 225–233.
- Висмонт, А. Ф. Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // *Воен. медицина*. – 2011. – № 1. – С. 105–109.
- Ajayi, A. F. Implication of altered thyroid state on liver function / A. F. Ajayi, R. E. Akhigbe // *Thyroid. Res. Pract*. – 2012. – Vol. 9, N 3. – P. 84–87.
- Fuhrmann, G. Effects of hormone therapy on the central cholinergic neurotransmission of the Snell dwarf mouse / G. Fuhrmann, E. Kempf, A. Ebel // *J. Neurosci. Res*. – 1986. – Vol. 16, N 3. – P. 527–539.
- Kim, B. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling in the Heart / B. Kim, S. D. Carvalho-Bianco, P. R. Larsen // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. – 2004. – Vol. 48, N

1. – P. 171–175.
29. Мардас, Д. К. Роль м-холинорецепторов в регуляции баланса системы протеолиза при тепловом стрессе / Д. К. Мардас, В. Н. Никандров // Функциональные системы организма в норме и при патологии, Минск, 21–22 мая 2008 г. : сб. науч. тр. – Минск : РИВШ, 2008. – С. 147–151.
30. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions / G. Capasso [et al.] // Miner. Electrolyte. Metab. – 1999 Jan-Apr. – Vol. 25, N 1/2. – P. 56–64.
31. Harper, M. E. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics / M. E. Harper, E. L. Seifert // Thyroid. – 2008 Feb. – Vol. 18, N 2. – P. 145–156.
32. The handbook of proteolytic enzymes / ed.: A. J. Barrett, N. D. Rawlings, J. F. Woessner. – 3rd ed. – London : Academic press, 2012. – 4104 p.
33. Moeller, L. C. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone / L. C. Moeller, M. Broecker-Preuss // Thy. Res. – 2011 Aug. – Vol. 4, suppl. 1. – P. S6.
34. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma / N. Burrows [et al.] // J. Thyroid. Res. – 2011. – Vol. 2011. – P. 762905.
35. L-Thyroxine, 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H. Y. Lin [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2009 May. – Vol. 296, N 5. – P. C980–C991.
36. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic / H. Y. Lin [et al.] // Steroids. – 2007 Feb. – Vol. 72, N 2. – P. 180–187.
37. Mebratu, Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? / Y. Mebratu, Y. Tesfaijzi // Cell. Cycle. – 2009 Apr. – Vol. 8, N 8. – P. 1168–1175.
38. Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему миокарда при кратковременных стрессах в эксперименте / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2013. – № 3. – С. 46–51.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Koenig JI, Walker CD, Romeo RD, Lupien SJ. Effects of stress across the lifespan. *Stress*. 2011 Sep;14(5):475-80. doi: 10.3109/10253890.2011.604879
2. Rai D, Kosidou K, Lundberg M, Araya R, Lewis G, Magnusson C. Psychological distress and risk of long-term disability: population-based longitudinal study. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Jul;66(7):586-92. doi: 10.1136/jech.2010.119644
3. Karnaukh EV. Anti-stress cardioprotective effect of piracetam during emotional stress criterion limits the stress-induced proteolysis and fermentemia. *Ekspirim Klin Meditsina*. 2013;58(1):43-6. (In Russ.)
4. Lokshina LA. Proteolytic enzymes in the regulation of biological processes. *Bioorgan Khimii*. 1994;20(2):134-42. (In Russ.)
5. Fomochkina II. The nature of the changes of nonspecific proteases and their inhibitors in the development of critical conditions in the experiment and clinic. *Mezhdunar Nauch-Issled Zhurn*. 2014;11(ch 4):87-90. (In Russ.)
6. Kuznetsov SL, Afanasyev MA. The value of the early response gene c-fos and the products of its expression in neurons with different effects. *Biomeditsina*. 2013;1(1):109-16. (In Russ.)
7. Evdokimova OV, Gorodetskaya IV. The influence of iodine-containing thyroid hormones on the synthesis of heat shock proteins in the rat brain with stress and adaptation. *Vestn VGMU*. 2014;14(2):18-25. (In Russ.)
8. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of iodine-containing thyroid hormones on lipid peroxidation and antioxidant system in the myocardium under short-term stress experiment. *Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk*. 2013;(3):46-51. (In Russ.)
9. Sachidhanandam M, Arumugam S, Ray U. Thyroid hormone changes and psychological response to high altitude stress: effect of ethnicity. *Endocrine Abstracts*. 2011;(25):344.
10. Gallick HL, Lucas CE, Ledgerwood AM, Grabow D, Brown TR, Bagchi N. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *Circ Shock*. 1987;21(2):111-9.
11. Tapbergenov SO, Gann V. Comparative assessment of the effects of physiological doses of thyroxine on the activity of some enzymes of mitochondria neurogenic and radiation stress. *Uspekhi Sovremen Estestvoznaniia*. 2013;(5):51-3. (In Russ.)
12. Korenevskaya NA. Mechanisms of increasing the iodine-containing thyroid hormones stability of the periodontium and the enamel of the teeth to chronic stress exposure. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):100-7. (In Russ.)
13. Malyshev IYu, Golubeva LYu, Bozhko AP, Gorodetskaya IV. The role of the local stress-limiting systems of the myocardium in the cardiac protective effect of small doses of thyroid hormones in immobilization stress in rats. *Ros Fiziol Zhurn*. 2000;(1):62-7. (In Russ.)
14. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Dependence of changes of lipid peroxidation and antioxidant activity in acute and chronic stress from thyroid status of the organism. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii*. 2010;(4):38-42. (In Russ.)
15. Alvarez-Dolado M, González-Moreno M, Valencia A, Zenke M, Bernal J, Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J Neurochem*. 1999;73(6):2240-9. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0732240.x
16. Bondarenko SN, Bondarenko NA, Manukhina EB. The effect of different methods of treatment and adaptation to behavioral and somatic indices in rats. *Biul Ekspirim Biologii Meditsiny*. 1999;128(8):157-60. (In Russ.)
17. Karyagina IYu, Zarembkiy RA, Balyabina MD. Using the method of complex determination of the activity of trypsin-like proteases, a1-antitrypsin and a2-macroglobulin in gastroenterology clinic. *Lab Delo*. 1990;(2):10-3. (In

- Russ.)
18. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008;3(6):1101-8.
 19. Bahrami S, Drabløs F. Gene regulation in the immediate-early response process. *Adv Biol Regul.* 2016 Sep;62:37-49. doi: 10.1016/j.jbior.2016.05.001
 20. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. Mechanisms to limit the iodine-containing thyroid hormones lysosomal dysfunction under stress. *Zhurn GrGMU.* 2014;(2):37-41. (In Russ.)
 21. Antoneeva II, Arslanova DR, Belozero LA, Gening TP. The system perokisny oxidation of lipids – antioxidants is normal also of pathology. *Ulyanovsk, RF: Vektor S;* 2008. 235 p. (In Russ.)
 22. Popkov VM, Chesnokova NP, Ledvanov MYu. Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of different etiology. *Saratov, RF: Akademiia estestvoznaniia;* 2012. 366 p. (In Russ.)
 23. Sazontova TG, Matskevich AA. Tkanespecificescoe protective influence of cytoplasmic factors on the membrane-associated transport system of Ca²⁺ in the sarcoplasmic reticulum of heart and skeletal muscle. *Patol Fiziologiya Eksperim Terapiia.* 2000;(2):3-6. (In Russ.)
 24. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. Yodsoderzhaschih the influence of thyroid hormones on the histological structure of rat liver under stress. *Tsitologiya.* 2014;56(3):225-33. (In Russ.)
 25. Vismont AF, Lobanok LM. On the participation of arginase in liver detoxication processes and thermoregulation processes during endotoxin fever. *Voen Meditsina.* 2011;(1):105-9. (In Russ.)
 26. Ajayi AF, Akhigbe RE. Implication of altered thyroid state on liver function. *Thyroid Res Pract.* 2012;9(3):84-7.
 27. Fuhrmann G, Kempf E, Ebel A. Effects of hormone therapy on the central cholinergic neurotransmission of the Snell dwarf mouse. *J Neurosci Res.* 1986;16(3):527-39.
 28. Kim B, Carvalho-Bianco SD, Larsen PR. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling in the Heart. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):171-5. doi: 10.1590/S0004-27302004000100019
 29. Mardas DK, Nikandrov VN. The role of m-cholinergic receptors in regulation of the balance of the proteolysis system during thermal stress. V: *Funktsional'nye sistemy organizma v norme i pri patologii,* Minsk, 21-22 maia 2008 g: sb nauch tr. Minsk, RB: RIVSh; 2008. P. 147-51. (In Russ.)
 30. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab.* 1999 Jan-Apr;25(1-2):56-64. doi: 57421
 31. Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid.* 2008 Feb;18(2):145-56. doi: 10.1089/thy.2007.0250
 32. Barrett AJ, Rawlings ND, Woessner JF, editors. *The handbook of proteolytic enzymes.* 3rd ed. London: Academic press; 2012. 4104 p.
 33. Moeller LC, Broecker-Preuss M. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone. *Thyroid Res.* 2011 Aug;4 Suppl 1:S6. doi: 10.1186/1756-6614-4-S1-S6.
 34. Burrows N, Babur M, Resch J, Williams KJ, Brabant G. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2011;2011:762905. doi: 10.4061/2011/762905
 35. Lin HY, Sun M, Tang HY, Lin C, Luidens MK, Mousa SA, et al. L-Thyroxine, 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 May;296(5):C980-91. doi: 10.1152/ajpcell.00305.2008
 36. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids.* 2007 Feb;72(2):180-7. doi: 10.1016/j.steroids.2006.11.014
 37. Mebratu Y, Tesfaigzi Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? *Cell Cycle.* 2009 Apr;8(8):1168-75. doi: 10.4161/cc.8.8.8147
 38. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of iodine-containing thyroid hormones on lipid peroxidation and antioxidant system in the myocardium under short-term stress experiment. *Vesti NAN Belarusi Ser Med Navuk.* 2013;(3):46-51. (In Russ.)

Submitted 20.09.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Евдокимова О.В. – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Evdokimova O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Gorodetskaya Irina V.