

# ХАРАКТЕРИСТИКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ С КАРИЕСОГЕННОЙ ДИЕТОЙ КРАУДИНГ-СТРЕССЕ

МАСЮК Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 48-54.

## CHARACTERISTICS OF THE THYROID STATUS UNDER THE ISOLATED AND COMBINED WITH THE CARIOGENIC DIET CROWDING STRESS

MASYUK N.Y., GORODETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):48-54.

### Резюме.

Цель – изучить влияние гипотиреоза, введения малых доз L-тироксина на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы при стрессе – изолированном и сочетанном с высокоуглеводной диетой.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 91 беспородной белой крысе-самце. Группы: животные (1) находились на диете Стефана в течение 2 месяцев, содержались (2) в условиях краудинг-стресса (по 40 особей в клетке на протяжении первого месяца, по 30 – второго), (3) сочетанного воздействия указанных факторов. Мерказолил вводили внутривентрикулярно в 1% крахмальном клейстере: в течение первого месяца в дозе 25 мг/кг, в течение второго – в половинной дозе. Введение L-тироксина осуществляли аналогичным образом: в течение 28 дней в дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг, затем в дозе 1,5 мкг/кг до окончания эксперимента. Концентрацию йодсодержащих гормонов щитовидной железы (общих и свободных фракций тироксина и трийодтиронина), тиреотропного гормона в крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью специальных наборов.

Результаты. Доказано, что изолированное и сочетанное с кариеогенной диетой действие стресса вызывает снижение сывороточного уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов и повышение концентрации тиреотропного гормона в крови за счет feed-back взаимодействия в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Экспериментальный гипотиреоз определяет большее угнетение тиреоидной функции в указанных условиях, а также вызывает развитие дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе.

Заключение. Введение малых доз L-тироксина нормализует тиреоидный статус при изолированном и комбинированном с диетой Стефана действии стресса и предупреждает развитие дисрегуляторного процесса в системе гипоталамус-щитовидная железа.

*Ключевые слова:* йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, кариеогенная диета.

### Abstract.

Objectives. To study the effect of hypothyroidism, the introduction of small doses of L-thyroxine on the level of iodine-containing thyroid hormones under stress – isolated and combined with the high-carbohydrate diet.

Material and methods. The experiment was conducted on 91 white male outbreeding rats. Groups: animals (1) were on Stefan's diet during 2 months, were kept (2) under the conditions of crowding stress (40 animals were in one cage during the first month, 30 animals – during the second month), were kept (3) under the combined influence of these factors. Mercazolil was administered intragastrically in 1% starch paste: during the first month in the dose of 25 mg/kg, during the second month – in the half dose. The introduction of L-thyroxine was carried out in the similar way: during 28 days in the doses from 1.5 to 3.0 µg/kg, then in the dose of 1.5 µg/kg till the end of the experiment. The concentration of iodine-containing thyroid hormones (total and free fractions of thyroxine and triiodothyronine), thyrotropic hormone in the blood was determined by means of enzyme immunoassay using special kits.

Results. It has been proved that the influence of isolated and combined with the cariogenic diet stress causes a decrease in the serum level of iodine-containing thyroid hormones and an increase in the concentration of thyrotropic hormone in the blood due to the feed-back interaction in the hypophysis-thyroid system. Experimental hypothyroidism governs the greater inhibition of the thyroid function under the mentioned conditions, and also causes the imbalance development in the hypothalamic-pituitary-thyroid system. Conclusions. The introduction of the small doses of L-thyroxin normalizes the thyroid status under the influence of isolated and combined with the diet of Stefan stress and prevents the development of dysregulatory process in the hypophysis-thyroid gland system.

*Key words: iodine-containing thyroid hormones, stress, cariogenic diet.*

Дисфункция щитовидной железы широко распространена как во всем мире, так и на территории Республики Беларусь. По данным Всемирной организации здравоохранения, она занимает 2 место среди эндокринных нарушений [1]. Доказано её развитие при воздействии различных стрессоров [2, 3]. Вместе с тем, стресс является одним из значимых факторов этиопатогенеза многих видов патологии, в том числе и челюстно-лицевой области [4, 5]. Влияние тиреоидного статуса на резистентность её тканей, в частности твёрдых тканей зуба при стрессе, остаётся недостаточно исследованным. Одним из направлений доказательства существования такой зависимости является определение уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в организме при кариесогенных воздействиях в условиях стресса.

Цель работы – изучить влияние гипотиреоза, введения близких к физиологическим доз L-тироксина на уровень ЙТГ при стрессе – изолированном и сочетанном с высокоуглеводной диетой.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе вивария НИЛ и кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в 2017 году на беспородных белых крысах-самцах. В опыт было отобрано 91 животное после достижения ими 21-дневного возраста. Сформировано 13 групп: 1 – интактная, 2 – контроль (введение внутрижелудочно 1% крахмального клейстера), 3 – кариесогенная диета (КГД), 4 – стресс, 5 – КГД + стресс, 6 – мерказолил, 7 – мерказолил + КГД, 8 – мерказолил + стресс, 9 – мерказолил + КГД + стресс, 10 – тироксин, 11 – тироксин + КГД, 12 – тироксин + стресс, 13 – тироксин + КГД + стресс. Экспериментальный кариес моделировали содержанием крыс на рационе Стефана (66% сахарозы, 32% сухого обезжиренного молока, 2% сухой печени)

[6] в течение 60 дней. В качестве стрессирующего воздействия использовали краудинг-стресс – скученное содержание животных в стандартных пластиковых клетках размером 20х30х40 см в течение 2 месяцев (по 40 голов в клетке в течение первых 30 дней, в последующие 30 суток – по 30 особей) [7]. Крысы группы «КГД + стресс» одновременно находились в условиях скученного содержания и получали диету Стефана в течение 60 суток.

Для угнетения функции щитовидной железы животным внутрижелудочно металлическим зондом с шарообразным наконечником вводили тиреостатик мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, рег. номер РК-ЛС-5№014157) в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 30 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе. L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия, рег. номер П №008964) вводили аналогичным образом в нарастающих дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней, затем до 60 дня в дозе 1,5 мкг/кг. Чтобы исключить возможность влияния на исследуемые нами показатели самой процедуры введения крахмального клейстера крысы контрольной группы, а также подвергнутые стрессу и/или содержанию на КГД без применения препаратов получали клейстер таким же способом.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела).

Концентрацию ЙТГ в сыворотке крови (общий уровень тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) и содержание их свободных фракций), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли иммуноферментным методом. Изучение сывороточной концентрации  $T_4$  общего,  $T_3$  общего и свободного осуществляли с использованием наборов фирмы «Диагностические системы» (Россия), а  $T_4$  свободного и ТТГ – фирмы «L-Медика» (Беларусь). Исследование проводили в соответствии с ин-

струкциями по применению. Концентрацию  $T_3$  выражали в нг/мл,  $T_4$  – в нмоль/л,  $T_3$  св – в пг/мл,  $T_4$  св – в пмоль/л, ТТГ – в мкМЕ/мл.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft inc., лицензия УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»). Т.к. распределение было ненормальным, а изучаемые показатели представляли собой количественные признаки, для попарного сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представляли в виде медиан (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (LQ; UQ). Критическим уровнем значимости, при котором изучаемые нами параметры имели статистические различия, являлся  $p < 0,05$ .

## Результаты

У интактных животных содержание  $T_3$  в крови составило 1,576 (1,338; 1,626) нг/мл,  $T_4$  149,854 (142,467; 159,510) нмоль/л,  $T_3$  св 2,749 (2,311; 2,909) пг/мл,  $T_4$  св 13,233 (11,210; 14,536) пмоль/л, ТТГ 1,439 (1,205; 2,070) мкМЕ/мл.

Введение контрольным крысам 1% крахмального клейстера не оказало влияния на сывороточные уровни ЙТГ и ТТГ ( $p > 0,05$ , табл. 1).

Использование диеты Стефана не сопровождалось их изменением ( $p > 0,05$ ). Следовательно, кариесогенная диета сама по себе не влияет на тиреоидный статус.

Нахождение животных в условиях скученности привело к снижению сывороточной концентрации ЙТГ: общего  $T_3$  – на 31% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 29% ( $p < 0,01$ ) и, особенно, их свободных фракций:  $T_3$  св – на 39% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 38% ( $p < 0,01$ ). В ответ на падение содержания ЙТГ уровень ТТГ в крови возрастал – на 33% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о реализации короткой петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Следовательно, краудинг-стресс вызывает угнетение тиреоидной функции и регуляторно-обусловленное повышение сывороточного содержания ТТГ.

Сочетанное воздействие кариесогенной диеты и стресса, как и само скученное содержание крыс, сопровождалось уменьшением уровня ЙТГ в крови, выраженным в той же степени:  $T_3$  – на 39% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 34% ( $p < 0,01$ ). Сывороточная концентрация свободных фракций ЙТГ, как и после стресса, снижалась в большей степени:

$T_3$  св – на 44% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 42% ( $p < 0,01$ ). В результате падения содержания ЙТГ в крови уровень ТТГ увеличивался на 46% ( $p < 0,05$ ). Вследствие описанных сдвигов по сравнению с таковыми значениями у животных, подвергнутых изолированному действию КГД, концентрация ЙТГ была ниже:  $T_3$  – на 37% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 36% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св – на 38% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 40% ( $p < 0,01$ ), а ТТГ, напротив, выше – на 55% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, комбинация диеты Стефана и скученного содержания животных вызывает такое же, как и сам стресс, снижение функции щитовидной железы и увеличение содержания ТТГ в крови за счет feed-back взаимодействия в системе гипофиз-щитовидная железа.

Введение мерказолила вызвало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ (табл. 1):  $T_3$  – на 43% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 35% ( $p < 0,01$ ), и, в несколько большей степени, их свободных фракций:  $T_3$  св – на 47% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 48% ( $p < 0,01$ ). Концентрация ТТГ в крови возросла на 44% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, примененные нами дозы мерказолила вызвали развитие гипотиреоидного состояния у экспериментальных животных и компенсаторное увеличение сывороточного уровня ТТГ.

Получение КГД гипотиреоидными крысами не привело к дальнейшему падению содержания ЙТГ в крови ( $p > 0,05$  по отношению к группе «Мерказолил»). В результате по сравнению с контролем сывороточная концентрация ЙТГ была ниже: уровень  $T_3$  – на 46% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 34% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св – на 48% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 45% ( $p < 0,01$ ), а ТТГ выше – на 41% ( $p < 0,05$ ). По отношению к эутиреоидным животным, получавшим КГД, сывороточная концентрация всех форм ЙТГ была меньше:  $T_3$  – на 44% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 35% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св и  $T_4$  св – на 43% ( $p < 0,01$  в обоих случаях), а ТТГ, наоборот, больше – на 50% ( $p < 0,01$ ). Следовательно, рацион Стефана у гипотиреоидных крыс, как и у эутиреоидных, не изменяет тиреоидный статус и регуляторные взаимоотношения между щитовидной железой и гипофизом.

Краудинг-стресс у гипотиреоидных крыс, как у эутиреоидных, вызвал падение сывороточных уровней ЙТГ: по сравнению с группой «Мерказолил» концентрация  $T_3$  уменьшилась на 16% ( $p < 0,05$ ),  $T_4$  – на 7% ( $p < 0,05$ ),  $T_3$  св – на 28% ( $p < 0,05$ ),  $T_4$  св – на 17% ( $p < 0,05$ ). При этом содержание ТТГ в крови, в отличие от такового у эутиреоидных крыс, не возрастало, а падало – на 67% ( $p < 0,01$ ), что указывает на «выключение» обратной связи в гипоталамо-гипофизар-

Таблица 1 – Изменение уровня йодсодержащих тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови при воздействии кариеогенной диеты, краудинг-стресса и их комбинации

Группа животных	Концентрация йодсодержащих и тиреотропного гормонов в крови				
	T <sub>3</sub> , нг/мл	T <sub>4</sub> , нмоль/л	T <sub>3</sub> св, пг/мл	T <sub>4</sub> св, пмоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл
1. Интактная	1,576 (1,338; 1,626)	149,854 (142,467; 159,510)	2,749 (2,311; 2,909)	13,233 (11,210; 14,536)	1,439 (1,205; 2,070)
2. Контроль	1,558 (1,436; 1,672)	143,744 (140,365; 155,992)	2,888 (2,463; 3,028)	13,839 (11,995; 14,247)	1,322 (1,078; 1,707)
p 1-2	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
3. КГД	1,511 (1,427; 1,603)	146,535 (135,129; 152,007)	2,631 (2,302; 2,901)	13,382 (11,718; 14,106)	1,244 (0,971; 1,593)
p 2-3	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
4. Стресс	1,072 (0,832; 1,147)	101,563 (91,474; 112,641)	1,762 (1,486; 2,101)	8,593 (7,031; 8,948)	1,763 (1,585; 2,289)
p 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. КГД + стресс	0,950 (0,815; 1,172)	94,235 (91,067; 108,854)	1,618 (1,458; 2,236)	8,049 (7,488; 9,357)	1,930 (1,498; 2,361)
p 2-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 3-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 4-5	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
6. Мерказолил	0,888 (0,796; 1,081)	93,434 (91,338; 114,690)	1,531 (1,370; 2,097)	7,196 (6,834; 9,763)	1,904 (1,682; 2,628)
p 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + КГД	0,845 (0,800; 1,214)	94,871 (90,514; 117,954)	1,510 (1,484; 2,176)	7,611 (7,198; 9,720)	1,868 (1,601; 2,717)
p 6-7	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стресс	0,748 (0, 591; 0,827)	86,535 (69,718; 92,223)	1,097 (0,972; 1,423)	5,951 (4,856; 6,532)	0,698 (0,397; 1,310)
p 6-8	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 2-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 7-8	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01
p 4-8	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01
9. Мерказолил + КГД + стресс	0,731 (0,554; 0,812)	76,630 (68,656; 91,338)	1,126 (1,035; 1,512)	5,120 (4,532; 6,701)	0,648 (0,337; 1,319)
p 6-9	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 2-9	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 7-9	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 8-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 5-9	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
10. L-тироксин	1,573 (1,323; 1,631)	148,083 (142,467; 162,140)	2,736 (2,319; 2,973)	13,829 (12,079; 14,485)	1,390 (0,951; 1,820)
p 2-10	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
11. L-тироксин + КГД	1,518 (1,351; 1,615)	147,102 (142,679; 157,378)	2,495 (2,261; 2,892)	13,233 (11,106; 14,088)	1,351 (1,029; 1,723)
p 10-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-11	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 + стресс	1,255 (1,153; 1,467)	117,377 (113,064; 135,848)	2,124 (2,086; 2,891)	11,341 (9,367; 12,020)	1,464 (0,873; 1,545)
p 10-12	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 2-12	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 11-12	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
13. L-тироксин + КГД + стресс	1,201 (1,175; 1,491)	112,499 (109,079; 137,264)	1,973 (1,929; 2,904)	10,629 (9,611; 11,676)	1,480 (0,746; 1,504)
p 10-13	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 2-13	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 11-13	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 12-13	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 5-13	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание: p – обозначение статистической значимости различий.

но-тиреоидной системе. Вследствие указанных изменений сывороточный уровень всех ЙТГ, как и ТТГ, по отношению к контролю был ниже:  $T_3$  – на 52% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 40% ( $p<0,01$ ),  $T_3$  св – на 62% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 57% ( $p<0,01$ ), ТТГ – на 47% ( $p<0,05$ ). По сравнению с таковым у эутиреоидных крыс, перенесших стресс, содержание  $T_3$  в крови было меньше на 30% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 15% ( $p<0,05$ ),  $T_3$  св – на 38% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 31% ( $p<0,05$ ), ТТГ – на 60% ( $p<0,01$ ). Это указывает на развитие дисрегуляционного процесса в механизме, контролирующем концентрацию ЙТГ. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз определяет большее снижение функции щитовидной железы при скученном содержании животных, а также вызывает развитие дисбаланса в гипоталамико-тиреоидной системе.

Комбинированное воздействие рациона Стефана и стресса на гипотиреоидных крыс привело к такому же, как и после изолированного влияния скученного содержания, уменьшению концентрации ЙТГ в крови: по сравнению с группой «Мерказолил» содержание  $T_3$  и  $T_4$  упало на 18% ( $p<0,05$  в обоих случаях),  $T_3$  св – на 26% ( $p<0,05$ ),  $T_4$  св – на 29% ( $p<0,05$ ). Сывороточный уровень ТТГ снизился на 66% ( $p<0,01$ ). Поэтому по отношению к ее значению в контроле концентрация  $T_3$  в крови была меньше на 53% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 47% ( $p<0,01$ ),  $T_3$  св – на 61% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 63% ( $p<0,01$ ), ТТГ – на 51% ( $p<0,05$ ). По сравнению с аналогичными показателями у эутиреоидных крыс, подвергнутых содержанию на КГД в условиях скученности, содержание и ЙТГ, и ТТГ в крови было ниже:  $T_3$  – на 23% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 19% ( $p<0,05$ ),  $T_3$  св – на 30% ( $p<0,05$ ),  $T_4$  св – на 36% ( $p<0,05$ ), ТТГ – на 66% ( $p<0,01$ ). Следовательно, сочетание краудинг-стресса и КГД у гипотиреоидных животных сопровождается наибольшим падением сывороточной концентрации ЙТГ за счет «сбоя» функционирования обратной связи между гипофизом и щитовидной железой.

Введение L-тироксина в малых дозах не изменяло уровень ЙТГ и ТТГ в крови ( $p>0,05$  по отношению к группе «Контроль») (табл. 1).

Диета Стефана у таких крыс, как и у животных, не получавших L-тироксин в близких к физиологическим дозах, не повлияла на сывороточную концентрацию ЙТГ и ТТГ. В результате этого данные параметры не имели статистически значимых отличий ни по отношению к группе «Контроль», ни по сравнению с группой «КГД» ( $p>0,05$  в обоих случаях).

Скученное содержание животных, получавших малые дозы L-тироксина, вызвало существенно меньшее падение уровня ЙТГ в крови, чем после стресса у эутиреоидных крыс: по отношению к группе «L-тироксин» содержание  $T_3$  снизилось на 20% ( $p<0,05$ ),  $T_4$  – на 21% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 18% ( $p<0,01$ ). Сывороточная концентрация  $T_3$  св и ТТГ по сравнению с ее величиной в указанной группе не изменялась ( $p>0,05$ ). Вследствие таких сдвигов уровень  $T_3$  в крови по сравнению с контролем был ниже на 19% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 20% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 18% ( $p<0,01$ ). Содержание  $T_3$  св и ТТГ было таким же ( $p>0,05$ ). Важно подчеркнуть, что по отношению к сывороточной концентрации ЙТГ у крыс, подвергнутых стрессу без L-тироксина, уровень ЙТГ в крови у получавших данный препарат животных был выше:  $T_3$  – на 11% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 8% ( $p<0,01$ ),  $T_3$  св – на 21% ( $p<0,05$ ),  $T_4$  св – на 20% ( $p<0,01$ ), а содержание ТТГ, напротив, ниже на 17% ( $p<0,01$ ). Следовательно, введение L-тироксина ограничивает падение сывороточной концентрации общих  $T_3$  и  $T_4$ ,  $T_4$  св и предупреждает его в отношении уровня  $T_3$  св, а также минимизирует подъем концентрации ТТГ в крови при краудинг-стрессе.

Сочетанное воздействие КГД и скученного содержания на крыс, которым вводили близкие к физиологическим дозы L-тироксина, привело к такому же, как и изолированное действие стресса на получавших этот препарат животных, снижению концентрации общих ЙТГ и  $T_4$  св в крови: по сравнению с группой «L-тироксин» уровень  $T_3$  упал на 23% ( $p<0,05$ ),  $T_4$  – на 24% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 23% ( $p<0,01$ ). Содержание  $T_3$  св и ТТГ по отношению к ней не изменялось ( $p>0,05$ ). В результате сывороточная концентрация  $T_3$  была меньше ее значения в контроле на 23% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 22% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 23% ( $p<0,01$ ). Уровни  $T_3$  св и ТТГ в крови были такими же ( $p>0,05$ ). По отношению к величине указанных показателей у не получавших L-тироксин крыс, перенесших комбинированное воздействие КГД и стресса, содержание  $T_3$  в крови было выше на 16% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 10% ( $p<0,05$ ),  $T_3$  св – на 22% ( $p<0,05$ ),  $T_4$  св – на 19% ( $p<0,05$ ), а ТТГ, напротив, ниже – на 23% ( $p<0,05$ ). Следовательно, введение малых доз L-тироксина нормализует функцию щитовидной железы не только при изолированном, но и при сочетанном применении рациона Стефана и скученного содержания животных и предупреждает развитие дисбаланса в гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системе.

## Обсуждение

В результате проведенного исследования доказано, что нахождение крыс в условиях скученности в течение 2 месяцев – без и в сочетании с употреблением высокоуглеводной диеты приводит к снижению содержания ЙТГ в крови и компенсаторному увеличению сывороточной концентрации ТТГ. Экспериментальный гипотиреоз, моделируемый введением мерказолила в течение такого же срока, провоцирует более существенное изменение тиреоидного статуса при стрессе и его комбинации с диетой Стефана и определяет «выключение» обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе в этих условиях, что проявляется снижением содержания и ЙТГ, и ТТГ в крови. Введение L-тироксина в выбранной нами дозе на протяжении 2 месяцев, напротив, нормализует функцию щитовидной железы при изолированном и сочетанном с КГД действии краудинг-стресса, в результате чего минимизирует снижение концентрации  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_4$  св и предупреждает сдвиг содержания  $T_3$  св и ТТГ в крови. Учитывая доказанную зависимость возникновения и течения стоматологической патологии от функции щитовидной железы [8], обусловленную воздействием ЙТГ на основные механизмы патогенеза кариозного процесса: интенсификацию перекисного окисления липидов, депрессию активности антиоксидантных систем [9], стимуляцию протеолиза [10], нарушение саливации, кальций-фосфорного обмена [11], активности фосфатаз [12], микроциркуляцию [13], угнетение иммунитета [14], данные нашего исследования обосновывают возможность повышения резистентности твердых тканей зуба в условиях стресса (изолированного и комбинированного с КГД) путем коррекции тиреоидного статуса.

## Заключение

Установлено, что получение крысами кариесогенной диеты не изменяет сывороточную концентрацию йодсодержащих тиреоидных гормонов. Стресс, моделируемый скученным содержанием животных, приводит к снижению их уровня в крови и физиологическому росту содержания тиреотропного гормона. Введение мерказолила в выбранной нами дозе вызывает угнетение секреторной функции щитовидной железы. Вместе с тем, экспериментальный гипотиреоз определяет большее отклонение тиреоидного

гомеостаза, а также нарушает взаимодействие между щитовидной железой и гипофизом при краудинг-стрессе – изолированном и сочетанном с диетой Стефана. Введение L-тироксина в дозах, близких к физиологическим, само по себе не влияет на функцию щитовидной железы и ограничивает ее изменение при изолированном и комбинированном с кариесогенной диетой действии стресса за счет устранения дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Полученные результаты раскрывают новый аспект участия йодсодержащих гормонов щитовидной железы в антистресс-системе организма и особенности регуляции тиреоидной функции при длительном действии стресс-факторов.

## Литература

1. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis / A. Garmendia Madariaga [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014 Mar. – Vol. 99, N 3. – P. 923–931.
2. Helmreich, D. L. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats / L. D. Helmreich, D. Tylee // Horm. Behav. – 2011 Aug. – Vol. 60, N 3. – P. 284–291.
3. Opstad, P. K. Endocrine and metabolic changes during exhaustive multifactorial military stress. Results from studies during the ranger training course of the Norwegian Military Academy / P. K. Opstad ; Defense Technical Information Center. – Oslo, 2001. – 30 p.
4. Gingivitis, psychological factors and quality of life in children / Pde L. da Silva [et al.] // Oral. Health. Prev. Dent. – 2015. – Vol. 13, N 3. – P. 227–235.
5. The relationship between tooth loss and psychological factors / H. Roohafza [et al.] // Community Dent. Health. – 2015 Mar. – Vol. 32, N 1. – P. 16–19.
6. Stephan, R. M. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals / R. M. Stephan // J. Dent. Res. – 1966 Sep. – Vol. 45, N 5. – P. 1551–1561.
7. Кириллов, Н. А. Гистохимическая характеристика структур лимфоидных органов крыс под действием стресса / Н. А. Кириллов, А. Т. Смородченко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 171–173.
8. Корневская, Н. А. Состояние тканей маргинального периодонта зависит от тиреоидного статуса организма / Н. А. Корневская, И. В. Городецкая // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 142–149.
9. Городецкая, И. В. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами структурно-функциональной устойчивости твердых тканей зуба / И. В. Городецкая, Н. Ю. Масюк // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 90–99.
10. Городецкая, И. В. Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в регуляции системы протеолиза при стрессе у крыс / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. – 2013. – № 4. – С. 65–70.
11. Городецкая, И. В. Повышение йодсодержащими гормонами щитовидной железы кариесрезистентность твердых

- тканей зуба / И. В. Городецкая, Н. Ю. Масюк // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 119–129.
12. Масюк, Н. Ю. Повышение активности щелочной фосфатазы слюны малыми дозами L-тироксина в условиях стресса и получения карнесогенного рациона / Н. Ю. Масюк, И. В. Городецкая // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, 29–30 янв. 2018 г. : в 2 ч. – Витебск : ВГМУ, 2018. – Ч. 2. – С. 490–492.

13. Scardina, G. A. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? / G. A. Scardina, P. Messina // Ann. Anat. – 2008. – Vol. 190, N 3. – P. 258–263.
14. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines / H. Yang [et al.] // Pharm. Biol. – 2017 Dec. – Vol. 55, N 1. – P. 258–263.

Поступила 02.05.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

## References

- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):923–31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
- Helmreich DL, Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. *Horm Behav.* 2011 Aug;60(3):284–91. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.06.003.
- Opstad PK; Defense Technical Information Center. Endocrine and metabolic changes during exhaustive multifactorial military stress. Results from studies during the ranger training course of the Norwegian Military Academy. Oslo; 2001. 30 p.
- da Silva Pde L, Barbosa Tde S, Amato JN, Montes AB, Gavião MB. Gingivitis, psychological factors and quality of life in children. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(3):227–35. doi: 10.3290/j.ohpd.a32344.
- Roohafza H, Afghari P, Keshteli AH, Vali A, Shirani M, Adibi P, et al. The relationship between tooth loss and psychological factors. *Community Dent Health.* 2015 Mar;32(1):16–9.
- Stephan RM. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals. *J Dent Res.* 1966 Sep;45(5):1551–61. doi: 10.1177/00220345660450054701.
- Kirillov NA, Smorodchenko AT. Histochemical characterization of the structures of the lymphoid organs of rats under stress. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny.* 1999;127(2):171–73. (In Russ.)
- Korenevskaya NA, Gorodetskaya IV. The state of marginal

- periodontal tissues depends on the thyroid status of the organism. *Vestn VGMU.* 2010;9(1):142–49. (In Russ.)
- Gorodetskaya IV, Masyuk NYu. Mechanisms of increasing the structural and functional stability of solid tooth tissues by iodine-containing thyroid hormones. *Vestn Smolen Gos Med Akad.* 2017;16(3):90–9. (In Russ.)
  - Gorodetskaya IV, Gusakova EA. The role of iodine-containing thyroid hormones in the regulation of proteolysis in stress in rats. *Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk.* 2013;(4):65–70. (In Russ.)
  - Gorodetskaya IV, Masyuk NYu. Increased iodine-containing thyroid hormones caries resistance of hard tissues of the tooth. *Stomatologiya Estetika Innovatsii.* 2017;1(1):119–29. (In Russ.)
  - Masyuk NYu, Gorodetskaya IV. Increased activity of alkaline phosphatase of saliva in low doses of L-thyroxine under stress and cariesogenic diet. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 73-i nauch ses VGMU 29–30 ianv 2018 g: v 2 ch. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. Ch 2. P. 490–2. (In Russ.)
  - Scardina GA, Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Ann Anat.* 2008;190(3):258–63. doi: 10.1016/j.aanat.2007.12.004.
  - Yang H, Cong Y, Wu T, Tang H, Ma M, Zeng J, et al. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines. *Pharm Biol.* 2017 Dec;55(1):258–263. doi: 10.1080/13880209.2016.1260595.

Submitted 02.05.2018

Accepted 06.08.2018

## Сведения об авторах:

Масюк Н.Ю. – аспирант кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

## Information about authors:

Masyuk N.Y. – postgraduate of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

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

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. E-mail: koxinor1nata@gmail.com – Масюк Наталья Юзефовна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: koxinor1nata@gmail.com – Natalya Y. Masyuk.