

## ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РЕАЛИЗАЦИИ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА МАЛЫХ ДОЗ L-ТИРОКСИНА

© 2024 г. Е. А. Гусакова<sup>1</sup>\*, И. В. Городецкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь*

*\*E-mail: elena-gusakova83@mail.ru*

Поступила в редакцию 05.10.2023 г.

После доработки 09.04.2024 г.

Принята к публикации 13.04.2024 г.

Ранее была показана возможность повышения устойчивости организма к стрессу малыми дозами L-тироксина. Не установлено, связан ли этот эффект с действием самого L-тироксина или опосредуется активацией/потенцированием им эффектов других гормонов. Цель работы – изучить роль гормонов надпочечников в реализации защитного эффекта малых доз L-тироксина при стрессе. Работа выполнена на белых половозрелых беспородных крысах-самцах. Стресс моделировали ситуацией «дефицита времени». L-тироксин вводили в малых, близких к физиологическим дозах по следующей схеме: первая неделя 1.5 мкг/кг, вторая – 2.0 мкг/кг, третья – 2.5 мкг/кг, четвертая – 3.0 мкг/кг. Установлено, что стрессорное воздействие повышает концентрацию йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в крови на 23–44%, кортикостероидов на 40%, относительную массу надпочечников на 31%; снижает относительную массу тимуса и селезенки на 26 и 14%, уровень инсулина на 46%; вызывает повреждение слизистой оболочки желудка с индексом поражения 1.36; повышает физическую выносливость, двигательную активность и тревожность животных, снижая интенсивность исследовательских реакций. Двухсторонняя адреналэктомия препятствует активации тиреоидной функции и устраняет рост физической выносливости, изменяет структуру поведения, определяет более существенные повреждения (индекс поражения 2.7), повышение тревожности, угнетение исследовательского поведения в условиях стресса. Адреналэктомия ограничивает защитный эффект L-тироксина при стрессе, что проявляется более низкими значениями горизонтальной двигательной и исследовательской активности, более высокой тревожностью крыс и повреждением слизистой оболочки желудка (после введения L-тироксина индекс поражения при стрессе без адреналэктомии 0.12; на фоне адреналэктомии 1.19). Этому соответствует более низкая концентрация ЙТГ в крови (на 14–43%). Следовательно, малые дозы L-тироксина оказывают стресс-протекторное действие. Адреналэктомия лимитирует, однако не предупреждает полностью его реализацию. Это свидетельствует о том, что в формировании антистрессорного эффекта L-тироксина гормоны надпочечников играют важную, но не решающую роль.

*Ключевые слова:* йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, адреналэктомия

## ВВЕДЕНИЕ

Стресс представляет собой универсальное преморбидное состояние и является фактором риска возникновения многих заболеваний вследствие «аллостатической нагрузки» на организм. Более 70% заболеваний человека ассоциированы со стрессом [1].

Наиболее пролонгированные реакции на стресс обеспечивают гормоны. В последнее время активно развивается представление о важной роли йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в антистресс-системе организма, основанное на том, что гипотиреоз уменьшает, тогда как введение малых, близких к физиологическим доз экзогенного L-тироксина повышает устойчивость организма к стрессу различной природы [2]. Выявлены следующие механизмы стресс-протекторного эффекта ЙТГ: стимуляция активности антиоксидантной системы [3], связанная, в частности, с влиянием ЙТГ на Nrf2-сигнальный путь (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, ядерный фактор эритроидного происхождения 2) [4], что усиливает опосредованную элементами антиоксидантного ответа (ARE) экспрессию антиоксидантных ферментов и цитопротекторных белков; увеличение синтеза белков теплового шока [5], экспрессии генов раннего реагирования *c-fos* и *c-jun* [6], активности ингибиторов протеолитических ферментов [7], дофаминергической трансмиссии в ЦНС [8].

Однако не установлено, опосредован ли антистрессорный эффект действием самих ЙТГ или их влиянием на активность других эндокринных осей, в частности, симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной. С учетом известного взаимоотношения между ними установлено, что повышение содержания ЙТГ в крови пациентов с гипертиреозом коррелирует с увеличением концентрации адреналина и норадреналина [9], а рост уровня ЙТГ при лечении гипотиреоза увеличивает содержание кортизола в сыворотке крови [10].

Цель исследования: изучить роль гормонов надпочечников в реализации защитного действия малых доз L-тироксина при стрессе.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 300 белых половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220–240 г. Было сформировано 10 групп животных: «Интактные», «Контроль» (С), «Стресс» (S), «Тироксин» (Т), «Тироксин+стресс» (TS), «Ложная адреналэктомия», «Адреналэктомия» (А), «Адреналэктомия+стресс» (AS), «Тироксин+адреналэктомия» (ТА), «Тироксин+адреналэктомия+стресс» (TAS).

Для воспроизведения эмоционального стресса использовали ситуацию «дефицита времени» [11]: крыс по одной особи помещали в спиралевидно закрученный тоннель, который быстро заполняли холодной водой. Экспериментальное животное было вынуждено перемещаться вверх по ходу спирали. Состояние стресса формировалось за счет того, что крыса должна была быстро двигаться вверх и никак не могла повлиять своими действиями на ситуацию, в которой оказалась. После того как животное достигало верхнего отверстия тоннеля, его помещали в индивидуальную клетку.

Крысам групп «С», «S», «Ложная адреналэктомия», «А», «AS» внутривенно вводили 1%-ный крахмальный клейстер металлическим зондом с шаровидным наконечником в течение 28 дней. Это связано с тем, что животным групп «Т», «TS», «ТА», «TAS» L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) вводили в 1%-ном крахмальном клейстере таким же способом и в течение такого же времени. Применяли малые, близкие к физиологическим дозы, не влияющие на частоту сердечных сокращений, прирост массы тела, концентрацию эндогенных ЙТГ в крови, еженедельно наращивая дозу от 1.5 (первая неделя) до 3 мкг/кг (последняя неделя).

Двухстороннюю адреналэктомию выполняли по методу Кабака [12] под эфирным наркозом. До этого животным вводили 1%-ный крахмальный клейстер в течение 14

дней. После операции в качестве питьевой воды для компенсации потерь ионов натрия в отсутствие альдостерона крысы получали изотонический раствор NaCl. Забой животных осуществляли через 14 дней после адреналэктомии. Все это время крысам продолжали вводить 1%-ный крахмальный клейстер.

Ложноадреналэктомированным животным проводили все этапы операции и послеоперационного периода за исключением удаления надпочечников.

Крысам группы «ТА» адреналэктомию выполняли на 15-й день введения L-тироксина и продолжали вводить L-тироксин еще на протяжении 14 дней.

Стресс в группах животных, получавших L-тироксин или крахмальный клейстер, воспроизводили на следующие сутки после окончания их введения.

Забой животных осуществляли под уретановым наркозом (внутрибрюшинно 1 г/кг уретана (Sigma-Aldrich, США)): в группах «С», «ТС», «АС», «ТАС» через 1 ч после стресса; в группах «С», «Т», «Ложная адреналэктомия», «А», «ТА» – на следующие сутки после окончания введения крахмального клейстера или L-тироксина.

Интенсивность общего адаптационного синдрома исследовали по: 1) изменениям относительной массы надпочечников, тимуса, селезенки (определяли по отношению абсолютной массы органов к массе тела, которые измеряли на весах OHAUS Corporation Adventurer Pro AV264 (Швейцария) и OHAUS Corporation Adventurer AR5120 (Китай) соответственно); 2) сдвигам концентрации стресс-гормонов в крови (изучали методом иммуноферментного анализа) – кортикостерона («Rat corticosterone», Bioassay Technology Laboratory, China) и инсулина («Инсулин», ООО «Хема», Россия); 3) состоянию слизистой оболочки желудка, оцениваемому в отраженном свете под малым увеличением лупы ( $\times 5$ ) (за 24 ч до эксперимента животных лишали пищи, сохраняя свободный доступ к воде). Желудок вскрывали вдоль большой кривизны и промывали 0.9%-ным раствором NaCl. Определяли частоту поражения (отношение числа животных, имевших кровоизлияния в слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в %); тяжесть (в баллах: 0 – отсутствие кровоизлияний; 0.5 – гиперемия; 1 – единичные (1 или 2) точечные кровоизлияния; 2 – множественные (более 3), незначительные (площадью около 1 мм<sup>2</sup>) кровоизлияния; 3 – множественные, значительные (площадью более 1 мм<sup>2</sup>) кровоизлияния; 4 – массивные кровоизлияния, охватывающие практически всю поверхность слизистой; индекс поражения (произведение частоты и средней тяжести поражения (общее число баллов в группе, деленное на количество животных в ней) в группе, деленное на 100) [13]; 4) изменениям двигательной и исследовательской активности крыс, уровня их тревожности (оценивали в тесте «открытое поле» с использованием программного обеспечения SMART 3.0) и физической выносливости (изучали с помощью ротора LE8300 после 3-дневной адаптации).

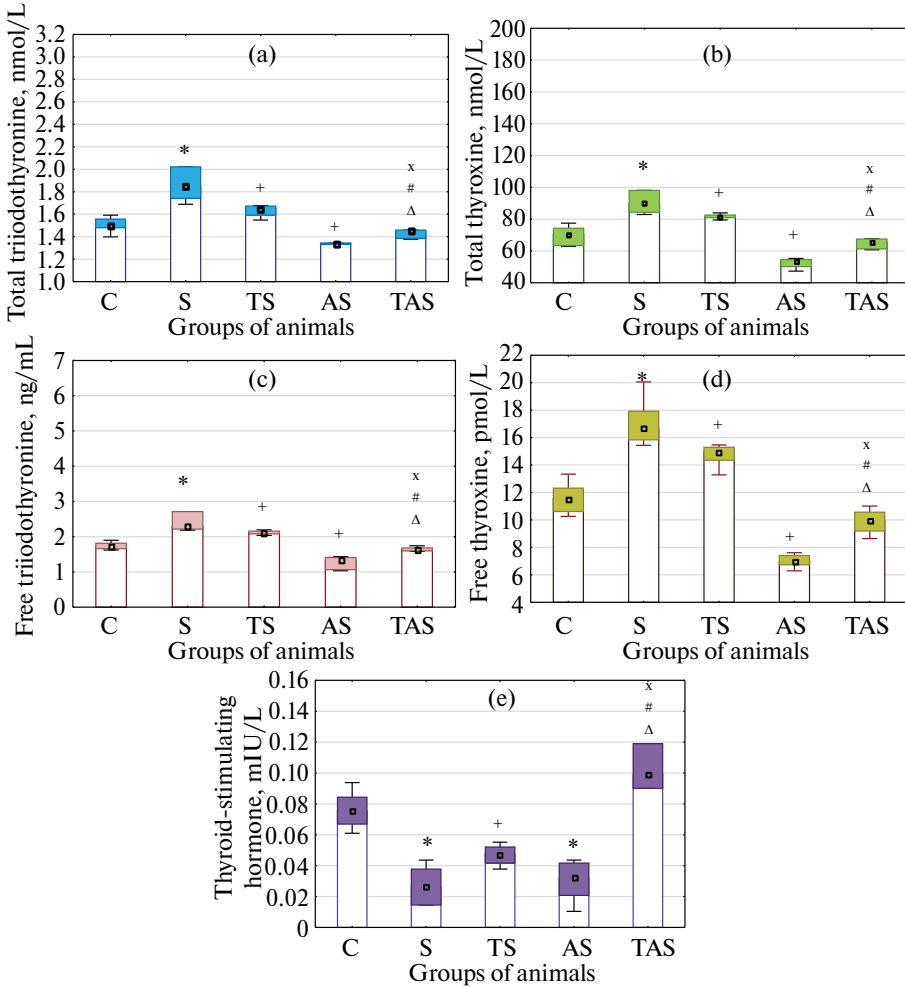
Уровень ЙТГ – трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>), их свободных фракций (Т<sub>3</sub> св и Т<sub>4</sub> св), тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «Т3общий-ИФА-БЕСТ», «Т4общий-ИФА-БЕСТ», «ТТГ-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор Бест», Россия), «ДС-ИФА-Тироид-Т3свободный», «ДС-ИФА-Тироид-Т4свободный» (ООО «НПО диагностические системы», Россия).

Содержание гормонов, относительную массу стресс-сенситивных органов, показатели, характеризующие физическую выносливость, интенсивность локомоторных и исследовательских реакций, уровень тревожности животных определяли у 6 крыс из каждой экспериментальной группы, тяжесть поражения слизистой оболочки желудка – у 10, частоту – у 30.

Для статистической обработки данных применяли программу «Statistica 10.0» (StatSoftinc., STA999K347156-W). Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk's test) было установлено, что оно отличалось от нормального, использовали непараметрические методы. Сравнение количественных показателей групп проводили с помощью двустороннего теста Манна – Уитни с прав-

кой Бонферони. Данные по частоте поражения слизистой оболочки желудка, являющиеся качественными бинарными признаками, обрабатывали с использованием модулей «Непараметрические статистики», «Таблицы 2 x 2» (точный критерий Фишера).

Данные по содержанию гормонов в крови, относительной массе стресс-сенситивных органов, показателям, характеризующим физическую выносливость, двигательную и исследовательскую активность, уровень тревожности животных представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя



**Рис. 1.** Влияние введения близких к физиологическим доз L-тироксина на уровень общего трийодтиронина (а), общего тироксина (б), свободного трийодтиронина (с), свободного тироксина (д) и тиреотропного гормона (е) в крови животных с интактными и удаленными надпочечниками без и в условиях стресса. Здесь и на рис. 2–4:

→ □ – медиана; □ – в верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля (LQ; UQ); ⊥ – минимальное и максимальное значения показателя;

→ группы животных: С – контроль; S – стресс; TS – тироксин+стресс; AS – адrenaлэктомиа+стресс; TAS – тироксин+ адrenaлэктомиа +стресс;

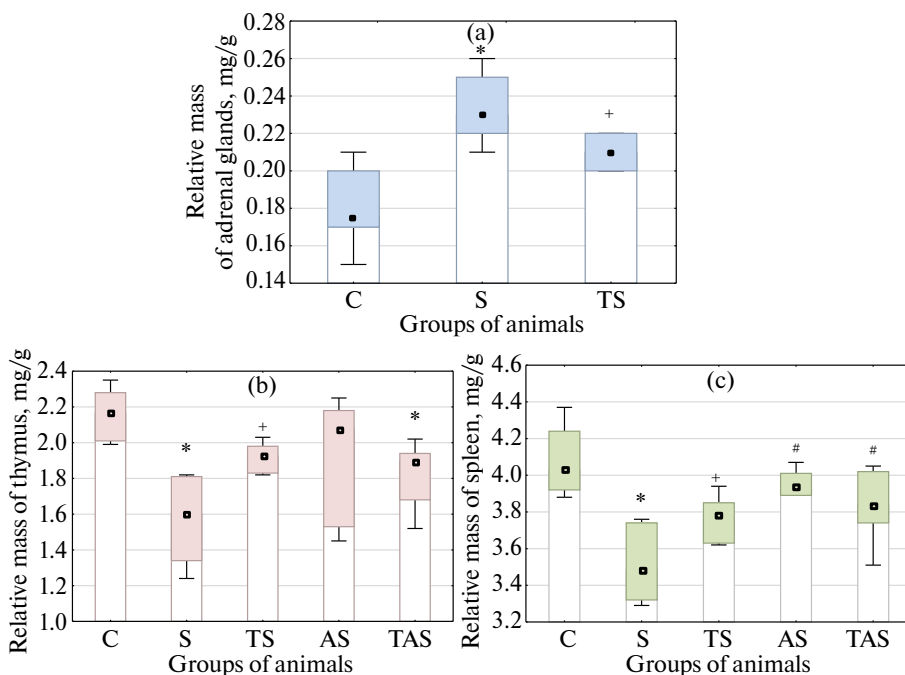
→  $p < 0.05$  по отношению: \* – к группе «С»; # – к группе «S»; + – к группам «С» и «S»; D – к группе «TS»; x – к группе «AS».

граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)), по тяжести поражения слизистой оболочки желудка в виде абсолютных и относительных частот. Критическим уровнем значимости был принят  $p < 0.05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У животных, которым вводили 1%-ный крахмальный клейстер (группа «С»), все изученные нами показатели не отличались от таковых у интактных и ложноадреналэктомированных крыс ( $p > 0.05$ ).

Ситуация «дефицита времени» вызвала повышение концентрации ЙТГ в крови на 23–44% (рис. 1а – д). В ответ на это сывороточный уровень ТТГ снизился на 66% (рис. 1е). Относительная масса надпочечников увеличилась на 31% (рис. 2а), тимуса и селезенки упала на 26 и 14% (рис. 2б – с). Уровень кортикостероидов в крови возрос на 40% (рис. 3а), а инсулина, напротив, снизился на 46% (рис. 3б). У 80% животных, перенесших стресс, развилось поражение слизистой оболочки желудка с тяжестью 1 балл у 20% крыс, 2 или 3 балла у оставшихся 60% в соотношении 1 : 1. Индекс поражения составил 1.36. Физическая выносливость животных выросла на 35% (рис. 4), общая дистанция перемещения животных в тесте «открытое поле» увеличилась на 29%, число стоек снизилось на 43% (табл. 1). Латентный период входа в центр повысился на 48%, параллельный индекс, отражающий тонкие изменения в характере локомоторной активности, характерные для исследования животными незнакомой среды (чем ближе к –1,0, тем интенсивнее исследовательские реакции), стал положительным (табл. 2). Общая длительность замирания увеличилась на 21% за счет возрастания времени неподвижности в периферической зоне на 25% (табл. 3).



**Рис. 2.** Влияние введения малых доз L-тироксина на изменения относительной массы надпочечников (а), тимуса (б), селезенки (с) у крыс с интактными и удаленными надпочечниками без и после стресса.

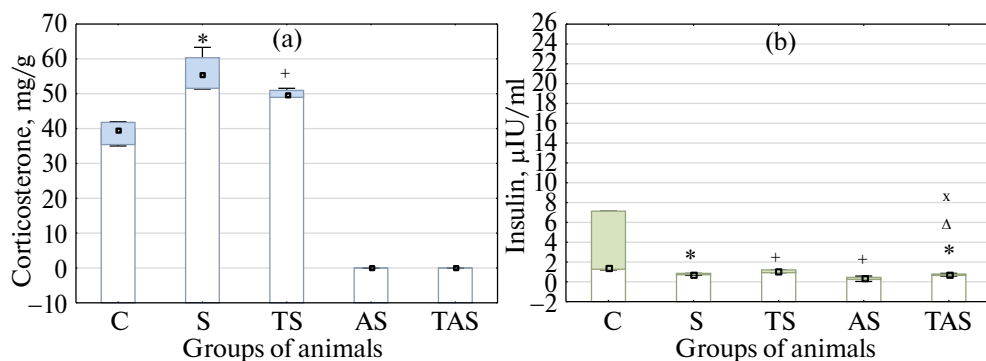


Рис. 3. Влияние L-тироксина на изменения уровня кортикостерона (а) и инсулина (б) в крови животных с интактными и удаленными надпочечниками без и в условиях стресса.

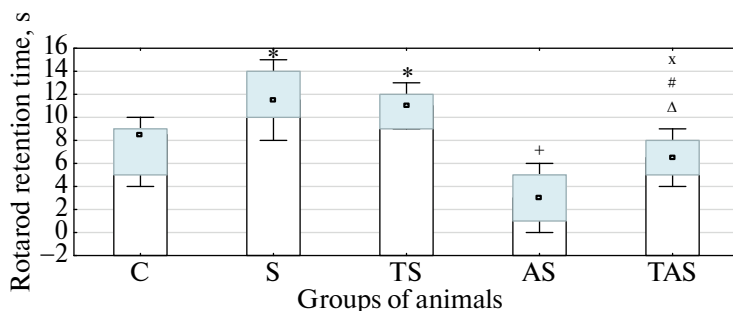


Рис. 4. Влияние малых доз L-тироксина на изменение физической выносливости животных с интактными и удаленными надпочечниками без и после стресса.

Таблица 1. Влияние малых доз L-тироксина на изменения двигательной активности животных с интактными и удаленными надпочечниками без и в условиях стресса

Группа животных	Общая дистанция, м	Дистанция на периферии, %	Дистанция в центре, %	Максимальная скорость перемещения, см/с	Количество вертикальных стоек
1. Контроль	14.18 (12.66; 16.12)	81.30 (73.19; 86.07)	18.71 (13.93; 26.81)	57.62 (45.44; 90.27)	11.5 (9.00; 14.00)
2. Стресс	18.27 (17.57; 19.53)	82.11 (72.66; 83.52)	17.90 (16.48; 27.34)	95.22 (85.71; 111.1)	6.5 (5.0; 8.0)
<i>p</i> 1–2	<i>p</i> < 0.01	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05
3. Тироксин + стресс	19.74 (18.28; 20.33)	54.57 (44.08; 55.11)	45.44 (44.89; 55.92)	84.58 (56.17; 115.15)	10.5 (9.0; 14.0)
<i>p</i> 1–3	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05

Окончание Таблицы 1

Группа животных	Общая дистанция, м	Дистанция на периферии, %	Дистанция в центре, %	Максимальная скорость перемещения, см/с	Количество вертикальных стоек
<i>p</i> 2–3	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
4. Адреналэктомия +стресс	3.03 (2.03; 3.61)	96.15 (93.86; 98.17)	3.86 (1.83; 6.14)	26.28 (19.38; 40.64)	2.5 (1.0; 4.0)
<i>p</i> 1–4	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
<i>p</i> 2–4	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
5. Тироксин +адреналэктомия +стресс	6.74 (5.99; 8.05)	78.73 (75.5; 82.57)	21.27 (17.43; 24.50)	49.33 (40.06; 65.32)	5.6 (5.0; 8.0)
<i>p</i> 1–5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 4–5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 2–5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 3–5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05

**Таблица 2.** Влияние малых доз L-тироксина на интенсивность исследовательских реакций крыс с интактными и удаленными надпочечниками без и в условиях стресса

Группа животных	Время пребывания на периферии, %	Число входов в центр	Латентный период входа в центр, с	Параллельный индекс
1. Контроль	85.89 (78.97; 93.25)	12.5 (9.0; 18.0)	9.81 (4.85; 11.48)	-0.16 (-0.34; -0.11)
2. Стресс	88.43 (79.79; 92.21)	7.5 (5.0; 12.0)	14.55 (11.55; 19.35)	0.03 (-0.03; 0.06)
<i>p</i> 1–2	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
3. Тироксин+стресс	60.12 (53.58; 69.50)	15.5 (12.0; 23.0)	4.62 (1.18; 7.50)	-0.30 (-0.36; -0.14)
<i>p</i> 1–3	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 2–3	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
4. Адреналэктомия +стресс	95.67 (93.14; 98.16)	3.0 (1.0; 5.0)	20.17 (18.37; 25.19)	0.08 (0.02; 0.11)
<i>p</i> 1–4	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
<i>p</i> 2–4	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05

Окончание Таблицы 2

Группа животных	Время пребывания на периферии, %	Число входов в центр	Латентный период входа в центр, с	Параллельный индекс
5. Тироксин +адреналэктомия +стресс	80.07 (78.70; 84.47)	7.5 (6.0; 9.0)	11.76 (10.24; 14.65)	-0,20 (-0,28; -0,14)
<i>p</i> 1-5	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 4-5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05
<i>p</i> 2-5	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05
<i>p</i> 3-5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05

**Таблица 3.** Влияние малых доз L-тироксина на уровень тревожности крыс с интактными и удаленными надпочечниками без и при стрессе

Группа животных	Время пребывания в центре, %	Общая длительность замиранья, %	Длительность замиранья на периферии, %	Длительность замиранья в центре, %
1. Контроль	14.11 (6.75; 21.03)	43.63 (35.70; 49.29)	38.60 (34.67; 49.19)	1.86 (1.03; 8.28)
2. Стресс	11.57 (7.79; 20.21)	64.93 (61.75; 70.84)	63.81 (61.09; 67.49)	1.22 (1.00; 3.35)
<i>p</i> 1-2	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.01	<i>p</i> > 0.05
3. Тироксин+стресс	39.88 (30.50; 46.42)	58.60 (48.34; 73.43)	32.56 (27.30; 39.21)	17.96 (12.60; 29.74)
<i>p</i> 1-3	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 2-3	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05
4. дреналэктомия +стресс	4.34 (1.84; 6.86)	88.5 (85.22; 95.15)	86.81 (83.95; 90.27)	1.09 (0.18; 1.27)
<i>p</i> 1-4	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 2-4	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
5.Тироксин +адреналэктомия +стресс	19.94 (15.53; 21.30)	52.87 (46.86; 60.19)	49.06 (43.18; 56.34)	3.97 (2.45; 5.29)
<i>p</i> 1-5	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 4-5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
<i>p</i> 2-5	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05
<i>p</i> 3-5	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05	<i>p</i> > 0.05



Следовательно, примененное нами воздействие активизирует тиреоидную функцию и вызывает появление классической «триады» стресса – увеличение относительной массы надпочечников, тимико-лимфатическую инволюцию и повреждение слизистой оболочки желудка, а также сдвиги уровня кортикостероидов и инсулина в крови. Горизонтальная двигательная активность, физическая выносливость и уровень тревожности животных повышаются, их вертикальная локомоторная активность и интенсивность исследовательских реакций, напротив, падают.

Адреналэктомия вызвала увеличение содержания ЙТГ в крови на 17–42%. Несмотря на это, концентрация ТТГ в крови также повысилась на 217%. Относительная масса тимуса увеличилась на 14%. Кортикостерон в крови не определялся. Сывороточный уровень инсулина уменьшился на 73%. Физическая выносливость животных снизилась на 59%, общая дистанция перемещения на 24%, максимальная скорость движения на 27%. Общая длительность замирания животных и таковая на периферии повысились на 15 и 14%.

Стресс у адреналэктомизированных крыс, в отличие от аналогичного воздействия у животных без адреналэктомии, сопровождался снижением концентрации ЙТГ в крови на 31–81% (рис. 1а–д). Концентрация ТТГ при этом также упала – на 275% (рис. 1е). В результате по отношению к значению аналогичных параметров в группе «S» концентрация ЙТГ в крови была меньше на 37–83%.

Как и в указанной группе сравнения, относительная масса тимуса падала – на 18% (рис. 2b), но относительная масса селезенки (рис. 2с) и концентрация инсулина в крови (рис. 3b) не уменьшались. Повреждение слизистой оболочки желудка было большим: отмечалось у всех животных и характеризовалось тяжестью 2 балла у 30% и 3 – у 70% крыс, индексом поражения 2.7.

Вертикальная локомоторная активность снижалась в той же степени (табл. 1). Физическая выносливость не возрастала (рис. 4), как и общая дистанция движения, которая даже падала – на 55% (табл. 1). В отличие от группы «S» изменялась структура поведения.

Исследовательская активность крыс уменьшалась, а уровень их тревожности возрастал более значительно, чем у животных группы «S» (табл. 2–3): число входов в центр «открытого поля», продолжительность замирания животных в нем, в отличие от указанной группы сравнения, в которой они не изменялись, падали на 48 и 7%. В большей степени повышались латентный период входа в центр – на 92%, общая длительность замирания и таковая на периферии – на 30 и 34%. Параллельный индекс превышал его величину в группе «A» на 0.19.

Следовательно, адреналэктомия предупреждает стимуляцию тиреоидной функции при стрессе и вместе с тем определяет более значительное повреждение СОЖ, препятствует уменьшению относительной массы селезенки и падению концентрации инсулина в крови, повышению физической выносливости и горизонтальной двигательной активности крыс, приводя к снижению последней, провоцирует более существенные возрастание уровня тревожности, падение исследовательской активности и вызывает изменение структуры поведения.

Введение L-тироксина крысам с удаленными надпочечниками предупреждает вызванные адреналэктомией активацию функции щитовидной железы и рост относительной массы тимуса, определяет более высокий уровень инсулина в крови, интенсивность горизонтальных локомоторных и исследовательских реакций, уменьшает тревожность.

Введение L-тироксина адреналэктомизированным крысам оказало защитный эффект в условиях стресса, проявляющийся в:

- 1) предупреждении снижения относительной массы тимуса,
- 2) минимизации повреждения слизистой оболочки желудка,

- 3) обеспечении более высокого содержания инсулина в крови, уровня физической выносливости, двигательной и исследовательской активности животных,
- 4) снижении их тревожности,
- 5) сохранении структуры поведения (рис. 2–4, табл. 1–3).

По сравнению с эффектом L-тироксина при стрессе у животных с неудаленными надпочечниками у адреналэктомированных крыс он был менее выраженным. Возможно, это связано с тем, что уровень ЙТГ в крови оказался ниже, чем у крыс группы «TS» (на 14–43%).

Повреждение слизистой оболочки желудка развивалось у 70% крыс с тяжестью поражения 1 балл у 10% животных, 2 балла у 20%, 3 балла у 40% и индексом поражения 1.19 (в группе «TS» частота повреждения СОЖ была меньше на 40%, индекс поражения в 9.9 раза).

По сравнению с их величиной в группе «TS» были ниже: сывороточное содержание инсулина на 29%, общее расстояние перемещения на 91%, дистанция и время нахождения в центре на 24 и 20%, число входов в него на 64%. Расстояние и продолжительность пребывания крыс на периферии поля были больше на 24 и 20%.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами показано, что после удаления надпочечников повышаются концентрация ЙТГ в крови, относительная масса тимуса. Уровень инсулина в крови, физическая выносливость крыс, интенсивность горизонтальных двигательных реакций, напротив, уменьшаются. Уровень тревожности возрастает.

Увеличение содержания ЙТГ в крови после адреналэктомии может быть обусловлено активацией секреции АКТГ (в связи с отсутствием кортикостероидов), что вызывает реципрокное угнетение синтеза ТТГ [14] передней долей гипофиза, которое должно привести к снижению содержания ЙТГ. Далее, за счет срабатывания короткой петли обратной связи в системе гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа стимулировалась секреция ТТГ аденогипофизом и синтез ЙТГ щитовидной железой. Данные изменения подтверждаются нашими результатами: уровень ТТГ в крови крыс после адреналэктомии увеличился.

Рост относительной массы тимуса может быть обусловлен обнаруженным другими авторами увеличением числа тимоцитов после адреналэктомии [15].

Снижение сывороточного уровня инсулина было обнаружено и другими авторами (наряду с падением концентрации глюкозы и уровня гликированного гемоглобина в крови), показавшими, что удаление надпочечников повышает захват глюкозы мышцами и синтез гликогена и увеличивает чувствительность гепатоцитов к инсулину [16].

Уменьшение физической выносливости и ряда показателей двигательной активности животных после адреналэктомии объясняется участием гормонов надпочечников в регуляции процессов, поддерживающих их уровень: поглощения глюкозы миоцитами за счет влияния на внутриклеточный уровень глюкозо-6-фосфата и фосфорилирования глюкозы; распада гликогена и окисления углеводов в скелетных мышцах [17]. Активация адреналином фосфорилазной стадии гликогенолиза, который далее регулируется на фосфофруктокиназной стадии с помощью фосфокреатина, а также, возможно, с помощью АМФ, ассоциирована с существенными сдвигами концентрации неорганического фосфата и внутриклеточного рН – факторов, влияющих на силу сокращения, что свидетельствует об их значении во влиянии адреналина на сократимость мышц [18]. Адреналин дифференцированно стимулирует углеводный и жировой обмен в гликолитических и окислительных мышцах: в первых увеличивает расщепление гликогена, во вторых – гидролиз липидов [19].

Для энергетического обеспечения сократительного акта также имеют значение глюкокортикоиды, которые регулируют многие аспекты гомеостаза глюкозы в скелет-

ных мышцах [20]. Эргогенный эффект глюкокортикоидов опосредован стимуляцией экспрессии фактора транскрипции Krüppel-like factor 15 (KLF15) [21].

Повышение уровня тревожности крыс после двустороннего удаления надпочечников связано с установленным другими авторами изменением активности нейросистем в этих условиях – повышением содержания норадреналина и дофамина в головном мозге крыс [22] и снижением обмена серотонина в стволе мозга, гипоталамусе и гиппокампе крыс [23]; ростом уровня мРНК  $\alpha 1$  и  $\gamma 2$  рецепторов ГАМК в СА3 области гиппокампа, мРНК  $\alpha 2$  в зубчатой извилине гиппокампа и уменьшением содержания мРНК  $\beta 2$  в зубчатой извилине и СА2 области гиппокампа крыс [24].

Далее, нами было показано, что у адреналэктомированных животных стресс развивается на фоне более низкой концентрации инсулина в крови и приводит к более значительному, чем у крыс с интактными надпочечниками, повреждению слизистой оболочки желудка, а также вызывает снижение физической выносливости, горизонтальной и вертикальной двигательной активности, интенсивности исследовательских реакций. Этому соответствует и меньший уровень ЙТГ в крови животных группы «AS» по сравнению с таковым в группе «S».

Возможная причина – удаление надпочечников препятствовало реализации feedback связи в гипофизарно-тиреоидной системе при стрессе, имевшей место у животных с интактными надпочечниками в этих условиях. Вероятно, это обусловлено уже отмеченным фактом того, что снижение уровня кортикостероидов в крови стимулирует синтез АКТГ, что, в свою очередь, угнетает синтез ТТГ. Отсутствие существенных сдвигов относительной массы лимфоидных органов и сывороточного уровня инсулина при стрессе у адреналэктомированных крыс, возможно, объясняется практически полным отсутствием глюкокортикоидов. Большое повреждение слизистой оболочки желудка у животных группы «AS», должно быть, является следствием ослабления межклеточных связей между эпителиоцитами слизистой оболочки желудка [25] и очаговых трофических нарушений в подэпителиальном слое [26], активации перекисного окисления липидов [27] у адреналэктомированных животных.

У животных с удаленными надпочечниками, которые получали L-тироксин, по сравнению с неполучавшими указанный препарат относительная масса тимуса была меньшей, как и уровень тревожности, тогда как сывороточная концентрация инсулина, двигательная и исследовательская активность, напротив, более высокими.

Указанное изменение относительной массы тимуса, возможно, связано с существенно (на 170%) более низким, чем в группе «A», уровнем ТТГ, который необходим для развития Т-клеток – показано, что у мышей с субклиническим гипотиреозом, у которых наблюдалось повышенное содержание ТТГ в крови, он подавлял апоптоз тимоцитов за счет модификации сигнальных путей с участием киназ 1 и 2, регулируемых внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinases-1/2, ERK1/2) [28].

Снижение L-тироксином тревожности, показанное в нашем исследовании, согласуется с данными других авторов [29–31] и обусловлено влиянием ЙТГ на концентрацию центральных тормозных медиаторов (ГАМК и глицина [2, 32], серотонина [33, 34], дофамина [35]).

Изменение уровня инсулина может быть связано с увеличением ЙТГ экспрессии мРНК сиртуина 1 (улучшает секрецию и повышает чувствительность к инсулину, особенно в случаях инсулинорезистентности) и разобщающего белка 2 (способствует выработке митохондриальной АТФ и гомеостазу глюкозы), снижением экспрессии мРНК транспортера глюкозы 4-го типа (GLUT4), регулируемого инсулином [36].

Влияние ЙТГ на функцию скелетных мышц определяется их участием в митохондриогенезе, активности митохондриального фермента карнитин пальмитоилтрансферазы 1В (Cpt1b), имеющего решающее значение для  $\beta$ -окисления длинноцепочечных жирных кислот; стимуляции экспрессии генов, участвующих в клеточных и метаболических процессах [37]; увеличением скорости метаболизма [38]; влиянием на со-

держание ацилкарнитинов и промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот [39] в мышцах. Влияние ЙТГ на сократительную функцию скелетных мышц, миогенез и биоэнергетический метаболизм зависит от присутствия их переносчиков МСТ8 и МСТ10 в плазматической мембране, экспрессии рецепторов ЙТГ ( $TR\alpha$  или  $TR\beta$ ) и доступности гормонов, которая определяется либо превращением  $T_4$  в  $T_3$  дейодиназой 2-го типа, либо инактивацией  $T_4$  в реверсивный  $T_3$  дейодиназой 3-го типа. Обе эти реакции катализируются дейодиназой 1-го типа. Скорость релаксации и сокращения скелетных мышц зависит от регуляции  $T_3$  экспрессии миозина и энергии, образуемой при окислении субстратов в митохондриях [40].

Введение L-тироксина адреналэктомированным крысам оказывает защитное действие при стрессе, проявляющееся в предупреждении снижения относительной массы тимуса, лимитировании повреждения слизистой оболочки желудка, обеспечении более высокой сывороточной концентрации инсулина, уровня физической выносливости, двигательной и исследовательской активности животных, уменьшении их тревожности и сохранении структуры поведения. Этому соответствует более высокое содержание ЙТГ в крови, которое, по нашему мнению, может быть связано со стимуляцией L-тироксинами синтеза тормозных медиаторов в головном мозге, которые, по данным [41], снижают концентрацию АКТГ (увеличенную вследствие отсутствия кортикостероидов в крови адреналэктомированных крыс). Это реципрокно повышает секрецию ТТГ и, как следствие, сывороточное содержание ЙТГ.

При сопоставлении защитного эффекта L-тироксина при стрессе у крыс после и без удаления надпочечников установлено, что в первой группе он был выражен меньше, чему соответствовала и более низкая концентрация ЙТГ в крови. Это свидетельствует о том, что удаление надпочечников ограничивает, но не препятствует осуществлению протекторного действия малых доз ЙТГ при стрессе, это указывает на определяющую роль ЙТГ в его формировании.

В целом полученные нами результаты доказывают, что защитный эффект ЙТГ в условиях стресса частично опосредован гормонами, вырабатываемыми в надпочечниках, но в значительно большей мере определяется прямым действием ЙТГ – специфическим (на генетический аппарат клеток, что приводит к синтезу высокоспецифических белков, входящих в том числе в состав стресс-лимитирующих систем) и неспецифическим (на проницаемость клеточных мембран и интенсивность митохондриального дыхания), создающим субстратную базу для реализации специфических эффектов. Это открывает новый аспект понимания механизма стресс-протекторного эффекта ЙТГ.

#### ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (И.В.Г.), сбор данных (Е.А.Г.), обработка данных (Е.А.Г.), написание и редактирование манускрипта (И.В.Г., Е.А.Г.).

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019–2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)» (№ госрегистрации 20190176 от 14.03.2019 г.). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, протокол № 5 от 03 января 2019 г.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee DY, Kim E, Choi MH (2015) Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep* 48(4): 209–216. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>
2. Городецкая ИВ, Гусакова ЕА (2021) Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на активность центрального отдела стресс-лимитирующей системы. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108(3): 354–368. [Gorodetskaya IV, Gusakova EA (2021) The effect of iodine-containing thyroid hormones on the activity of the central department of the stress-limiting system. *Russ J Physiol* 108(3): 354–368. (In Russ)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813922030037>
3. Божко АП, Городецкая ИВ, Солодков АП (1990) Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов. *Бюл экспер биол мед* 109(6): 539–541. [Bozhko AP, Gorodetskaya IV, Solodkov AP (1990) Limitation of stress activation of lipid peroxidation by small doses of thyroid hormones. *Bull Exp Biol Med* 109(6): 539–541. (In Russ)].
4. Sabatino L (2023) Nrf2-mediated antioxidant defense and thyroid hormone signaling: a focus on cardioprotective effects. *Antioxidants* 12(6): 1177. <https://doi.org/10.3390/antiox12061177>
5. Божко АП, Городецкая ИВ, Бахтина ЛЮ, Малышев ИЮ (2000) Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде. *Бюл экспер биол мед* 130(12): 617–619. [Bozhko AP, Gorodetskaya IV, Bakhtina LYu, Malyshev IYu (2000) Significance of thyroid hormones in stress-induced synthesis of heat shock proteins in the myocardium. *Bull Exp Biol Med* 130(12): 617–619. (In Russ)].
6. Городецкая ИВ, Евдокимова ОВ (2014) Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на экспрессию ранних генов c-fos и c-jun в миокарде крыс при стрессе. *Вести НАН Беларуси. Сер мед наук* 2: 42–47. [Gorodetskaya IV, Evdokimova OV (2014) Effect of iodine-containing thyroid hormones on the expression of the early genes c-fos and c-jun in the myocardium of rats under stress. *Proc Natl Acad Sci Belarus. Med series* (2): 42–47. (In Russ)].
7. Gorodetskaya IV, Gusakova EA (2015) The Effects of Thyroid Status on the Proteolysis System in Stress. *Neurosci Behav Physiol* 45 (6): 693–700.
8. Bennett SN, Chang AB, Rogers FD, Jones P, Peña CJ (2023). Thyroid hormones mediate the impact of early-life stress on ventral tegmental area gene expression and behavior. *BioRxiv: the preprint server for biology*. 08.25.554785. <https://doi.org/10.1101/2023.08.25.554785>
9. Hong W, Li G, Nie Y, Zou L, Zhang X, Liu S, Li G, Xu H, Zhang CP, Liang S (2016) Potential Involvement of P2 Receptors in the Pathological Processes of Hyperthyroidism: A Pilot Study. *Ann Clin Lab Sci* 46(3): 254–259.
10. Yaamarthy V, Rani CJ, Hemamalini R, Iqbal AM (2023) Evaluation of serum cortisol levels in patients with hypothyroidism at a tertiary care hospital, Telangana, India: A Case-control Study. *J Clin Diagnostic Res* 17(3): 5–7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/59976.17588>
11. Гусакова ЕА, Городецкая ИВ (2019) Способ моделирования эмоционального стресса «дефицита времени». *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 105(4): 520–530. [Gusakova EA, Gorodetskaya IV (2019) A method of modeling the emotional stress of «time deficiency». *Russ J Physiol* 105(4): 520–530. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/S0869813919040010>
12. Кабак ЯМ (ред) (1968) Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований. М. Изд-во Моск универ [Kabak YaM (ed) (1968) Practicum on endocrinology. Basic methods of experimental endocrinological research. М. Moscow Univer Press. (In Russ)].
13. Миронов АН (ред) (2012) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. Гриф и К. [Mironov AN (ed) (2012) Guidelines for the pre-clinical studies of drugs. М. Grief and K. (In Russ)].
14. Ling C, Sun Q, Khang J, Felipa Lastarria M, Strong J, Stolze B, Yu X, Parikh TP, Waldman MA, Welsh K, Jonklaas J, Masika L, Soldin SJ (2018) Does TSH Reliably Detect Hypothyroid Patients? *Annu Thyroid Res* 4(1): 122–125. <https://doi.org/10.26420/annalsthyroidres.2018.1030>

15. *Talaber G, Tuckermann JP, Okret S* (2015) ACTH controls thymocyte homeostasis independent of glucocorticoids. *FASEB J* 6: 2526–2534.  
<https://doi.org/10.1096/fj.14-268508>
16. *Haluzik M, Dietz KR, Kim JK, Marcus-Samuels B, Shulman GI, Gavrilova O, Reitman ML* (2002) Adrenalectomy improves diabetes in A-ZIP/F-1 lipotrophic mice by increasing both liver and muscle insulin sensitivity. *Diabetes* 51(7): 2113–2118.  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2113>
17. *Watt M, Howlett K, Febbraio M, Spriet L, Hargreaves M* (2001) Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol (London)* 534(1): 269–278.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00269.x>
18. *Kikuchi K, Yamad T, Sugi H* (2009) Effects of adrenaline on glycogenolysis in resting anaerobic frog muscles studied by <sup>31</sup>P-NMR. *J Physiol Sci* 59: 439.  
<https://doi.org/10.1007/s12576-009-0054-6>
19. *Peters SJ, Dyck DJ, Bonen A, Spriet LL* (1998) Effects of epinephrine on lipid metabolism in resting skeletal muscle. *Am J Physiol* 275(2): 300–309.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.275.2.E300>
20. *Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC* (2015) Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 872: 99–126.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5)
21. *Morrison-Nozick A, Anand P, Zhu H, Duan Q, Sabeh M, Prosdocimo DA, Lemieux ME, Nordsborg N, Russell AP, MacRae CA, Gerber AN, Jain MK, Haldar SM* (2015) Glucocorticoids enhance muscle endurance and ameliorate duchenne muscular dystrophy through a defined metabolic program. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(49): 6780–6789.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1512968112>
22. *Orchinik M, Weiland N, McEwen B* (1994) Adrenalectomy selectively regulates GABAA receptor subunit expression in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 5(5): 451–458.  
<https://doi.org/10.1006/mcne.1994.1055>
23. *Van Loon G, Shum A, Sole M* (1981) Decreased brain serotonin turnover after short term (two-hour) adrenalectomy in rats: a comparison of four turnover methods. *Endocrinology* 108(4): 1392–1402.  
<https://doi.org/10.1210/endo-108-4-1392>
24. *Santibacez M, Gysling K, Forray M* (2005) Adrenalectomy decreases corticotropin-releasing hormone gene expression and increases noradrenaline and dopamine extracellular levels in the rat lateral bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurosci Res* 81(1): 140–152.  
<https://doi.org/10.1002/jnr.20538>
25. *Волков ВЕ, Волков СВ* (2005) Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. *Вестн Чуваш универ* 2: 50–56. [*Volkov VE, Volkov SV* (2005) Erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract in the acute postoperative period. *Vest Chuvash univ* 2: 50–56. (In Russ)].
26. *Yusuf S, Adelaiye AB, Nok AJ, Ameh DA, Balogun EO* (2008) Effect of acute bilateral adrenalectomy and reserpine on gastric mucus secretion and mucosal injury in pyloric ligated rats. *Afr J Biotechnol* 7(17): 3143–3148.
27. *Hamadi N, Sheikh A, Madjid N, Lubbad L, Amir N, Shehab SA, Khelifi-Touhami F, Adem A* (2016) Increased pro-inflammatory cytokines, glial activation and oxidative stress in the hippocampus after short-term bilateral adrenalectomy. *BMC Neurosci* 17(1): 61.  
<https://doi.org/10.1186/s12868-016-0296-1>
28. *Wu K, Zhao M, Ma C, Zhang H, Liu X, Zhou L, Zhao J, Gao L, Wang D* (2017) Thyrotropin alters t cell development in the thymus in subclinical hypothyroidism mouse model. *Scand J Immunol* 85(1): 35–42.  
<https://doi.org/10.1111/sji.12507>. PMID: 27864993
29. *Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y* (2005) Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1): 77–81.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.10.008>
30. *Badihian S, Jalalpour P, Mirdamadi M, Moslehi M* (2016) Quality of life, anxiety and depression in patients with differentiated thyroid cancer under short term hypothyroidism induced by levothyroxine withdrawal. *Klin Onkol* 29(6): 439–444.
31. *Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Notario-Pacheco B, Cobo-Cuenca AI* (2019) Mood disorders in levothyroxine-treated hypothyroid women. *Int J Environ Res Public Health* 16(23): 4776.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph16234776>

32. Демченко ОМ (2014) Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози. Теорет мед 19(1): 10–15. [Demchenko OM (ed) (2014) Psycho-emotional status of rats with thyroid dysfunction. Theoret Med 19(1): 10–15. (In Ukr)].
33. Jawad A (2018) The consequences of terrorist and military operations in three regions of baghdad, iraq on serotonin and thyroid function. J Al-Nahrain University Sci 21: 32–36.  
<https://doi.org/10.22401/JNUS.21.2.05>
34. Ito JM, Valcana T, Timiras PS (1977) Effect of hypo- and hyperthyroidism on regional monoamine metabolism in the adult rat brain. Neuroendocrinology 24(7): 55–64.  
<https://doi.org/10.1159/000122696>
35. Lee EH, Kim SM, Kim CH, Pagire SH, Pagire HS, Chung HY, Ahn JH, Park CH (2019) Dopamine neuron induction and the neuroprotective effects of thyroid hormone derivatives. Sci Rep 9: 13659.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49876-6>
36. Vazquez-Anaya G, Martinez B, Soñanez-Organis JG, Nakano D, Nishiyama A, Ortiz RM (2017) Exogenous thyroxine improves glucose intolerance in insulin-resistant rats. J Endocrinol 232(3): 501–511.  
<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0428>
37. Ucci S, Renzini A, Russi V, Mangialardo C, Cammarata I, Cavioli G, Santaguida MG, Virili C, Centanni M, Adamo S, Moresi V, Verga-Falzacappa C (2019) Thyroid hormone protects from fasting-induced skeletal muscle atrophy by promoting metabolic adaptation. Int J Mol Sci 20(22): 5754.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20225754>
38. Nicolaisen TS, Klein AB, Dmytriyeva O, Lund J, Ingerslev LR, Fritzen AM, Carl CS, Lunds-gaard AM, Frost M, Ma T, Schjerling P, Gerhart-Hines Z, Flamant F, Gauthier K, Larsen S, Richter EA, Kiens B, Clemmensen C (2020) Thyroid hormone receptor  $\alpha$  in skeletal muscle is essential for T3-mediated increase in energy expenditure. FASEB J 34(11): 15480–15491.  
<https://doi.org/10.1096/fj.202001258RR>
39. Zhou J, Gauthier K, Ho JP, Lim A, Zhu XG, Han CR, Sinha RA, Cheng SY, Yen PM (2021) Thyroid hormone receptor  $\alpha$  regulates autophagy, mitochondrial biogenesis, and fatty acid use in skeletal muscle. Endocrinology 162(8): 112.  
<https://doi.org/10.1210/endocr/bqab112>
40. Bloise FF, Cordeiro A, Ortega-Carvalho TM (2018) Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. J Endocrinol 236(1): 57–68.  
<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0611>
41. Mei H, Yang C, Xie Q, Yang Y, Luo X, Jiao H, Gan L (2019) Effects of  $\gamma$ -aminobutyric acid on aggressive behaviour, jejunum villus morphology, serum biochemical indicators and hippocampal neuropeptide mRNA levels in piglets at weaning with mixing. Czech J Anim Sci 64: 151–159.  
<https://doi.org/10.17221/33/2018-CJAS>

## The Importance of Adrenal Hormones in the Implementation Stress-Protective Effect of Small Doses of L-thyroxine

E. A. Gusakova<sup>a, \*</sup>, and I. V. Gorodetskaya<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus*

*\*e-mail: elena-gusakova83@mail.ru*

Previously, the possibility of increasing the body's resistance to stress with small doses of L-thyroxine was shown. It has not been established whether this effect is related to the action of L-thyroxine itself or is mediated by its activation/potentialization of the effects of other hormones. The aim of the work is to study the role of adrenal hormones in the realization of the protective effect of low doses of L-thyroxine under stress. The work was performed on white mongrel male rats. Stress was modeled by a «time deficit» situation. L-thyroxine was administered in small, close to physiological doses according to the following scheme: the first week – 1.5 µg/kg, the second week – 2.0 µg/kg, the third week – 2.5 µg/kg, the fourth week – 3.0 µg/kg. It was found that stress exposure increases the concentration of iodine-containing thyroid hormones (ITH) in the blood by 23–44%, corticosteroids by 40%, the relative mass (RM) of the adrenal glands by 31%; reduces the RM of the thymus and spleen by 26 and 14%, the level of insulin by 46%; causes damage to the gastric mucosa (GM) with the damage index (DI) is 1.36; increases physical endurance, motor activity and anxiety of animals, reducing the intensity of research reactions. Bilateral adrenalectomy (BA) prevents the activation of thyroid function and eliminates the growth of physical endurance, changes the structure of behavior, determines more significant damage to the GM (DI is 2.7), increased anxiety, inhibition of research behavior under stress. BA limits the protective effect of L-thyroxine under stress, which is manifested by lower values of horizontal motor and research activity, higher anxiety in rats and damage to GM (after administration of L-thyroxine DI under stress without BA is 0.12; against BA is 1.19). This corresponds to a lower concentration of ITH in the blood (by 14–43%). Consequently, small doses of L-thyroxine have a stress-protective effect. BA limits, but does not completely prevent its implementation. This indicates that adrenal hormones play an important but not decisive role in the formation of the anti-stress effect of L-thyroxine.

*Keywords:* iodine-containing thyroid hormones, stress, adrenalectomy