Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №6, с. 106–112
https://doi.org/10.17116/jnevro2023123061106

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 6, pp. 106–112
https://doi.org/10.17116/jnevro2023123061106

Значение медиаторного и гормонального звеньев симпатико-адреналовой системы в реализации анксиолитического эффекта близких к физиологическим доз L-тироксина при стрессе

© Е.А. ГУСАКОВА, И.В. ГОРОДЕЦКАЯ

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Минздрава Республики Беларусь, Витебск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние малых доз L-тироксина на уровень тревожности животных при стрессе и проанализировать роль медиаторного и гормонального звеньев симпатико-адреналовой системы в его реализации.

Материал и методы. Исследование выполнено на 78 белых половозрелых беспородных крысах-самцах. Стресс моделировали по методике «дефицита времени». Химическую симпатэктомию осуществляли путем внутрибрюшинного введения гуанетидина в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней. Двустороннюю адреналэктомию выполняли по методу Я.М. Кабака. L-тироксин вводили внутрижелудочно в течение 28 дней в малых дозах (1,5—3 мкг/кг). Уровень тревожности определяли в тесте «открытое поле». Содержание йодсодержащих гормонов щитовидной железы (ЙГЩЖ) в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом.

Результаты. Установлено, что стресс активирует тиреоидную функцию (рост концентрации ЙГЩЖ на 23—44%, $p<0,01$) и увеличивает уровень тревожности животных (повышение общей длительности замирания на 21%, $p<0,05$, и времени неподвижности на периферии на 25%, $p<0,01$). Десимпатизация не влияет на рост тревожности крыс, перенесших стресс, тогда как адреналэктомия способствует его повышению (увеличение общей длительности замирания и таковой на периферии на 15 и 14%, $p<0,05$). Введение L-тироксина минимизирует подъем содержания ЙГЩЖ в крови (на 16—27%, $p<0,05$) и оказывает анксиолитическое действие при стрессе (предотвращает увеличение общей длительности замирания и времени неподвижности на периферии). Как десимпатизация, так и, особенно, адреналэктомия несколько минимизируют, но не препятствуют полностью осуществлению противотревожного действия L-тироксина в условиях стресса.

Заключение. В формировании противотревожного эффекта ЙГЩЖ имеет значение их центральное стресс-лимитирующее влияние, ограничивающее мобилизацию как медиаторного, так и гормонального звена симпатико-адреналовой системы. Роль последних в реализации стресс-протективного эффекта ЙГЩЖ не является определяющей.

Ключевые слова: *тревожность, стресс, йодсодержащие гормоны щитовидной железы.*

Информация об авторах:
Гусакова Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-9150-5685
Городецкая И.В. — https://orcid.org/0000-0002-7388-4244
Автор, ответственный за переписку: Гусакова Е.А. — e-mail: elena-gusakova83@mail.ru

Как цитировать:
Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Значение медиаторного и гормонального звеньев симпатико-адреналовой системы в реализации анксиолитического эффекта близких к физиологическим доз L-тироксина при стрессе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(6):106–112. https://doi.org/10.17116/jnevro2023123061106

The role of the mediator and hormonal links of the sympathetic-adrenal system in the anxiolytic effect of close to physiological doses of L-thyroxine under stress

© E.A. GUSAKOVA, I.V. GORODETSKAYA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Ministry of Health of the Republic of Belarus, Vitebsk, Belarus

Abstract

Objective. To study an effect of small doses of L-thyroxine on the level of anxiety in animals under stress and to analyze the role of the mediator and hormonal links of the sympathetic-adrenal system in its implementation.

Material and methods. The study was performed on 78 white outbread male rats. Stress was modeled using the «time deficit» method. Chemical sympathectomy was performed by intraperitoneal injection of guanetidine at a dose of 30 mg/kg for 28 days. Bilateral adrenalectomy was performed according to the method of Y.M. Kabak. L-thyroxine was injected intragastrically for 28 days in small doses (1.5—3 μg/kg). The level of anxiety was determined in the «open field» test. The content of iodine-containing thyroid hormones (ICTH) in the blood serum was evaluated by the enzyme immunoassay.

Results. It has been found that stress activates thyroid function (an increase in the concentration of ICTH by 23—44%, $p<0.01$) and increases the level of anxiety in animals (an increase in the total resting time by 21%, $p<0.05$ and the resting time in periphery — by 25%, $p<0.01$). Chemical sympathectomy does not affect the growth of anxiety in rats who have undergone stress, whereas adrenalectomy contributes to its increase (an increase in the total resting time and the resting time in periphery by 15 and 14%, $p<0.05$). The injection of L-thyroxine minimizes the increase in the content of ICTH in the blood (by 16—27%, $p<0.05$) and has an anxiolytic effect under stress (prevents an increase in the total resting time and the resting time in periphery). Both chemical sympathectomy and, especially, adrenalectomy somewhat minimize, but do not completely prevent the implementation of the anti-anxiety effect of L-thyroxine under stress.
Conclusion. In the formation of the anti-anxiety effect of ICTH, their central stress-limiting influence is important, limiting the mobilization of both the mediator and hormonal links of the sympathetic-adrenal system. The role of the latter in the implementation of the stress-protective effect of thyroid cancer is not decisive.

Keywords: *anxiety, stress, iodine-containing thyroid hormones.*

Information about the authors:
Gusakova E.A. — https://orcid.org/0000-0001-9150-5685
Gorodetskaya I.V. — https://orcid.org/0000-0002-7388-4244
Corresponding author: Gusakova E.A. — e-mail: elena-gusakova83@mail.ru

To cite this article:
Gusakova EA, Gorodetskaya IV. The role of the mediator and hormonal links of the sympathetic-adrenal system in the anxiolytic effect of close to physiological doses of L-thyroxine under stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(6):106–112. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2023123061106

Воздействие экстремальных факторов среды вызывает комплекс эндокринных, автономных, поведенческих реакций, проявления которых вариабельны и зависят от природы стрессора. В их реализации на начальной стадии стресс-реакции известно значение симпатико-адреномедуллярной и симпатико-нервной катехоламинергических систем [1]. Доказано, что активацию стресс-системы ограничивает антистресс-система [2], важную роль в которой играют йодсодержащие гормоны щитовидной железы (ЙГЩЖ) [3]. Однако не установлено, как и на каком этапе симпатико-адреналовой реакции — активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (реализует медиаторное звено симпатико-адреналовой системы) или реакции «битва-бегство» (центральный орган — мозговой слой надпочечников, гормональное звено симпатико-адреналовой системы) — оказывают свое действие ЙГЩЖ. Одним из методических подходов к решению данной задачи может служить анализ влияния малых, близких к физиологическим доз L-тироксина, проявляющих, как показано в предыдущих работах [4], стресс-протективный эффект на выраженность стресс-реакции у животных, подвергнутых, с одной стороны, симпат-, с другой — адреналэктомии. Как один из параметров, позволяющих оценить уровень стресса, в настоящем исследовании нами использовалась оценка состояния тревожности, формирование которого неизбежно сопутствует стрессу [5].

Цель исследования — изучить влияние малых доз L-тироксина на уровень тревожности животных при стрессе и проанализировать роль медиаторного и гормонального звеньев симпатико-адреналовой системы в его реализации.

Материал и методы

Исследование выполнено на 78 белых половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220—240 г с соблюдением требований гуманного обращения с экспериментальными животными.

Было сформировано 12 экспериментальных групп по 6 особей в каждой: 1 — Контроль (крысы получали 1% крахмальный клейстер в течение 28 дней), 2 — Стресс (получали 1% крахмальный клейстер и затем были подвергнуты действию стресса), 3 — Тироксин (получали L-тироксин), 4 — Тироксин+стресс (получали L-тироксин и затем были подвергнуты действию стресса), 5 — Десимпатизация (получали 1% крахмальный клейстер и гуанетидин), 6 — Десимпатизация+стресс (получали 1% крахмальный клейстер и гуанетидин, затем были подвергнуты действию стресса), 7 — Тироксин+десимпатизация (получали L-тироксин и гуанетидин), 8 — Тироксин+десимпатизация+стресс (получали L-тироксин и гуанетидин, затем были подвергнуты действию стресса), 9 — Адреналэктомия (получали 1% крахмальный клейстер и были подвергнуты двустороннему удалению надпочечников), 10 — Адреналэктомия+стресс (получали 1% крахмальный клейстер, были подвергнуты адреналэктомии и действию стресса), 11 — Тироксин+адреналэктомия (получали L-тироксин и были подвергнуты адреналэктомии), 12 — Тироксин+адреналэктомия+стресс (получали L-тироксин, были подвергнуты адреналэктомии и действию стресса).

Для воспроизведения эмоционального стресса использовали ситуацию «дефицита времени» [6]: крыс помещали в спиралевидно закрученный шланг, который заполняли холодной водой, поэтому животное вынуждено было быстро перемещаться вверх по ходу спирали. Состояние эмоционального стресса формировалось за счет того, что крыса никак не могла повлиять своими действиями на ситуацию, в которой оказалась. Это обстоятельство вызывало формирование отрицательных эмоций, которые, согласно современным акцентам в классической концепции стресса [7], признаются в качестве первичной реакции на конфликтную ситуацию.

L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп») вводили внутрижелудочно металлическим зондом с шаровидным наконечником в 1% крахмальном клейстере в течение 28 дней в постепенно возрастающих дозах, условно названных нами малыми (1-я неделя — 1,5 мкг/кг;

2-я неделя — 2 мкг/кг; 3-я неделя — 2,5 мкг/кг; 4-я неделя — 3 мкг/кг), не изменяющих уровень ЙГЩЖ в крови, частоту сердечных сокращений, прирост массы тела животных.

Десимпатизацию вызывали введением гуанетидина (Guanethidine monosulfate, Sigma) — внутрибрюшинно в физиологическом растворе в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней. Адреналэктомию выполняли с двух сторон по методу Я.М. Кабака [8] под эфирным наркозом. После операции крысы получали изотонический раствор NaCl в качестве питьевой воды для компенсации потерь натрия в отсутствие альдостерона. Забой животных осуществляли через 14 дней после адреналэктомии.

Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения L-тироксина (внутрижелудочно, жестким зондом) крысам всех групп, за исключением интактной, также вводили 1% крахмальный клейстер таким же способом и в течение такого же срока.

Декапитацию животных осуществляли под уретановым наркозом (внутрибрюшинно 1 г/кг).

Для оценки уровня тревожности применяли тестирование в «открытом поле» (в течение 3 мин в затемненной комнате) с использованием видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0.

Концентрацию ЙГЩЖ — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), их свободных фракций (T_3 св, T_4 св), тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Использовали наборы реактивов T_3 общий-ИФА-БЕСТ, T_4 общий-ИФА-БЕСТ, ТТГ-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор Бест», Россия), ДС-ИФА-Тироид-Т3 свободный, ДС-ИФА-Тироид-T_4 свободный (ООО «НПО диагностические системы», Россия).

Для *статистической обработки* данных применяли программу Statistica 10.0 («StatSoftinc.», STA999K347156-W). После первоначального определения характера распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка было установлено, что оно отличалось от нормального, поэтому использовали непараметрические методы оценки значимости различий. При межгрупповом сравнении для анализа различий по количественным параметрам применяли *U*-критерий Манна—Уитни. Критическим уровнем значимости был принят $p<0,05$.

Результаты

Стресс вызвал повышение концентрации всех фракций ЙГЩЖ в крови на 23—44%. В ответ на это сывороточный уровень ТТГ снижался на 66% **(табл. 1)**. Продолжительность пребывания животных в центральной зоне поля не изменилась. Общая длительность замирания увеличилась на 21% за счет повышения времени неподвижности в периферической зоне, которое возросло на 25% **(табл. 2)**.

Следовательно, стресс активирует тиреоидную функцию, что приводит к падению содержания ТТГ в крови. Уровень тревожности животных в этих условиях повышается.

Введение L-тироксина не изменило концентрацию ЙГЩЖ и ТТГ в крови и вместе с тем увеличило продолжительность пребывания крыс в центре поля на 31%, как и длительность их замирания в указанной зоне на 17%. Следовательно, введение L-тироксина в малых дозах не влияет на ЙГЩЖ и способствует снижению уровня тревожности животных.

У крыс, получавших L-тироксин и перенесших стресс, содержание ЙГЩЖ в крови увеличилось, как и у животных, стрессированных без L-тироксина, но в меньшей степени — на 7—25%. Сывороточная концентрация ТТГ падала, как и в группе Стресс, но менее существенно — только на 38%. Параметры, отражающие уровень тревожности крыс, в отличие от группы Стресс, не изменялись. Следовательно, введение L-тироксина минимизирует стимуляцию функции щитовидной железы при стрессе за счет более эффективного срабатывания короткой цепи обратной связи в системе гипофиз—щитовидная железа и вместе с тем оказывает анксиолитическое действие в этих условиях.

Введение гуанетидина привело к снижению сывороточной концентрации всех форм ЙГЩЖ на 10—21%. Содержание ТТГ в крови, напротив, возросло — на 294%. Показатели, характеризующие тревожность животных, не изменялись. Следовательно, десимпатизация несколько подавляет функцию щитовидной железы и не влияет на тревожность крыс.

Стресс у десимпатизированных животных, в отличие от аналогичного воздействия у крыс без дефицита симпатических влияний, не вызвал повышения концентрации ЙГЩЖ в крови. Несмотря на это, уровень ТТГ значительно снизился — на 144%.

Симпатэктомия не оказала влияния на вызванное стрессом возрастание тревожности крыс: общая длительность замирания и длительность неподвижности в периферической зоне повышались в такой же степени — на 34 и 46%. Следовательно, дефицит симпатических влияний препятствует активации функции щитовидной железы при стрессе и практически не влияет на увеличение тревожности крыс в этих условиях. Этот факт может быть объяснен отсутствием норадреналина в этих условиях, который, помимо классических эффектов, стимулирует способность центральных ГАМКергических синапсов проявлять пластичность, что контролирует активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Эффект опосредован активацией β-адренорецепторов, приводящей к up-регуляции метаботропного глутаматного рецептора 1. В свою очередь это вызывает зависимую от него долговременную потенциацию в ГАМКергических синапсах, проявляющуюся в появлении новых функционирующих синапсов, вследствие чего изменяется емкость хранения информации в них [9]. Данный эффект устраняется десимпатизацией в наших опытах.

Введение близких к физиологическим доз L-тироксина симпатэктомированным крысам незначительно увеличило содержание ЙГЩЖ в крови — на 7—13%, при этом уровень ТТГ уменьшился существенно — на 255%.

Вместе с тем L-тироксин несколько снизил тревожность десимпатизированных крыс: длительность замирания в периферической зоне уменьшилась на 29%. Следовательно, у симпатэктомированных крыс, которым вводили L-тироксин, по сравнению с животными, не получавшими указанный препарат и подвергнутыми десимпатизации, на фоне более высокой концентрации ЙГЩЖ в крови уровень тревожности был меньше.

Стресс у десимпатизированных животных, получавших L-тироксин, не вызвал падения содержания ЙГЩЖ в крови, как это имело место в аналогичной группе без L-тироксина. Напротив, наблюдалось его несущественное возрастание — на 7—24%. Концентрация ТТГ в крови, напротив, снижалась — на 85%. Продолжительность пребывания в центре поля и длительность замирания в нем, как и у животных группы Десимпатизация+стресс, не изменялись. Общая длительность неподвижности и таковая

Таблица 1. **Влияние введения близких к физиологическим доз L-тироксина на уровень йодсодержащих тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови животных с удаленными или интактными надпочечниками в условиях стресса**

Table 1. **Effect of injection of L-thyroxine in physiological doses on the level of iodine-containing thyroid and thyroid-stimulating hormones in the blood of animals with removed or intact adrenal glands under stress**

Группа животных	Т3, нмоль/л	Т4, нмоль/л	Т3 св, пг/мл	Т4 св, пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
1. Контроль	1,50 (1,48; 1,56)	70,39 (63,39; 74,37)	1,73 (1,66; 1,82)	11,56 (10,62; 12,32)	0,076 (0,067; 0,084)
2. Стресс	1,85 (1,74; 2,02)	90,13 (84,34; 98,13)	2,28 (2,22; 2,71)	16,70 (15,84; 17,92)	0,026 (0,015; 0,038)
Достоверность различий между группами 1 и 2	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
3. Тироксин	1,54 (1,50; 1,55)	75,58 (73,87; 77,90)	1,85 (1,79; 1,91)	12,06 (10,46; 12,81)	0,076 (0,073; 0,079)
Достоверность различий между группами 1 и 3	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
4. Тироксин+стресс	1,65 (1,59; 1,67)	81,57 (80,92; 82,63)	2,12 (2,08; 2,16)	14,96 (14,35; 15,29)	0,047 (0,042; 0,052)
Достоверность различий между группами 2 и 4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,05$
5. Десимпатизация	1,35 (1,34; 1,36)	57,91 (57,25; 60,57)	1,50 (1,47; 1,53)	9,09 (8,61; 9,52)	0,224 (0,203; 0,240)
Достоверность различий между группами 1 и 5	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
6. Десимпатизация +стресс	1,34 (1,33; 1,34)	53,67 (50,20; 54,63)	1,48 (1,48; 1,49)	8,44 (7,70; 9,31)	0,114 (0,102; 0,148)
Достоверность различий между группами 2 и 6	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
7. Тироксин+десимпатизация	1,46 (1,45; 1,51)	65,01 (61,98; 66,82)	1,63 (1,61; 1,69)	10,66 (10,00; 11,06)	0,106 (0,096; 0,119)
Достоверность различий между группами 1 и 7	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,1$	$p>0,05$	$p<0,01$
8. Тироксин+десимпатизация+стресс	1,56 (1,54; 1,61)	75,73 (74,17; 77,90)	1,93 (1,87; 1,97)	13,35 (11,82; 14,65)	0,041 (0,038; 0,055)
Достоверность различий между группами 2 и 8	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,1$
Достоверность различий между группами 4 и 8	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$	$p>0,05$
9. Адреналэктомия	1,76 (1,75; 1,96)	88,17 (81,92; 93,30)	2,24 (2,21; 2,57)	16,39 (15,44; 17,25)	0,241 (0,218; 0,306)
Достоверность различий между группами 1 и 9	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
10. Адреналэктомия+стресс	1,29 (1,25; 1,33)	55,54 (54,43; 57,45)	1,32 (1,06; 1,41)	7,00 (6,73; 7,41)	0,032 (0,021; 0,042)
Достоверность различий между группами 2 и 10	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$
11. Тироксин+адреналэктомия	1,62 (1,57; 1,65)	76,94 (75,48; 80,72)	2,05 (2,00; 2,10)	14,15 (13,04; 14,82)	0,112 (0,096; 0,125)
Достоверность различий между группами 1 и 11	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$	$p<0,01$
12. Тироксин+адреналэктомия+стресс	1,45 (1,39; 1,46)	65,56 (61,28; 67,52)	1,64 (1,60; 1,68)	9,93 (9,19; 10,57)	0,099 (0,090; 0,119)
Достоверность различий между группами 2 и 12	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
Достоверность различий между группами 4 и 12	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2: каждая экспериментальная группа состояла из 6 животных. Результаты представлены в виде (LQ; UQ), где Me — медиана, (LQ; UQ) — интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ).
Note. Here and in table 3: each experimental group consisted of 6 animals. The results are presented in the form of Me (LQ; UQ), where Me is the median, (LQ; UQ) is the interquartile interval: the upper bound of the lower quartile (LQ) and the lower bound of the upper quartile (UQ).

на периферии увеличивались, но менее существенно — на 12 и 7%. Следовательно, введение L-тироксина десимпатизированным крысам оказывает стресс-протективный эффект, проявляющийся в снижении тревожности животных, однако менее выраженный, чем у крыс с интактной симпатической нервной системой, чему соответствует и более низкий уровень ЙГЩЖ в крови.

Адреналэктомия привела к увеличению содержания ЙГЩЖ в крови на 17—42%. Несмотря на это, концентрация ТТГ в крови также возрастала — на 317%. Общая длительность замирания животных и таковая на периферии увеличивались — на 15 и 14%. Следовательно, адреналэктомия стимулирует функцию щитовидной железы (в отличие от симпатэктомии, которая ее незначительно угнетает),

Таблица 2. **Влияние введения малых доз L-тироксина на уровень тревожности крыс, подвергнутых адреналэктомии или десимпатизации, при стрессе**

Table 2. **Effect of injection of small doses of L-thyroxine on the anxiety level of rats subjected to adrenalectomy or desimpatization under stress**

Группа животных	Время пребывания в центре, %	Общая длительность замирания, %	Длительность замирания на периферии, %	Длительность замирания 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)
Достоверность различий между группами 1 и 2	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$	$p>0,05$
3. Тироксин	44,72 (31,95; 55,47)	50,80 (46,83; 57,12)	32,70 (24,54; 40,20)	19,14 (9,76; 23,44)
Достоверность различий между группами 1 и 3	$p<0,01$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$
4. 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)
Достоверность различий между группами 2 и 4	$p<0,01$	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
5. Десимпатизация	18,24 (7,81; 25,88)	57,96 (50,52; 63,73)	50,44 (43,45; 57,10)	7,16 (6,27; 9,13)
Достоверность различий между группами 1 и 5	$p>0,05$	$p<0,1$	$p>0,05$	$p>0,05$
6. Десимпатизация+стресс	13,11 (8,61; 16,46)	72,86 (66,21; 79,09)	66,75 (58,96; 68,20)	8,30 (5,38; 12,34)
Достоверность различий между группами 2 и 6	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$
7. Тироксин+десимпатизация	27,26 (23,07; 30,26)	45,10 (42,59; 53,68)	37,67 (33,03; 38,18)	10,66 (7,34; 16,32)
Достоверность различий между группами 1 и 7	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$
8. Тироксин+десимпатизация+стресс	26,20 (17,62; 30,43)	56,97 (51,55; 61,85)	44,55 (39,27; 53,04)	11,18 (8,73; 13,29)
Достоверность различий между группами 2 и 8	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
Достоверность различий между группами 4 и 8	$p<0,05$	$p>0,05$	$p<0,1$	$p>0,05$
9. Адреналэктомия	14,79 (9,62; 20,99)	58,21 (56,88; 70,72)	52,48 (50,16; 62,39)	7,62 (3,14; 9,50)
Достоверность различий между группами 1 и 9	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
10. Адреналэктомия+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)
Достоверность различий между группами 2 и 10	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
11. Тироксин+адреналэктомия	25,18 (20,72; 28,02)	46,96 (35,73; 49,78)	36,84 (28,22; 42,67)	8,91 (7,51; 10,57)
Достоверность различий между группами 1 и 11	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,1$
12. Тироксин+адреналэктомия+стресс	15,71 (13,02; 18,99)	52,87 (46,86; 60,19)	49,06 (43,18; 56,34)	3,97 (2,45; 5,29)
Достоверность различий между группами 2 и 12	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
Достоверность различий между группами 4 и 12	$p<0,01$	$p>0,05$	$p<0,1$	$p<0,1$

Примечание. Величина всех приведенных параметров указана в процентах от общего времени нахождения животных в тесте «открытое поле».
Note. The value of all the above parameters is indicated as a percentage of the total time spent by animals in the «open field» test.

что связано с бóльшим возрастанием уровня ТТГ в крови, и приводит к повышению тревожности животных, не наблюдавшемуся у десимпатизированных крыс. По нашему мнению, это обусловлено тем, что после адреналэктомии изменяется активность нейросистем, от которых зависит уровень тревожности: увеличивается уровень норадреналина, дофамина в головном мозге [10] и снижается обмен серотонина в стволе мозга, гипоталамусе и гиппокампе [11]; повышается уровень мРНК α1- и γ2-рецепторов ГАМК в СА3, мРНК α2 в зубчатой извилине гиппокампе, в то время как содержание мРНК β2 уменьшается [12].

Кроме того, следствием адреналэктомии является отсутствие гормонов не только мозгового, но и коркового вещества надпочечников, которые, наряду с основными биологическими эффектами, влияют на активность систем тормозных медиаторов. Глюкокортикоиды оказывают

быстрое действие на высвобождение глутамата и ГАМК через активацию постсинаптических мембрано-ассоциированных рецепторов и высвобождение ретроградных мессенджеров: подавляют высвобождение глутамата (посредством ретроградного высвобождения эндоканнабиноидов), зависящего от активации Gαs-субъединицы G-белка и цАМФ-активации цАМФ-зависимой протеинкиназы; способствуют высвобождению ГАМК в синапсе (посредством ретроградного высвобождения нейронального NO, которое опосредуется Gβγ-сигналлингом, приводящим к активации нейрональной синтазы NO) [13]. Альдостерон участвует в регуляции активности двух нейромодуляторных путей — ангиотензинергического и пути альдостерон-эндогенный уабаин, позволяющих ЦНС быстро и эффективно изменять активность симпатической нервной системы, в том числе за счет влияния на высвобождение ГАМК [14]. Половые гормоны изменяют ГАМКергическую трансмиссию за счет воздействия на ГАМКергические постсинаптические токи в синапсах, образованных аксонами нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон, что изменяет ответ нейронов на ГАМК [15].

Стресс у адреналэктомированных крыс, в отличие от аналогичного воздействия у животных с интактными надпочечниками, у которых он вызвал активацию тиреоидной функции, сопровождался снижением концентрации ЙГЩЖ в крови на 31—81%. Уровень ТТГ при этом также падал — на 275%. Продолжительность пребывания в центре «открытого поля» и длительность замирания животных в нем, в отличие от крыс с интактными надпочечниками, перенесших стресс, у которых они не изменялись, уменьшались на 10 и 7%. Общая длительность замирания и таковая на периферии повышались в бóльшей степени — на 30 и 34%. Следовательно, адреналэктомия предупреждает стимуляцию тиреоидной функции и, напротив, определяет ее угнетение при стрессе и вместе с тем провоцирует более существенное, чем у животных группы Стресс, возрастание уровня тревожности животных. В плане нашего изложения важно подчеркнуть, что последний был выше и по сравнению с группой Десимпатизация+стресс, что коррелировало с более низким содержанием ЙГЩЖ в крови.

Введение близких к физиологическим доз L-тироксина адреналэктомированным крысам вызвало незначительное падение концентрации ЙГЩЖ в крови — на 9—20%, ТТГ — более существенное: на 170%. Уровень тревожности снизился: общая длительность замирания и таковая в периферической зоне уменьшились на 42 и 16%, продолжительность пребывания в центральной зоне, напротив, увеличилась — на 10%. Следовательно, введение L-тироксина крысам с удаленными надпочечниками несколько ограничивает активацию функции щитовидной железы и значительно уменьшает тревожность крыс в этих условиях.

Стресс у адреналэктомированных крыс, которым вводили L-тироксин, вызвал снижение концентрации ЙГЩЖ в крови, как и у животных с интактными надпочечниками, подвергнутыми стрессу, однако менее выраженное — на 12—36%. Уровень ТТГ в крови не изменялся. Параметры тревожности увеличивались, как и в группе Адреналэктомия+стресс, но менее существенно: продолжительность пребывания и время замирания в центре падали на 10 и 5%, длительность неподвижности на периферии возрастала — на 12%. Общая длительность замирания, в отличие от указанной группы, не повышалась. Следовательно, введение L-тироксина адреналэктомированным крысам оказало защитный эффект в условиях стресса, проявляющийся в ограничении тревожности животных. Этому соответствовал и более высокий уровень ЙГЩЖ в крови.

Выявленное нами анксиолитическое действие L-тироксина, по данным литературы, может быть связано с влиянием ЙГЩЖ на активность норадрен-, дофамин-, серотонин-, ГАМКергической систем. Так, показано, что существует прямая морфологическая связь между центральными тирон- и норадренергической системами (T_3 является котрансмиттером с норадреналином в адренергической нервной системе) [16]. L-тироксин модулирует реактивность α1-адренорецепторов изолированных колец аорты крыс за счет усиления β2-адренергической стимуляции [17]. T_3 и T_4 вызывают дифференцировку нейрональных клеток-предшественников в дофаминергические нейроны, оказывают стимулирующее действие на их индукцию и созревание, проявляют протективный эффект при ишемии [18]. ЙГЩЖ запускают новые механизмы и потенциальную стратегию дифференцировки дофаминергических нейронов (эффект опосредован рецептором α1) [19].

Введение ЙГЩЖ гипотиреоидным животным повышает концентрацию серотонина (5-НТ) в коре головного мозга и вызывает десенситизацию аутоингибиторных 5-НТ1А рецепторов в области шва, приводя к растормаживанию высвобождения серотонина гиппокампом; повышает чувствительность кортикальных 5-НТ2 рецепторов. Следовательно, ЙГЩЖ стимулируют серотонинергическую нейротрансмиссию [20]. Введение тироксина снижает содержание глутаминовой кислоты и активность трансаминазы ГАМК, повышает уровень ГАМК и активность глутаматдекарбоксилазы в гипоталамусе, мозжечке и коре головного мозга [21]; увеличивает содержание ГАМК в неокортексе [22]. Кроме этого, ЙГЩЖ могут влиять на ГАМКергическую трансмиссию через модуляцию функции ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, усиливающих тормозной эффект ГАМК [23].

Вследствие указанной возможности влиять на активность тормозных нейромедиаторных систем ЙГЩЖ используются в психической практике.

Таким образом, в проведенном исследовании установлен противотревожный эффект L-тироксина при стрессе и доказано значение медиаторного и гормонального звеньев симпатико-адреналовой системы в его реализации. Анксиолитическое действие L-тироксина у адреналэктомированных крыс выражено меньше, чем у десимпатизированных животных, о чем свидетельствуют следующие факты: по сравнению с группой Тироксин+десимпатизация в группе Тироксин+десимпатизация+стресс изменялись два показателя, характеризующие тревожность (общая длительность замирания и таковая на периферии), а в группе Тироксин+адреналэктомия+стресс по отношению к группе Тироксин+адреналэктомия — три (время пребывания и время замирания в центре, длительность замирания на периферии); уровень тревожности в группе Тироксин+десимпатизация+стресс был меньше, чем в группе Стресс, по всем показателям, тогда как в группе Тироксин+адреалэктомия+стресс — только по двум (общая длительность неподвижности и таковая на периферии); по сравнению с их величинами в группе Тироксин+десимпатизация+стресс у крыс с удаленными надпочечниками, получавших L-тироксин и подвергнутых стрессу, продолжительность пребывания в центре и длительность замирания в нем были ниже на 10 и 7%, т.е. животные этой группы больше времени находились на периферии «открытого поля», что указывает на более высокий уровень

их тревожности. В то же время концентрация ЙГЩЖ в крови крыс группы Тироксин+адреналэктомия+стресс была ниже, чем у животных группы Тироксин+десимпатизация+стресс.

Заключение

В целом полученные данные свидетельствуют, что дефицит симпатических нервных влияний, особенно удаление надпочечников, минимизируют, но не предотвращают реализацию противотревожного эффекта близких к физиологическим доз L-тироксина в условиях стресса. Это доказывает, что медиаторное и гормональное звенья симпатико-адреналовой системы играют определенную роль в его осуществлении, но их значение не является решающим.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ross J, Van Bockstaele E. The role of catecholamines in modulating responses to stress: sex-specific patterns, implications, and therapeutic potential for post-traumatic stress disorder and opiate withdrawal. *The European Journal of Neuroscience*. 2020;52(1):2429-2465. https://doi.org/10.1111/ejn.14714
2. Крыжановский Г.Н. *Основы общей патофизиологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
Kryzhanovskij GN. *Fundamentals of general pathophysiology*. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011. (In Russ.).
3. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Влияние малых доз L-тироксина на устойчивость к стрессу животных с экспериментально вызванным дефицитом симпатических нервных влияний. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021;107(3):352-373.
Gusakova EA, Gorodeckaya IV. The effect of low doses of L-thyroxine on stress resistance of animals with experimentally induced deficiency of sympathetic nervous influences. *Rossijskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2021;107(3):352-373. (In Russ.).
https://doi.org/10.31857/S0869813921030067
4. Gorodetskaya I, Gusakova E. *Biomeditsinskaia Khimiia*. 2015;61(3):389-393. https://doi.org/10.18097/PBMC20156103389
5. Caruso M, Seemiller L, Fetherston T, et al. Adolescent social stress increases anxiety-like behavior and ethanol consumption in adult male and female C57BL/6J mice. *Scientific Reports*. 2018;8(1):10040. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28381-2
6. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Способ моделирования эмоционального стресса «Дефицита времени». *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(4):520-530.
Gusakova EA, Gorodeckaya IV. A method of modeling the emotional stress of «Time deficit». *Rossijskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(4):520-530. (In Russ.).
https://doi.org/10.1134/S0869813919040010
7. Du J, Huang J, An Y, Xu W. The relationship between stress and negative emotion: The Mediating role of rumination. *Clin Res Trials*. 2018;4(1):1-5. https://doi.org/10.15761/CRT.1000208
8. Кабак Я.М. *Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований*. М.: Изд-во Моск. ун-та; 1968.
Kabak YaM. *Practicum on endocrinology. Basic methods of experimental endocrinological research*. M.: Moscow University Press; 1968. (In Russ.).
9. Inoue W, Baimoukhametova D, Füzesi T, et al. Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses. *Nature Neuroscience*. 2013;16(5):605-612. https://doi.org/10.1038/nn.3373
10. Santibañez M, Gysling K, Forray M. Adrenalectomy decreases corticotropin-releasing hormone gene expression and increases noradrenaline and dopamine extracellular levels in the rat lateral bed nucleus of the stria terminalis. *Journal of Neuroscience Research*. 2005;81(1):140-152. https://doi.org/10.1002/jnr.20538
11. Van Loon G, Shum A, Sole M. Decreased brain serotonin turnover after short term (two-hour) adrenalectomy in rats: a comparison of four turnover methods. *Endocrinology*. 1981;108(4):1392-1402. https://doi.org/10.1210/endo-108-4-1392
12. Orchinik M, Weiland N, McEwen B. Adrenalectomy selectively regulates GABAA receptor subunit expression in the hippocampus. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 1994;5(5):451-458. https://doi.org/10.1006/mcne.1994.1055
13. Maxson D, Franco M, Tasker J. Glucocorticoids regulate glutamate and GABA synapse-specific retrograde transmission via divergent nongenomic signaling pathways. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(2):393-401. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4546-08.2009
14. Gabor A, Leenen F. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(8):1294-1303. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00553.2012
15. Berg T, Silveira M, Moenter S. Prepubertal Development of GABAergic Transmission to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons and Postsynaptic Response Are Altered by Prenatal Androgenization. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2018;38(9):2283-2293. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2304-17.2018
16. Dratman M, Martin J. The many faces of thyroxine. *AIMS Neuroscience*. 2020;7(1):17-29. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2020002
17. Pappas M, Mourouzis K, Karageorgiou H, et al. Thyroid hormone modulates the responsiveness of rat aorta to alpha1-adrenergic stimulation: an effect due to increased activation of beta2-adrenergic signaling. *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology*. 2009;28(6):474-478.
18. Lee E, Kim S, Kim C, et al. Dopamine neuron induction and the neuroprotective effects of thyroid hormone derivatives. *Scientific Reports*. 2019;9(1):13659. https://doi.org/10.1038/s41598-019-49876-6
19. Chen C, Ma Q, Chen X, et al. Thyroid Hormone-Otx2 Signaling Is Required for Embryonic Ventral Midbrain Neural Stem Cells Differentiated into Dopamine Neurons. *Stem cells and Development*. 2015;24(15):1751-1765. https://doi.org/10.1089/scd.2014.0489
20. Bauer M, Heinz A, Whybrow P. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Molecular Psychiatry*. 2002;7(2):140-156. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000963
21. Оруджева А.М. Влияние тироксина на метаболизм ГАМК в головном мозге крыс. *Естественные и технические науки*. 2011;56(6):154-157.
Orudzheva AM. Effect of thyroxine on GABA metabolism in the rat brain. *Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki*. 2011;56(6):154-157. (In Russ.).
22. Демченко О.М. Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залозі. *Теоретична медицина*. 2014;19(1):10-15.
Demchenko EM. Psycho-emotional state of rats under thyroid dysfunction. *Teoretichna Medicina*. 2014;19(1):10-15. (In Ukr.).
https://doi.org/10.26641/2307-0404.2014.1.24260
23. Литвинцев С.В., Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Новые возможности терапии тревожных расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 2007;3:73-79.
Litvincev SV, Uspenskij YP, Balukova EV. New opportunities in the treatment of anxiety disorders. *Rossijskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2007;3:73-79. (In Russ.).

Поступила 18.11.2021
Received 18.11.2021
Принята к печати 08.12.2022
Accepted 08.12.2022