

## ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ РАННИХ ГЕНОВ C-FOS И C-JUN В МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ДЕЙСТВИИ СТРЕССОРОВ ОТ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА

Евдокимова О.В.

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

*В опытах на 78 беспородных белых крысах-самцах обнаружено, что в условиях физического ( $t$  4-5°C в течение 30 минут), химического (25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела) и эмоционального (свободное плавание животных в клетке) стресса происходит увеличение экспрессии ранних генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде крыс. Степень возрастания уровня мРНК указанных генов зависит от природы воздействующего фактора. Экспериментальный гипотиреоз (введение мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней) хотя и повышает экспрессию изученных генов сам по себе, устраняет вызванное стрессом возрастание уровня их мРНК. Малые дозы L-тироксина (1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 дней) *per se* не влияют на экспрессию *c-fos* и *c-jun* в сердце, однако обеспечивают большую ее стимуляцию в условиях действия всех изученных стрессоров.*

**Ключевые слова:** стресс, йодсодержащие тиреоидные гормоны, ранние гены.

**Введение.** Вызванное стрессом повышение экспрессии ранних генов является неспецифической реакцией генома [18]. Образующиеся продукты представляют собой одну из основных мишеней для внутриклеточной передачи информации, ответственны за долговременные ответы клетки на внешние стимулы и могут выступать в качестве «переключателя» в процессе регуляции экспрессии других генов, поэтому играют важную роль в восстановлении от повреждения при стрессе, а также консолидации памятных следов и других интегративных функциях мозга [23].

К наиболее изученным факторам, изменяющим экспрессию ранних генов, относят активные формы кислорода [11], адренокортикотропный гормон [17], гормоны коркового и мозгового слоя надпочечников [8, 19]. Имеются данные, указывающие на изменение экспрессии генов немедленного реагирования при нарушении тиреоидного статуса организма [14]. Вместе с тем, йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) играют важную роль в антистресс-системе организма [2], которая реализуется, в том числе, за счет индукции синтеза наиболее мощных факторов защиты клеток от повреждения – белков теплового шока [3]. С другой стороны, в стимуляции их синтеза установлено значение ранних генов [6]. Это позволяет предполагать, что активирующее влияние ЙТГ на синтез белков теплового шока связано с их воздействием на экспрессию ранних генов.

**Цель** – исследовать влияние ЙТГ на экспрессию ранних генов – *c-fos* и *c-jun* – в миокарде животных при стрессе различной природы.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 78 беспородных крысах-самцах массой 200-250 г. При проведении экспериментов с животными соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». В качестве физического стресса использовали однократное холодовое воздействие путем помещения крыс на 30 минут в холодовую камеру ( $t$  4-5°C). Химический стресс воспроизводили путем введения этанола (однократно внутривенно 25% раствор в дозе 3,5 г/кг массы тела). Эмоциональный – вызывали с помощью методики «свободного плавания животных в клетке» (СПК), для чего крыс по 5 особей помещали в стандартную клетку, заполненную водой ( $t$  22°C) на 15 см и закрытую сверху сеткой, на 30 минут. Расстояние от сетки до поверхности воды составляло 5 см. Животные могли стоять,

ухватившись за сетку, висеть на ней, а также плавать, не мешая друг другу [4]. Мерказолил вводили в дозе 25 мг/кг в течение 20 суток, L-тироксин – в дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 суток внутривенно в 1% крахмальном клейстере. Крысы контрольной группы, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер таким же образом. Каждая экспериментальная группа состояла из 6 особей. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела) тотчас же после прекращения процедуры стрессирования в случае холодового воздействия и СПК и через 30 минут – после введения алкоголя. Выделение тотальной РНК из замороженных в жидком азоте образцов сердец крыс проводилось на спин-колонках с помощью наборов реагентов RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) по протоколам, предложенным производителем набора. Измельчение образцов (35-50 мг) проводилось в 600 мкл лизирующего RLT-буфера (RNA Lysis Tissue) (pH 7,0) с помощью гомогенизатора «SpeedMill Plus» (Analytik Jena, Германия). Качество полученных препаратов РНК (степень деградированности, отсутствие примеси солей) оценивали электрофоретически в 0,8-1,2% агарозных гелях с использованием стандартных методик. Количественную оценку содержания матричной РНК (мРНК) в полученных препаратах проводили спектрофотометрически при длине волны 260 нм. Чистоту выделенной тотальной РНК оценивали также спектрофотометрически по соотношению величины светопоглощения при длине волны 260 нм к таковой при длине волны 280 нм (A260/280). Синтез двухцепочечных комплементарных ДНК (кДНК) на матрице тотальной РНК осуществляли методом обратной транскрипции с использованием набора реагентов «OT-1» (Синтол, РФ) и обратной транскриптазы «PowerScript» (Clontech Laboratories Inc, США). Оценку количества мРНК исследуемых генов в миокарде проводили методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы для ПЦР-амплификации «CFX-96» (Bio-Rad, США). В качестве гена-нормализатора использовали BMP4 (bone morphogenetic protein 4 gene), показывающий стабильный уровень экспрессии в сердце при воздействии различных факторов. Для каждого гена с помощью специализированного программного обеспечения («Primer Premier6» и «Primer3») были подобраны

специфичные праймеры (табл. 1) и условия реакции для ПЦР-амплификации участков генов (состав ПЦР-смеси, температурные и временные параметры реакции).

**Таблица 1** - Последовательности праймеров, подобранных к целевым генам – c-fos и c-jun, а также к гену-нормализатору – BMP4

Целевой ген	Размер амплифицируемого фрагмента	Ta, °C	Последовательность праймеров 5'---3'
c-fos	118 п.н.	58,5	CGGTCAAGAACATTAGCAACAT
			AGGTCCACATCTGGCACAG
c-jun	154 п.н.	62,5	GGGGTGC GGAGCCAGCTTCA
			CGGAGGGCTGGGTGGGAG
BMP4	112 п.н.	62,5	CGGGAGCAGGTGGACCAGGGG
			GTGTCCAGTAGTCGTGTGATGAGGTG

*Примечание - 1. Ta – температура отжига праймеров (annealing temperature). 2. В колонке «Последовательность праймеров» указаны пары (c-fos прямой и c-fos обратный, c-jun прямой и c-jun обратный, BMP4 прямой и BMP4 обратный) праймеров, необходимых для амплификации участков генов*

Количественную оценку экспрессии генов c-fos и c-jun проводили с использованием значений пороговых циклов Ct (Ct (threshold cycle) – пороговый цикл (номер цикла, на котором график флюоресценции пересекает базовую линию) с помощью пакета программ «CFX Manager Software» (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку изменения уровня экспрессии гена интереса проводили с использованием метода  $\Delta\Delta Ct$  (рассчитывали по формуле:  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) [12]; для сравнения различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (достоверность при  $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** В условиях воздействия всех примененных нами стрессоров происходило возрастание экспрессии c-fos и c-jun в миокарде, однако в разной степени. Уровень мРНК

c-fos в наибольшей степени повышался после СПК – на 59% ( $p < 0,05$ ), в наименьшей после экспозиции холодом – на 32% ( $p < 0,05$ ). После введения алкоголя он увеличивался на 44% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Уровень мРНК c-jun наиболее значительно возрастал также после СПК – на 52% ( $p < 0,05$ ), тогда как наименьшее его увеличение происходило после введения алкоголя – на 36% ( $p < 0,05$ ). После холодовой экспозиции уровень мРНК указанного гена повышался на 45% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Экспериментальный гипотиреоз сам по себе незначительно стимулировал экспрессию исследованных генов в миокарде, в несколько большей мере c-fos: уровень его мРНК возрастал на 14% ( $p < 0,05$ ), тогда как c-jun – на 11% ( $p < 0,05$ ).

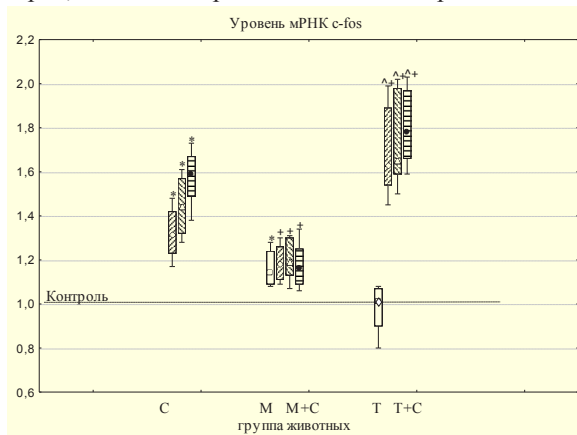
При всех моделях стресса у крыс, получавших мерказолил, в отличие от стрессированных эутиреоидных животных уровень мРНК c-fos и c-jun не увеличивался ( $p > 0,05$  по отношению к группе «Мерказолил»).

Учитывая стимуляцию экспрессии указанных генов, вызванную самим мерказолилом, по сравнению с контролем уровень их мРНК был выше после всех воздействий: мРНК c-fos на 16% ( $p < 0,05$ ) после СПК, на 18% ( $p < 0,05$ ) после холодовой экспозиции, на 19% ( $p < 0,05$ ) после введения алкоголя. Уровень мРНК c-jun после воздействия холодом был выше контроля на 10% ( $p < 0,05$ ), после СПК – на 13% ( $p < 0,05$ ), после введения алкоголя – на 16% ( $p < 0,05$ ).

Однако по отношению к экспрессии изученных генов после стресса у эутиреоидных животных у подвергнутых стрессу гипотиреоидных крыс она была существенно меньшей. Наибольшая разница наблюдалась после СПК – уровень мРНК c-fos и c-jun был ниже на 43% ( $p < 0,01$ ) и 39% ( $p < 0,05$ ). После холодового воздействия их уровень был ниже на 14% ( $p < 0,05$ ) и 35% ( $p < 0,01$ ), после введения алкоголя – на 25% ( $p < 0,01$ ) и 20% ( $p < 0,05$ ).

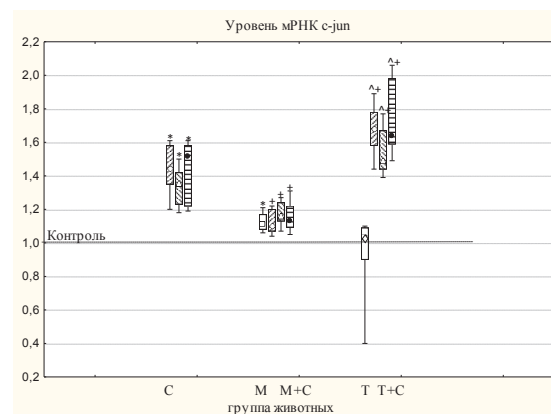
Введение L-тироксина в малых дозах само по себе не влияло на уровень мРНК изученных генов в миокарде ( $p > 0,05$ ). Следовательно, использованные нами дозы L-тироксина не изменяют экспрессию c-fos и c-jun в сердце.

После стресса у крыс, получавших L-тироксин, как и у стрессированных без него животных, экспрессия исследованных генов возрастала, однако более существенно. По отношению к группе «Тироксин» уровень мРНК c-fos в наибольшей степени возрастал после СПК – на 77% ( $p < 0,01$ ), в наименьшей мере после холодового воздействия – на 62% ( $p < 0,01$ ). После введения алкоголя уровень мРНК данного гена повышался на 64% ( $p < 0,01$ ). Наибольшее воз-



**Рисунок 1** - Уровень мРНК c-fos в миокарде при стрессе у животных с различным тиреоидным статусом

- Примечания: здесь и на рис. 2: 1)  $\triangle$ ,  $\bullet$ ,  $\square$ ,  $\circ$  - медианы;  
 2)  $\square$  (LQ; UQ) – верхний и нижний квартили;  
 3) I - минимальное и максимальное значения показателя;  
 4) стрессоры  $\text{штрихованный}$  - холод,  $\text{вертикальный}$  - алкоголь;  $\text{горизонтальный}$  - СПК;  
 5)  $p < 0,05$  по отношению: \* - к контролю; # - к соответствующему стрессу; + - к контролю и соответствующему стрессу; ^ - к группе животных, получавших тироксин;  
 6) группы животных: C – стресс; M – мерказолил; M+C – мерказолил и стресс; T – L-тироксин; T+C – L-тироксин+стресс.



**Рисунок 2** - Изменение уровня мРНК c-jun в миокарде при стрессе у животных с различным тиреоидным статусом

растание уровня мРНК c-jun происходило после холодого воздействия – на 65% ( $p < 0,01$ ), наименьшее после воздействия алкоголя – на 46% ( $p < 0,01$ ). После СПК его экспрессия увеличивалась на 61% ( $p < 0,01$ ).

По отношению к контролю экспрессия изученных генов была существенно выше после всех воздействий. Уровень мРНК c-fos особенно значительно превышал контроль после СПК – на 78% ( $p < 0,05$ ), а c-jun после холодого воздействия – на 68% ( $p < 0,05$ ). Наименьшая разница в экспрессии c-fos была после воздействия холодом – на 63% ( $p < 0,05$ ), c-jun после введения алкоголя – на 49% ( $p < 0,05$ ). В условиях последнего стресса уровень мРНК c-fos был выше контроля на 65% ( $p < 0,05$ ). Уровень мРНК c-jun после СПК превышал контроль на 64% ( $p < 0,05$ ).

По сравнению со стрессом у крыс, не получавших L-тироксин, после стресса у получавших его уровень мРНК обоих генов был также большим. Наибольшая разница наблюдалась после холодого воздействия – экспрессия c-fos была выше на 31% ( $p < 0,01$ ), c-jun – на 23% ( $p < 0,05$ ). После введения алкоголя уровень мРНК указанных генов был выше на 21% ( $p < 0,05$ ) и 13% ( $p < 0,05$ ), а после СПК – на 19% ( $p < 0,05$ ) и 12% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

**Обсуждение полученных результатов.** Среди возможных механизмов участия ЙТГ в регуляции экспрессии ранних генов прежде всего необходимо отметить их геномное действие, реализующееся, во первых, классическим путем – в результате связывания Т3 с рецепторами тиреоидных гормонов (TR $\alpha$ 1 и TR $\beta$ 1) в специфических элементах ответа (Thyroid hormone Response Elements (TREs)), расположенных в промоторных областях генов-мишеней; во-вторых, недавно открытым неклассическим [16] за счет:

- активации фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositide 3-kinases (PI3K)) после связывания Т3 [9] либо с TR $\beta$ , либо с S1 типом мембранного рецептора ЙТГ – интегрином  $\alpha$ -v  $\beta$ -3 (integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3/S1) [13];

- активации одного из MAPK-сигнальных путей (mitogen-activated protein kinase), в частности, ERK1/2 (extracellular signaling related kinase), после связывания Т4 [21] и в меньшей степени Т3 [22] с S2 типом указанного рецептора –  $\alpha$ v $\beta$ 3/S2.

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

### Литература

1. Городецкая, И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему миокарда при кратковременных стрессах в эксперименте / И.В. Городецкая, О.В. Евдокимова // Известия НАН Беларуси. Серия мед. наук. – 2013. – № 3. – С. 46–52.
2. Городецкая, И.В. Зависимость состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы миокарда при кратковременных стрессах от тиреоидного статуса / И.В. Городецкая, О.В. Евдокимова // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 11. – С. 1285–1293.
3. Значение тиреоидных гормонов в стрессиндуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / Городецкая И.В. [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 617–619.

Такое же влияние оказывает ERK1/2, фосфорилирующая киназу p90S6. Кроме того, диффундируя в ядро, ERK1/2 индуцирует экспрессию ранних генов, продукты которых обеспечивают транскрипцию поздних генов, ответственных за пролиферацию и выживание клеток [15].

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

Кроме того, негеномное действие ЙТГ может быть опосредовано через повышение ими внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> [10] и циклического АМФ [20].

Необходимо учитывать и влияние ЙТГ на реализацию ответа клетки на действие катехоламинов [7] и процессы перекисного окисления липидов в миокарде [1] с учетом доказанного значения этих факторов в регуляции экспрессии ранних генов.

Незначительное повышение экспрессии ранних генов при гипотиреозе, также наблюдавшееся в наших исследованиях, обусловлено тем, что ингибирование синтеза белка увеличивает экспрессию генов раннего реагирования по механизму обратной связи [5]. Отсутствие стимуляции их экспрессии при стрессе у гипотиреоидных животных связано с «выпадением» вышеописанных эффектов ЙТГ.

С указанными механизмами связана обнаруженная нами стимуляция экспрессии ранних генов в миокарде при стрессе.

В целом полученные результаты помогают выявить новый аспект участия ЙТГ в формировании защитной реакции организма при стрессе – их стимулирующее влияние на экспрессию ранних генов.

**Выводы.** Нами установлено, что стрессоры различного происхождения (физический, химический, эмоциональный) вызывают повышение экспрессии генов раннего реагирования в сердце, степень которого зависит от природы фактора: наибольшая – после эмоционального стресса, наименьшая – после холодого воздействия (c-fos) и химического (c-jun). В условиях одного и того же стресса экспрессия изученных генов повышается также не одинаково. После холодого стресса в наибольшей степени возрастает экспрессия c-jun, тогда как после химического и эмоционального – c-fos.

Экспериментальный гипотиреоз хотя и увеличивает уровень мРНК ранних генов c-fos и c-jun в миокарде *per se*, но полностью предотвращает возрастание их экспрессии в условиях всех примененных воздействий. Малые дозы L-тироксина сами по себе не влияют на уровень мРНК c-fos и c-jun в сердцах крыс, однако обеспечивают большую стимуляцию их экспрессии при воздействии стрессоров различной природы.

### Литература

1. Gorodeckaja, I.V. Vlijanie jodsoderzhashhijh tireoidnyh gormonov na perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnuju sistemu miokarda pri kratkovremennyh stressah v jeksperimente / I.V. Gorodeckaja, O.V. Evdokimova // Izvestija NAN Belarusi. Serija med. nauk. – 2013. – № 3. – S. 46–52.
2. Gorodeckaja, I.V. Zavisimostj sostojanija perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj sistemy miokarda pri kratkovremennyh stressah ot tireoidnogo statusa / I.V. Gorodeckaja, O.V. Evdokimova // Ros. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova. – 2013. – T. 99, № 11. – S. 1285–1293.
3. Znachenie tireoidnyh gormonov v stressinducirovannom sinteze belkov teplovogo shoka v miokarde / Gorodeckaja I.V. [i dr.] // Bjull. jeksperim. biol. med. – 2000. – T. 130, № 12. – S. 617–619.
4. Manuhina, E.B. Vlijanie razlichnyh metodik stressirovanija



4. Манухина, Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / Е.Б. Манухина, Н.А. Бондаренко, О.Н. Бондаренко // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 1999. – Т. 129, № 8. – С. 157–160.
5. Akins, P.T. Immediate early gene expression in response to cerebral ischemia. Friend or foe? / P.T. Akins, P.K. Liu, C.Y. Hsu // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, № 9. – P. 1682–1687.
6. Expression of nitric oxide synthase and colocalisation with Jun, Fos and Krox transcription factors in spinal cord neurons following noxious stimulation of the rat hindpaw / T. Herdegen [et al.] // *Brain Res.* – 1994. – Vol. 22, № 1-4. – P. 245–258.
7. Effects of thyroid hormone on catecholamine and its metabolite concentrations in rat cardiac muscle and cerebral cortex / T. Mano [et al.] // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8, № 4. – P. 353–358.
8. Hannan, R.D. Adrenergic agents, but not triiodo-L-thyronine induce c-fos and c-myc expression in the rat heart / R.D. Hannan, A.K. West // *Basic Res. Cardiol.* – 1991. – № 86. – P. 154–164.
9. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma / N. Burrows [et al.] // *Thyr. Res.* – 2011. – Vol. 20, № 11. – P. 1–17.
10. Intracellular and plasma membrane-initiated pathways involved in the [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> elevations induced by iodothyronines (T3 and T2) in pituitary GH3 cells / A. Del Viscovo [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302, № 11. – P. 1419–1430.
11. Karin, M. Control of transcription factors by signal transduction pathways: the beginning of the end / M. Karin, T. Smeal // *Trends Biochem.* – 1992. – Sci. – Vol. 17, № 10. – P. 418–422.
12. Livak, K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative Ct method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Nature Protocols*. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. 1101–1105.
13. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H.Y. Lin [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 296, № 5. – P. 980–991.
14. Martinez, M.B. Altered response to thyroid hormones by prostate and breast cancer cells / M.B. Martinez, M. Ruan, L.A. Fitzpatrick // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 93–102.
15. Mebratu, Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? / Y. Mebratu, Y. Tesfaigzi // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 1168–1175.
16. Moeller, L.C. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone / L.C. Moeller, M. Broecker-Preuss // *Thyr. Res.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 1–6.
17. Regulation of c-fos, c-jun and jun-B messenger ribonucleic acids by angiotensin-II and corticotropin in ovine and bovine adrenocortical cells / I. Viard [et al.] // *Endocrinol.* – 1992. – Vol. 130, № 3. – P. 193–200.
18. Senba, E. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat / E. Senba, T. Ueyama // *Neurosci. Res.* – 1997. – № 29. – P. 183–207.
19. The effects of acute and chronic administration of corticosterone on rat behavior in two models of fear responses, plasma corticosterone concentration, and c-Fos expression in the brain structures / A. Skorzevska [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2006. – Vol. 85, № 3. – P. 522–534.
20. Thyroid hormone activates adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase via intracellular calcium mobilization and activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta / M. Yamauchi [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 893–903.
21. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor / H.Y. Tang [et al.] // *Intracel. sig.* – 2004. – Vol. 145, № 7. – P. 3265–3275.
22. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic / H.Y. Lin [et al.] // *i adaptacii na povedencheskie i somaticheskie pokazateli u kryс* / E.B. Manuhina, N.A. Bondarenko, O.N. Bondarenko // *Bjull. jekspirim. biol. med.* – 1999. – Т. 129, № 8. – С. 157–160.
5. Akins, P.T. Immediate early gene expression in response to cerebral ischemia. Friend or foe? / P.T. Akins, P.K. Liu, C.Y. Hsu // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, № 9. – R. 1682–1687.
6. Expression of nitric oxide synthase and colocalisation with Jun, Fos and Krox transcription factors in spinal cord neurons following noxious stimulation of the rat hindpaw / T. Herdegen [et al.] // *Brain Res.* – 1994. – Vol. 22, № 1-4. – P. 245–258.
7. Effects of thyroid hormone on catecholamine and its metabolite concentrations in rat cardiac muscle and cerebral cortex / T. Mano [et al.] // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8, № 4. – P. 353–358.
8. Hannan, R.D. Adrenergic agents, but not triiodo-L-thyronine induce c-fos and c-myc expression in the rat heart / R.D. Hannan, A.K. West // *Basic Res. Cardiol.* – 1991. – № 86. – P. 154–164.
9. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma / N. Burrows [et al.] // *Thyr. Res.* – 2011. – Vol. 20, № 11. – P. 1–17.
10. Intracellular and plasma membrane-initiated pathways involved in the [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> elevations induced by iodothyronines (T3 and T2) in pituitary GH3 cells / A. Del Viscovo [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302, № 11. – P. 1419–1430.
11. Karin, M. Control of transcription factors by signal transduction pathways: the beginning of the end / M. Karin, T. Smeal // *Trends Biochem.* – 1992. – Sci. – Vol. 17, № 10. – P. 418–422.
12. Livak, K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative Ct method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Nature Protocols*. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. 1101–1105.
13. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H.Y. Lin [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 296, № 5. – P. 980–991.
14. Martinez, M.V. Altered response to thyroid hormones by prostate and breast cancer cells / M.V. Martinez, M. Ruan, L.A. Fitzpatrick // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 93–102.
15. Mebratu, Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? / Y. Mebratu, Y. Tesfaigzi // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 1168–1175.
16. Moeller, L.C. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone / L.C. Moeller, M. Broecker-Preuss // *Thyr. Res.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 1–6.
17. Regulation of c-fos, c-jun and jun-B messenger ribonucleic acids by angiotensin-II and corticotropin in ovine and bovine adrenocortical cells / I. Viard [et al.] // *Endocrinol.* – 1992. – Vol. 130, № 3. – P. 193–200.
18. Senba, E. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat / E. Senba, T. Ueyama // *Neurosci. Res.* – 1997. – № 29. – P. 183–207.
19. The effects of acute and chronic administration of corticosterone on rat behavior in two models of fear responses, plasma corticosterone concentration, and c-Fos expression in the brain structures / A. Skorzevska [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2006. – Vol. 85, № 3. – P. 522–534.
20. Thyroid hormone activates adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase via intracellular calcium mobilization and activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta / M. Yamauchi [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 893–903.
21. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor / H.Y. Tang [et al.] // *Intracel. sig.* – 2004. – Vol. 145, № 7. – P. 3265–3275.
22. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic / H.Y. Lin [et al.] // *Steroids*. – 2007. – Vol. 72, № 2. – P. 180–187.

Steroids. – 2007. – Vol. 72, № 2. – P. 180–187.

23. Wang, S. Changes in the expression of c-fos & heat shock protein genes & blood flow velocity in the brain of rats undergoing myocardial ischaemia/reperfusion / S. Wang, X. Xu, L. Gu // Indian J. Med. Res. – 2006. – № 123. – P. 131–132.

23. Wang, S. Changes in the expression of c-fos & heat shock protein genes & blood flow velocity in the brain of rats undergoing myocardial ischaemia/reperfusion / S. Wang, X. Xu, L. Gu // Indian J. Med. Res. – 2006. – № 123. – P. 131–132.

DEPENDENCE OF CHANGES IN EXPRESSION OF EARLY GENES C-FOS AND C-JUN IN RAT MYOCARDIUM UNDER EXPOSURE TO SHORT-TERM STRESSORS FROM THE THYROID STATUS OF ORGANISM

*Evdokimova O. V.*

Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University",  
Vitebsk, Belarus

---

*In experiments on 78 adult white unbreed male rats was demonstrated that physical (t 4-5°C for 30 minutes), chemical (25% alcohol at the dose 3.5 g/kg body weight) and emotional (free swimming in the cage within 30 minutes) stress increased expression of early genes c-fos and c-jun in rat myocardium. The degree of increase in the mRNA of these genes depends on the nature of the factor. The greatest degree of expression of c-jun was under physical stress. Experimental hypothyroidism (administration of merkazolil at the dose of 25 mg/kg for 20 days), although increases expression of studied genes by itself, eliminates the stress-induced increase in their mRNA level. Small doses of L- thyroxine (1.5-3.0 µg/kg for 28 days) per se did not affect on the expression of c-fos and c-jun in the heart, however, provide its greater stimulation under the action of all studied stressors.*

**Key words:** stress, iodine-containing thyroid hormones, early genes.

---

Адрес для корреспонденции: e-mail: [olgavladim87@mail.ru](mailto:olgavladim87@mail.ru)

Поступила 12.03.2014