

УДК: 616.44 : [576.311.344 : 612.017.2]

МЕХАНИЗМЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТРЕССЕ

Городецкая И.В., Гусакова Е.А.

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

В стадию тревоги стресс-реакции, модулируемой плаванием крыс в клетке, свободная и относительная свободная активность (ОСА) маркерного фермента лизосомального матрикса катепсина Д возрастает, в стадию устойчивости развивается тенденция к ее нормализации, в стадию истощения повышается и общая, и свободная, и ОСА фермента. Экспериментальный гипотиреоз определяет более существенное повышение указанных показателей во все стадии стресс-реакции, тогда как введение L-тироксина лимитирует его. Полученные результаты указывают на стабилизацию под влиянием йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) проницаемости лизосомальных мембран при стрессе. Установлено, что данный эффект связан с ограничением ЙТГ изменений гистоструктуры печени и интенсивности ПОЛ в этих условиях.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, проницаемость мембран лизосом, печень.

Введение. Одним из механизмов, вызывающих деструкцию и гибель клеток при стрессе, является стимуляция протеолиза [2], развивающаяся вследствие лизосомальной дисфункции [9], под которой понимают нарушение проницаемости лизосомальных мембран и изменение активности протеиназ [5]. С другой стороны, известно важное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в антистресс-системе организма [4], связанное с их стимулирующим влиянием на активность локальных стресс-лимитирующих систем [10]. Однако влияние ЙТГ на функциональное состояние лизосом при стрессе не изучено.

Цель – установить зависимость выраженности вызванной стрессом лизосомальной дисфункции от тиреоидного статуса организма и раскрыть ее механизмы, связанные с влиянием ЙТГ на микроструктуру печени и интенсивность перекисного окисления липидов.

Материалы и методы. Опыты поставлены на 312 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г. Тиреоидный статус изменяли внутривидно введением в 1% крахмальном клейстере мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг 20 суток) или введением L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в малых дозах (1,5-3,0 мкг/кг 28 суток). Контрольные животные, также как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали 1% крахмальную клейстер в течение такого же срока.

Стресс моделировали по методике «свободное плавание в клетке» (СПК) [1] в течение 1 часа. В опыт животных забирали через 1 час (стадия тревоги), 48 часов (стадия устойчивости) и после стрессирования по 1 часу в течение 10 дней (стадия истощения). Животных забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию ЙТГ в крови – общих трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), их свободных фракций (Т3св и Т4св) – определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА-Т3-СТ, РИА-Т4-СТ (Институт биорганической химии НАН Беларуси), РИА FT3, РИА FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). О выраженности лизосомальной дисфункции судили по нарушению проницаемости мембран лизосом и изменению активности маркерного фермента лизосомального матрикса – катепсина Д. Проницаемость мембран лизосом оценивали по относительной свободной активности катепсина Д [12]. Указанный показатель представляет собой долю свободной активности в общей, выраженную в процентах. Свобод-

ную активность определяли в гомогенате ткани печени, содержащем неразрушенные лизосомы, после инкубации с гемоглобином при 37°C в течение 30 минут. Общую активность исследовали после добавления детергента тритон X-100, разрушающего мембраны лизосом, и полного освобождения катепсина Д. Содержание белка в печени определяли по Лоури [17]. Микростроение печени крыс исследовали с помощью микроскопа Leica DM 2000 с видеопроекционной системой при увеличении $\times 630$. В каждом препарате в 5 полях зрения изучали морфологические изменения гепатоцитов и состояние кровенаполнения синусоидных капилляров. Дистрофические изменения гепатоцитов оценивали следующим образом: 0 – отсутствуют, 1 балл – легкая степень (очаговая дистрофия), 2 балла – умеренная степень (очагово-диффузная дистрофия), 3 балла – тяжелая степень (диффузная гидропическая дистрофия). Выраженность некротических изменений гепатоцитов выражали в баллах: 0 – нет, 1 – некроз единичных клеток, 2 – очаговый некроз, 3 – обширный центроглобулярный некроз [8]. Состояние кровенаполнения синусоидных капилляров оценивали также в баллах: 0 – нет изменений, 1 – слабые изменения (в 1-2 полях зрения), 2 – умеренные изменения (в 3-4 полях зрения), 3 – выраженные изменения (во всех полях зрения) [6]. Состояние ПОЛ в печени и крови оценивали по концентрации некоторых начальных – диеновых конъюгатов (ДК) и одного из конечных – малонового диальдегида (МДА) [7].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0». Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Концентрация Т3 в крови интактных крыс составила 1,65 (1,57; 1,69) нмоль/л, Т4 – 67,10 (62,37; 73,59) нмоль/л, Т3св – 3,72 (3,58; 4,15) пмоль/л, Т4св – 13,87 (13,10; 14,82) пмоль/л, ТТГ – 0,19 (0,17; 0,27) мМЕ/л. Общая активность катепсина Д была равна 3,768 (3,698; 3,918) нмоль тирозина /мг белка · мин, свободная – 0,531 (0,522; 0,581) нмоль тирозина /мг белка · мин, относительная свободная активность – 14,12 (13,55; 15,60)%. В гистологических препаратах печени крыс интактной группы отмечалось четкое балочно-радиальное строение печеночных долек. Границы клеток выявлялись отчетливо. Ядра гепатоцитов располага-

лись в центре. Состояние кровенаполнения внутридольковых синусоидных капилляров соответствовало норме. Дистрофические изменения гепатоцитов и их некроз не определялись. Строма портальных трактов и паренхима печени были без признаков инфильтрации. Концентрация ДК в печени составила 3,254 (3,127; 3,287) нмоль/мг липидов, МДА – 2,376 (2,287; 3,294) нмоль/мг белка, содержание ДК в крови было равно 0,585 (0,542; 0,609) нмоль/мг липидов, МДА – 0,0537 (0,0521; 0,0563) нмоль/мг белка. Введение 1% крахмального клейстера не оказало влияния на эти показатели.

Через 1 час после СПК концентрация ЙТГ в крови, особенно их свободных фракций увеличивалась: Т3 – на 26% ($p < 0,01$), Т4 – на 28% ($p < 0,01$), Т3св – на 64% ($p < 0,01$), Т4св – на 54% ($p < 0,01$). В ответ на возрастание сывороточного уровня ЙТГ содержание ТТГ снижалось – на 66% ($p < 0,01$). Общая активность катепсина Д не изменялась ($p > 0,05$), однако его свободная активность повышалась на 21% ($p < 0,01$). В результате относительная свободная активность указанного фермента увеличивалась на 26% ($p < 0,01$). У 70% крыс развивались дистрофические изменения гепатоцитов, которые проявлялись в набухании клеток, сглаживании межклеточных границ. При этом у 60% животных наблюдалась очаговая (1 балл), а у 10% – очагово-диффузная (2 балла) ($p < 0,05$) дистрофия. У 60% животных отмечалось полнокровие синусоидных капилляров (1 балл) ($p < 0,05$). В этот период уровень ДК в печени повышался на 35% ($p < 0,01$), МДА – на 37% ($p < 0,01$). Концентрация ДК и МДА в крови увеличивалась менее существенно – на 27% ($p < 0,01$) и 30% ($p < 0,01$).

Через 48 часов после СПК сывороточные уровни ЙТГ и ТТГ возвращались к исходным величинам. Общая активность катепсина Д, как и в стадии тревоги, не отличалась от контроля ($p > 0,05$). Свободная активность исследованного фермента начинала возвращаться к исходному уровню, но по-прежнему превышала его на 10% ($p < 0,01$). Относительная свободная активность фермента была выше контроля на 14% ($p < 0,01$). Микростроение печени в указанный промежуток эксперимента не отличалось от предыдущего периода. Содержание продуктов ПОЛ в печени начинало возвращаться к контрольному значению, но все же незначительно превышало его: ДК – на 6% ($p < 0,01$), МДА – на 9% ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация ДК полностью возвращалась к контрольной величине, а уровень МДА в крови несущественно превышал ее – на 7% ($p < 0,05$).

После 10 дней ежедневного стрессирования по 1 часу в отличие от предшествующих стадий происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ: Т3 – на 20% ($p < 0,01$), Т4 – на 24% ($p < 0,01$), Т3св – на 27% ($p < 0,01$), Т4св – на 35% ($p < 0,01$). В ответ на падение содержания ЙТГ в крови концентрация ТТГ возрастала на 161% ($p < 0,01$), что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных взаимоотношений в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. В отличие от предыдущих стадий происходило повышение общей активности катепсина Д – на 9% ($p < 0,01$). Свободная активность этого фермента увеличивалась в гораздо большей степени – на 56% ($p < 0,01$). Относительная свободная активность также возрастала более значительно – на 42% ($p < 0,01$). Повреждение гистоструктуры печени было наибольшим по сравнению с предыдущими стадиями. Дистрофические изменения гепатоцитов наблюдались у 100% крыс,

их тяжесть составляла 1 балл у 70% животных и 2 балла у 30% ($p < 0,001$). Полнокровие синусоидных капилляров регистрировалось у 90% крыс и имело выраженность 1 балл у 50% животных и 2 балла – у 40% ($p < 0,001$). В синусоидных капиллярах отмечались явления застоя крови и сладж-феномен. В отличие от предыдущих стадий у 70% крыс в гепатоцитах развивались некротические изменения, проявляющиеся в исчезновении границ между клетками и лизисе отдельных ядер. При этом у 60% животных наблюдался некроз единичных клеток (1 балл), а у 10% – очаговый некроз в пределах дольки (2 балла) ($p < 0,01$). Выявлялась и слабо выраженная лимфоцитоститарная инфильтрация (в основном лимфоцитами и макрофагами), которая локализовалась в дольке печени, в области портальных трактов и по ходу синусоидных капилляров. В этот же период была обнаружена наиболее значительная активация ПОЛ в печени и крови. В печени уровень ДК возрастал на 59% ($p < 0,01$), МДА – на 49% ($p < 0,01$). В крови концентрация продуктов ПОЛ, как и на стадиях тревоги и устойчивости, увеличивалась, но более выраженно: ДК – на 49% ($p < 0,01$), МДА – на 42% ($p < 0,01$).

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ: Т3 – на 22% ($p < 0,01$), Т4 – на 18% ($p < 0,01$), Т3св – на 31% ($p < 0,01$), Т4св – на 27% ($p < 0,01$) и, напротив, возрастание концентрации ТТГ – на 89% ($p < 0,01$), что свидетельствует о развитии у экспериментальных животных гипотиреоидного состояния. Активность катепсина Д снижалась: общая – на 17% ($p < 0,01$), свободная – на 11% ($p < 0,01$), вследствие чего относительная свободная активность этого фермента увеличивалась на 8% ($p < 0,05$). У крыс данной группы отмечалось нарушение микроструктуры печени. У 80% животных, получавших тиреостатик, выявлялись некротические изменения гепатоцитов в виде разрушения плазмолеммы и кардиолизиса, захватывающих единичные клетки (1 балл, $p < 0,01$) и локализованные в периферической зоне печеночной дольки. При этом отсутствовали дистрофические изменения гепатоцитов ($p > 0,05$), что, вероятно, объясняется быстрым переходом дистрофии в некроз. У 60% гипотиреоидных крыс регистрировалось полнокровие синусоидных капилляров (1 балл, $p < 0,05$) с явлениями застоя в них. В дольке печени и по ходу последних наблюдалась слабо выраженная инфильтрация, преимущественно сегментоядерными нейтрофилами. Угнетение функции щитовидной железы мерказолилом приводило к уменьшению содержания продуктов ПОЛ в крови, особенно в печени: концентрация ДК падала на 12% ($p < 0,01$) и 14% ($p < 0,01$), МДА – на 22% ($p < 0,01$) и 26% ($p < 0,01$), соответственно.

Через 1 час после СПК у крыс, получавших мерказолил, концентрация ЙТГ в крови, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, падала: Т3 – на 12% ($p < 0,01$), Т4 – на 11% ($p < 0,01$), Т3св – на 14% ($p < 0,01$), Т4св – на 21% ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось на 123%. У крыс, получавших мерказолил, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, общая активность катепсина Д возрастала на 21% ($p < 0,01$). Свободная активность указанного фермента, как и у крыс стрессированных без мерказолила, повышалась, однако более выраженно – на 61% ($p < 0,01$). В результате относительная свободная активность катепсина Д увеличивалась также более существенно – на 32% ($p < 0,01$). Дистрофические из-

менения гепатоцитов регистрировались у 100% крыс и характеризовались тяжестью 1 балл у 50% животных и 2 балла также у 50% крыс ($p < 0,001$). Полнокровие синусоидных капилляров с явлениями агрегации эритроцитов отмечалось у 90% крыс и имело выраженность 1 балл у 50% и 2 балла у 40% животных ($p < 0,01$). Некротические изменения гепатоцитов были такими же, как в группе «Мерказолил» ($p > 0,05$). Наблюдалась диффузная инфильтрация вдоль портальных трактов и в дольке печени сегментоядерными нейтрофилами и макрофагами. У гипотиреоидных крыс наблюдалось более существенное, чем у стрессированных эутиреоидных животных, увеличение уровня продуктов ПОЛ: концентрация ДК в печени и крови возрастала на 45% ($p < 0,01$) и 50% ($p < 0,01$), как и содержания МДА – на 41% ($p < 0,01$) и 35% ($p < 0,01$).

Через 48 часов после СПК у гипотиреоидных животных в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс содержание ЙТГ и ТТГ в крови не возвращалось к исходным значениям, а продолжало падать: уровень Т3 уменьшался на 10% ($p < 0,01$), Т4 – на 7% ($p < 0,01$), Т3св – на 11% ($p < 0,01$), Т4св – на 17% ($p < 0,01$), ТТГ – на 130% ($p < 0,01$). Общая активность катепсина Д возрастала, чего не наблюдалось при стрессе у эутиреоидных крыс, – на 22% ($p < 0,01$). Свободная активность фермента по сравнению с ее значением в данную стадию стресса у животных, перенесших СПК без мерказолила, увеличивалась более существенно – на 53% ($p < 0,01$). Относительная свободная активность катепсина Д также возрастала больше – на 26% ($p < 0,01$). Гистологическая картина печени в этот промежуток эксперимента достоверно не отличалась от таковой на предыдущей стадии стресса. В период, соответствующий стадии устойчивости, у гипотиреоидных крыс в отличие от эутиреоидных все изученные показатели ПОЛ оставались значительно повышенными: уровень ДК и МДА в печени увеличивался на 20% ($p < 0,01$) и 24% ($p < 0,01$), в крови – на 16% ($p < 0,05$) и 12% ($p < 0,01$).

После 10 дней ежедневного стрессирования по 1 часу уровни ЙТГ в крови снижались еще в большей степени: Т3 – на 18% ($p < 0,01$), Т4 – на 33% ($p < 0,01$), Т3св – на 19% ($p < 0,01$), Т4св – на 51% ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило на такой же стадии эксперимента у эутиреоидных животных, а снижалось на 140% ($p < 0,01$). Общая активность катепсина Д повышалась на 31% ($p < 0,01$), свободная активность на 107% ($p < 0,01$), относительная свободная активность – на 63% ($p < 0,01$). Изменения микростроения печени также были более существенными: дистрофия гепатоцитов характеризовалась тяжестью 1 балл у 20% животных, 2 балла – у 50% и 3 балла – у 30% ($p < 0,001$); некроз гепатоцитов – регистрировался у 100% животных и имел тяжесть 1 балл у 50% крыс и 2 балла также у 50% животных ($p < 0,05$); полнокровие синусоидных капилляров наблюдалось у всех крыс и характеризовалось выраженностью 1 балл у 20% крыс, 2 балла – у 50% и 3 балла – у 30% животных ($p < 0,01$). Эндотелиоциты выглядели набухшими, определялся выраженный периваскулярный отёк. Регистрировалось расширение перисинусоидальных пространств. В большинстве синусоидных капилляров наблюдались явления застоя и сладжирования. Отмечалась инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами в области портальных трактов и паренхимы печеночной дольки. В стадию истощения происходила и наиболее зна-

чительная интенсификация ПОЛ: концентрация ДК и МДА в печени возрастала на 75% ($p < 0,01$) и 58% ($p < 0,01$), в крови – на 62% ($p < 0,01$) и 49% ($p < 0,01$).

Введение животным L-тироксина не привело к изменению уровней ЙТГ и ТТГ в крови, что позволило охарактеризовать примененные нами дозы как малые или близкие к физиологическим. Общая и свободная активность катепсина Д не изменялась ($p > 0,05$) и, вместе с тем, снижалась его относительная свободная активность – на 6% ($p < 0,05$). Микростроение печени в указанной группе животных не отличалось от контроля. Концентрация продуктов ПОЛ в печени и крови не изменялась ($p > 0,05$).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ в крови повышалось, как и у животных, стрессированных без него, но в меньшей степени: Т3 – на 16% ($p < 0,01$), Т4 – на 19% ($p < 0,01$), Т3св – на 42% ($p < 0,01$), Т4св – на 27% ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ падала также менее существенно – на 51% ($p < 0,01$). Общая активность катепсина Д, как и у животных при стрессе у не получавших L-тироксин, не изменялась ($p > 0,05$). Свободная активность изученного фермента хотя и возрастала, как в указанной группе сравнения, однако менее существенно – на 10% ($p < 0,05$). Соответственно, относительная свободная активность катепсина Д также увеличивалась менее значительно – на 14% ($p < 0,01$). Микростроение гепатоцитов не отличалось от такового в группе «Тироксин». У 60% крыс наблюдалась активация кровотока в синусоидных капиллярах с выраженностью 1 балл ($p < 0,05$). Уровень ДК и МДА в печени увеличивался только на 24% ($p < 0,01$) и 28% ($p < 0,01$), в крови – на 19% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,01$).

На стадии устойчивости у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ и ТТГ в крови возвращалось к их величине в контроле. Общая, свободная и относительная свободная активность катепсина Д не изменялась ($p > 0,05$). Также, как и через 1 час, через 48 часов после СПК изученные параметры гистоструктуры печени не отличались от таковых в группе «Тироксин» ($p > 0,05$). У стрессированных крыс, получавших L-тироксин, в отличие от животных, не получавших его, уровень продуктов ПОЛ в печени и крови не изменялся ($p > 0,05$).

Через 10 дней СПК по 1 часу у крыс, получавших L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него: содержание Т3 в крови уменьшалось на 13% ($p < 0,01$), Т4 – на 16% ($p < 0,01$), Т3св – на 22% ($p < 0,01$), Т4св – на 28% ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ возрастала, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но также менее значительно – на 116% ($p < 0,01$). Стадия истощения стресс-реакции у крыс, получавших L-тироксин, не приводила к увеличению общей активности катепсина Д ($p > 0,05$). Свободная активность фермента хотя и возрастала, но в меньшей степени по сравнению с аналогичной группой крыс, стрессированных без L-тироксина, – на 22% ($p < 0,01$). Вследствие этого относительная свободная активность катепсина Д также повышалась менее существенно – на 22% ($p < 0,01$). На этом этапе эксперимента незначительно увеличивались: дистрофия гепатоцитов регистрировалась у 60% крыс и имела тяжесть 1 балл ($p < 0,05$); полнокровие синусоидных капилляров наблюдалось также у 60% животных и характеризовалось выраженностью 1 балл ($p < 0,05$). Но в отличие от крыс, не получавших L-тироксин,

на такой же стадии стресса некротические изменения гепатоцитов не выявлялись, отсутствовали застой крови и сладж-феномен. Наблюдалось менее выраженное по сравнению со стрессированными без L-тироксина животными возрастание концентрации продуктов ПОЛ: содержание ДК и МДА в печени повышалось лишь на 38% ($p < 0,01$) и 41% ($p < 0,01$), в крови – на 32% ($p < 0,01$) и 33% ($p < 0,01$). У животных, получавших L-тироксин, не наблюдалось преобладания содержания ДК над таковым МДА.

Выводы. Эмоциональный стресс, моделируемый по методике СПК, вызывает развитие дисфункции лизосом – повышение общей и свободной активности катепсина Д, что приводит к росту его относительной свободной активности, свидетельствующему об увеличении проницаемости лизосомальных мембран. Выраженность данных изменений зависит от стадии стресс-реакции. Стадия тревоги сопровождается повышением относительной свободной активности катепсина Д, что свидетельствует об увеличении проницаемости мембран лизосом и развитии лизосомальной дисфункции. В стадию устойчивости относительная свободная активность катепсина Д практически возвращается к исходной величине, т.е. этот период характеризуется стабилизацией лизосомальных мембран и тенденцией к нормализации функции лизосом. В стадию истощения наблюдается значительное увеличение относительной свободной активности катепсина Д, следовательно проницаемость мембран лизосом вновь возрастает, причем наиболее существенно, что приводит к наибольшему повреждению функции этих органелл.

Экспериментальный гипотиреоз *per se* сопровождается увеличением относительной свободной активности катепсина Д, что указывает на снижение стабильности мембран лизосом и развитие лизосомальной дисфункции. В стадию тревоги он способствует большому повышению относительной свободной активности катепсина Д, свидетельствующему о более значительном, чем у эутиреоидных крыс, возрастании проницаемости мембран лизосом и нарушении их функциональной активности. В стадию резистентности экспериментальный гипотиреоз препятствует снижению относительной свободной активности катепсина Д, имевшему место у эутиреоидных животных, и тем самым устраняет стабилизацию лизосомальных мембран и нормализацию функции лизосом. В стадию истощения он обуславливает

наиболее существенное увеличение относительной свободной активности катепсина Д, что доказывает значительное уменьшение устойчивости мембран лизосом и нарушение лизосомальной функции.

Введение L-тироксина в малых дозах само по себе приводит к снижению относительной свободной активности катепсина Д, что указывает на стабилизацию под его влиянием лизосомальных мембран. В стадию тревоги стресс-реакции L-тироксин ограничивает увеличение относительной свободной активности катепсина Д и, следовательно, проницаемости мембран лизосом и обеспечивает сохранение лизосомальной функции. В стадию устойчивости стресс-реакции он устраняет повышение относительной свободной активности катепсина Д, т.е. стабилизирует лизосомальные мембраны и восстанавливает функцию лизосом. В стадию истощения стресс-реакции L-тироксин минимизирует рост относительной свободной активности катепсина Д, что указывает на снижение проницаемости мембран лизосом и сохранение лизосомальной функции под его воздействием.

Возможными механизмами устранения ЙТГ дисфункции лизосом при стрессе являются:

1) установленное нами ограничивающее влияние на ЙТГ на ПОЛ, продукты которого вызывают повреждение целостности мембран, в том числе и лизосомальных, высвобождение протеиназ [3], нарушение структуры белков [13] и увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клетки [11], что активирует протеолитические ферменты;

2) доказанное нами нормализующее влияние ЙТГ на структуру печени при стрессе.

Реализация указанных механизмов может быть связана с фундаментальным действием ЙТГ на геном, приводящим к стимуляции синтеза высокоспецифических клеточных белков [4]. Необходимо учитывать и неспецифическое действие ЙТГ, в частности, их стабилизирующее влияние на клеточные мембраны [14] и на активность энергетических процессов в митохондриях [15], от которых также зависят уровень и активность протеолитических ферментов [16].

Заключение. Полученные результаты открывают новый аспект антистрессорного действия ЙТГ – их стабилизирующее влияние на проницаемость лизосомальных мембран, связанное с ограничением изменений гистоструктуры печени и интенсивности ПОЛ, вызванных стрессом, и устраняющее развитие лизосомальной дисфункции в этих условиях.

Литература

1. Бондаренко, С.Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С.Н. Бондаренко, Н.А. Бондаренко, Е.Б. Манухина // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
2. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим – Киев: Здоров'я, 1988 – 200 с.
3. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972 – 252 с.
4. Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И.В. Городецкая [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 617–619.
5. Лютинский, С.И. Патологическая физиология животных / С.И. Лютинский. – М.: КолосС, 2005. – 496 с.

Literatura

1. Bondarenko, S.N. Vlijanje razlichnyh metodik stressirovanija i adaptacii na povedencheskie i somaticheskie pokazateli u krysa / S.N. Bondarenko, N.A. Bondarenko, E.B. Manuhina // Bjul. jeksperim. biol. i med. – 1999. – T. 128, № 8. – S. 157–160.
2. Veremeenko, K.N. Proteoliz v norme i pri patologii / K.N. Veremeenko, O.P. Goloborod'ko, A.I. Kizim – Kiev: Zdorov'ja, 1988 – 200 s.
3. Vladimirov, Ju.A. Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah / Ju.A. Vladimirov, A.I. Archakov. – M.: Nauka, 1972 – 252 s.
4. Znachenie tireoidnyh gormonov v stress-inducirovannom sinteze belkov teplovogo shoka v miokarde / I.V. Gorodeckaja [i dr.] // Bjuljeksperimbiol. imed. – 2000. – T. 130, № 12. – S. 617–619.
5. Ljutinskij, S.I. Patologicheskaja fiziologija zhivotnyh / S.I. Ljutinskij. – M.: KolosS, 2005. – 496 s.
6. Morfologicheskaja harakteristika jeksperimental'nogo

6. Морфологическая характеристика экспериментального периодонтита / Л.Н. Дедова [и др.] // *Стоматол. журн.* – 2005. – № 3. – С. 12–18.
7. Орехович, В.Н. *Соврем. методы в биохимии* / В.Н. Орехович – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
8. Патоморфологические критерии оценки состояния печени у потенциальных доноров со смертью мозга / Л.В. Шкалова [и др.] // *Оригинальные исследования.* – 2011. – № 4. – С. 7–13.
9. Покровский, А.А. *Лизосомы* / А.А. Покровский, В.А. Тутельян – М.: Наука, 1976. – 382 с.
10. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И.В. Городецкая [и др.] // *Рос. физиол. журн.* – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
11. Сазонтова, Т.Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / Т.Г. Сазонтова, А.А. Мацкевич // *Пат. физиол. и эксперим. терапия.* – 2000. – № 2. – С. 3–6.
12. Серебров, В.Ю. *Биоэнергетика клетки. Химия патологических процессов* / В.Ю.Серебров, Г.А. Суханова. – Томск: СГМУ, 2008. – 180 с.
13. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors / A. Negre-Salvayre [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153, № 1. – P. 6–20.
14. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions / G. Capasso [et al.] // *Miner Electrolyte Metab.* – 1999. – Vol. 25, №1–2. –P. 56–64.
15. Harper, M.E. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics / M.E. Harper, E.L. Seifert // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. № 2. – P. 145–156.
16. Neil, D. *Handbook of Proteolytic Enzymes* / D. Neil, N.D. Rawlings, G. Salvesen – Oxford: Academ. Press, 2013. – 454 p.
17. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // *J Biol Chem.* –1951. – Vol. 193, № 1. – C. 265–275.
- periodontita / L.N. Dedova [i dr.] // *Stomatol. zhurn.* – 2005. – № 3. – S. 12–18.
7. Orekhovich, V.N. *Sovrem. metody v biohimii* / V.N. Orekhovich – M.: Medicina, 1977. – 392 s.
8. Patomorfologicheskie kriterii ocenki sostojanija pečeni u potencial'nyh donorov so smert'ju mozga / L.V. Shkalova [i dr.] // *Original'nye issledovanija.* – 2011. – № 4. – S. 7–13.
9. Pokrovskij, A.A. *Lizosomy* / A.A. Pokrovskij, V.A. Tutel'jan – M.: Nauka, 1976. – 382 s.
10. Rol' lokal'nyh stress-limitirujushih sistem miokarda v protektornom kardial'nom jeffekte malyh doz tireoidnyh gormonov pri immobilizacionnom stresse u kryс / I.V. Gorodeckaja [i dr.] // *Ros. fiziol. zhurn.* – 2000. – T. 86, № 1. – S. 62–67.
11. Sazontova, T.G. Tkanespecifichnost' protektornogo dejstvija citoplazmaticeskikh faktorov na membranno-svjazannuju sistemu transporta Sa^{2+} v sarkoplazmaticeskom retikulume serdca i skeletnyh myshc / T.G. Sazontova, A.A. Mackevich // *Pat. fiziol. i jeksperim. terapija.* – 2000. – № 2. – S. 3–6.
12. Serebrov, V.Ju. *Bioenergetika kletki. Himija patologicheskikh processov* / V.Ju.Serebrov, G.A. Suhanova. – Tomsk: SGMU, 2008. – 180 s.
13. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors / A. Negre-Salvayre [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153, № 1. – P. 6–20.
14. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions / G. Capasso [et al.] // *Miner Electrolyte Metab.* – 1999. – Vol. 25, №1–2. –P. 56–64.
15. Harper, M.E. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics / M.E. Harper, E.L. Seifert // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. № 2. – P. 145–156.
16. Neil, D. *Handbook of Proteolytic Enzymes* / D. Neil, N.D. Rawlings, G. Salvesen – Oxford: Academ. Press, 2013. – 454 p.
17. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // *J Biol Chem.* –1951. – Vol. 193, № 1. – C. 265–275.

MECHANISMS OF LIMITATION OF LYSOSOMAL DYSFUNCTION UNDER STRESS BY THE IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A.

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

During the alarm stage of stress response modulated by swimming of rats in the cage free and relatively free activity (RFA) of the marker enzyme of lysosomal matrix cathepsin D increases, during the stage of resistance there is a tendency to their normalization, while during the stage of exhaustion there is an increase in the enzymatic general, free and relatively free activity. Experimental hypothyroidism determines more pronounced elevation of the indicated indices during all stages of stress response, while administration of L-thyroxine limits it. The obtained results evidence stabilization of lysosomal membranes permeability under the influence of iodine-containing thyroid hormones (ICTH) under stress. The present effect has been determined to be associated with limitation of ICTH changes in liver histological structure and lipid peroxidation intensity under these conditions.

Key words: *iodine-containing thyroid hormones, lysosomal membranes permeability, liver.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: gorodecka-iv@mail.ru.

Поступила 25.03.2014