



Биолог. журн. Армении, 4 (66), 2014

## ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОДЕРЖАНИЕ ТИРОКСИНА И СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ИХ ПОТОМСТВА

М.Ю. САРОЯН<sup>1</sup>, А.Д. ХУДАВЕРДЯН<sup>2</sup>, Д.Н. ХУДАВЕРДЯН<sup>1</sup>

*N 2 ЕГМУ им. М.Гераци, <sup>1</sup>кафедра физиологии, <sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии  
inadent@mail.ru*

У крыс с нормально протекающей беременностью и подвергнутых действию хронического стресса, а также у их потомства методом иммуноферментного анализа проведено определение уровня свободного тироксина и соматотропного гормона. У крыс обеих групп наблюдается уменьшение количества свободного тироксина, которое обнаружено и у потомства. Видимых изменений в количестве соматотропного гормона не обнаружено. Обсуждаются возможные механизмы этих изменений.

*Пренатальный стресс – крысы – тироксин – соматотропный гормон*

Իմունաֆերմենտային վերլուծության մեթոդով քրոնիկ սթրեսի ենթարկված և չենթարկված հղի առնետների, ինչպես նաև նրանց սերունդի մոտ որոշվել են արյան ազատ թիրոքսինի և սոմատոտրոպ հորմոնի քանակությունը: Նշված խմբերում հղիության դիսամիկայում նկատվել է թիրոքսինի քանակի նվազում, որը դիտվել է նաև ձագերի մոտ: Սոմատոտրոպ հորմոնի քանակը եական փոփոխությունների չի ենթարկվել: Հնարավոր մեխանիզմները քննարկվում են:

*Պրենատալ սթրես – առնետներ – թիրոքսին – սոմատոտրոպ հորմոն*

Free thyroxine and somatotropic hormones level in blood were detected in intact pregnant rats and those chronic stress, as well as their offspring. Thyroxine level was decreased in both groups and in offspring. Significant changes were not observed in amounts of somatotropic hormone. The possible mechanisms of the detected changes were discussed.

*Prenatal stress – rats – thyroxine – somatotropic hormone*

Ранее нами было установлено нарушение баланса адренокортикоидного гормона (АКТГ) и кортизола в крови стрессированных беременных крыс и у их потомства. Однако, помимо АКТГ и кортизола, к группе стрессреализующих гормонов относятся также тиреоидные гормоны, в частности, тироксин и соматотропный гормон, исследование роли которых при стрессе беременных не изучено. Некоторые авторы считают, что при стрессе одновременно с адренокортикальным механизмом активируются соматотропная и тиреоидная оси реализации стресс-реакции [10]. Причем на первых этапах стресс-реакции повышается выброс ТРГ (тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса), приводящий к увеличению ТТГ (тиреотропного гормона) гипофиза и повышению активности щитовидной железы. Но при продолжительном стрессе деятельность этой системы подавляется длитель-

ным повышением уровня глюкокортикоидов. Показано также, что при кратковременном стрессе (менее 10 мин) функциональная активность щитовидной железы повышается, при более длительном – нормализуется, а начиная с 30 мин стрессорного воздействия функция щитовидной железы несколько угнетается [7]. Следует отметить, что беременность, рассматриваемая в качестве физиологического стресса, сопровождается повышением продукции трийодтирозина Т3 и тироксина Т4, модуляцией метаболизма тиреоидных гормонов дейодиназами плаценты, снижением титра антител у беременных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), повышением потребности в L-тироксине при гипотиреозе [22]. Во время беременности у крыс работа материнского организма подвергается аналогичным перестройкам [20, 19].

Целью нашей работы было проведение сравнительного анализа содержания тироксина и соматотропного гормона в крови крыс в динамике развития нормально протекающей беременности и крыс, переносящих хронический стресс в течение всего периода беременности, а также у их потомства.

**Материал и методика.** Исследования проведены на 40 белых половозрелых беспородных крысах-самках с исходной массой тела 160-180 г. Находящиеся в эстральном цикле самки отбирались и подсаживались к самцам из расчета 4:1. День обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке считался нулевым днем беременности [3]. В эксперименте использовались 20 животных с нормально протекающей беременностью (n=10) и в условиях действия на них хронического стресса (пренатальный стресс) (n=10), а также на их потомство.

Животные содержались в однотипных условиях и рационах. Используемая в эксперименте модель психоэмоционального стресса включает в себя сочетанное воздействие двух экзогенных факторов: звукового и светового раздражителей. Параметры экспозиции: звук – мощностью 70 дБ, частотой 4 кГц, свет – частотой 13Гц, длительностью воздействия 350 с с интервалами между воздействиями в 1500 с. Данная модель была приближена к условиям хронических эмоциональных воздействий, испытываемых некоторыми беременными женщинами в быту.

Определение уровня гормонов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специальных тест-наборов следующих фирм: тироксин (Thyroxine-T4)- DRG Instruments GmbH – Германия и гормон роста (Growth Hormone-GH)-DBC Diagnostics Biochem Canada Inc.- Канада, IBL International GMBH (Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Материалом для определения концентраций гормонов служила сыворотка крови. Для получения сыворотки кровь забирали методом кардиопункции, после чего центрифугировали со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин. Отделившуюся сыворотку хранили в морозильной камере при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Изучение уровня исследуемых гормонов в крови проводилось у крыс обеих групп до и в различные сроки беременности (4-5-й и 20-21-й день) и действия стресса, а также у их потомства в первые 4-5 дней после их рождения. Этот период в акушерской практике рассматривается в качестве перинатального (от 21-22 дней внутриутробного развития до 7 дня после рождения) или раннего неонатального периода.

**Результаты и обсуждение.** Как показали результаты исследования, содержание свободного тироксина в крови крыс в динамике развития беременности претерпевает определенные изменения (табл.1). Так, если содержание тироксина у небеременных крыс составляло  $3,46 \pm 0,92$  мг/дл, то на 4-5-й день беременности оно снижалось до  $2,36 \pm 0,64$  мг/дл ( $p < 0,001$ ), а к 20-21-му дню становилось  $2,85 \pm 0,83$  мг/дл ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о том, что беременность приводит к понижению уровня свободного тироксина в динамике ее развития. Интересно, что в конечные сроки беременности содержание исследуемого гормона несколько повышается по сравнению с ранним периодом беременности, оставаясь тем не менее, меньше исходных показателей. Как показывают данные некоторых авторов, во время беременности происходит общая интенсификация работы щитовидной железы,

что помогает поддерживать ее на нормальном уровне с учетом возникших потребностей плода: на 30-100 % увеличивается общий уровень трийодтиронина, тироксина и трийодглобулина [13], но вместе с этим повышается уровень циркулирующего тироксин-связывающего глобулина в результате стимуляции значительно возросшим количеством эстрогенов в организме беременной. По данным Glinoe [16], во время беременности уровень тироксин-связывающего глобулина в 2,5 раза превышает таковой до беременности, повышаясь с 15-16 до 30-40 мг/л. В результате в крови значительно увеличивается количество связанного с белком тироксина и несколько снижается содержание биологически активного свободного тироксина. Такое резкое повышение уровня тироксин-связывающего белка в крови беременных крыс естественным образом будет сопровождаться увеличением количества связанного тироксина, а соответственно и суммарного его содержания при беременности. Таким образом, следует заключить, что все изменения носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы к беременности, и в большинстве случаев не вызывают никаких неблагоприятных последствий для организма.

**Таблица 1.** Содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс, перенесших стресс, и у их потомства

Группы животных	Сроки исследования и определяемые гормоны							
	За 1 день до беременности		4-5й день беременности		20-21й день беременности		3-4й день после родов	
	тироксин, мг/дл	СТГ, нг/мл	тироксин, мг/дл	СТГ, нг/мл	тироксин, мг/дл	СТГ, нг/мл	тироксин, мг/дл	СТГ, нг/мл
Беременные крысы (контроль)	3,46±0,92	0,61±0,31	2,36±0,64 p<0,001	0,33±0,10 p<0,01	2,85±0,83 p<0,001	0,72±0,16 p>0,05	-	-
Беременные крысы (стресс с 1го по 20-й день беременности)	3,38±0,6	0,58±0,2	2,61±0,29	0,89 ± 0,25	2,38± 0,44	0,91 ± 0,55	-	-
Показатели достоверности (p)	по горизонтали			p<0,001	p>0,05	p<0,001	p<0,05	
	по вертикали			p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001	
Крысята контрольной группы беременных крыс	-		-	-	-	-	5,54±1,41	0,63±0,46
Крысята стресс-группы беременных крыс	-		-	-	-	-	4,34±1,91 p<0,05	0,70±0,41 p>0,05

Определенные изменения обнаружены и при сравнительном анализе изменения уровня свободного тироксина в крови беременных крыс до и после действия психоэмоционального стресса. Причем, эти изменения отчетливо проявляются как при сравнительном анализе данных у одних и тех же крыс до и в различные сроки беременности и действия стресса, так и при сравнении результатов, полученных в одни и те же сроки исследования у не подвергнутых и подвергнутых стрессу беременных крыс.

Как видно из представленных в табл.1. данных, у беременных крыс, подверг-

нутых стрессу, наблюдается понижение уровня тироксина в крови на 4-5 дни развития беременности ( $3,38 \pm 0,6$  мг/дл за 1-2 дня до беременности и  $2,61 \pm 0,29$  мг/дл ( $p < 0,001$ ) на 4-5 дни беременности, сопровождающейся воздействием стрессора, начиная с первого дня беременности). Действие стрессора на протяжении всего периода беременности (до 20-21 дня) сопровождается дальнейшим понижением уровня исследуемого гормона ( $2,38 \pm 0,44$  мг/дл, где  $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе данных, полученных у не подвергнутых и подвергнутых стрессу беременных крыс, обнаружено незначительное повышение уровня тироксина у экспериментальной группы на 4-5 день беременности – на 10,6% и незначительное понижение на 20-21 день беременности – на 16,5%.

При исследовании уровня тироксина у крысят, родившихся от крыс, не подвергнутых и подвергнутых стрессу, также было обнаружено понижение количества тироксина у потомства экспериментальной группы. Так, содержание тироксина в крови крысят, матери которых не подвергались действию психоэмоционального стресса, составляет  $5,54 \pm 1,41$  мг/дл, а в крови крысят, перенесших пренатальный стресс, изменяется и составляет  $4,34 \pm 1,91$  мг/дл ( $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные находятся в соответствии с литературными, поскольку установлено, что выработка тиреотропного гормона при стрессе понижается [6]. Острая фаза тяжелого стресса часто сопровождается падением концентраций тироксина и трийодтиронина. Изменение функциональной активности щитовидной железы вовлекается в любую реакцию стресса на ранних стадиях, но реакция на различные воздействия может быть разной. Так, при влиянии низких температур функциональная активность щитовидной железы повышается, тогда как в условиях длительного стресса ожидания у крыс снижается гормоносинтетическая активность щитовидной железы, проявляются признаки гипопункции, которые исчезают только через две недели после окончания невротизирующего воздействия. В то же время, не сформирована целостная концепция о значении тиреоидных гормонов в антистресс-системе организма, которая контролирует деятельность системы стресса на всех уровнях ее организации - центральном и периферическом. Общеизвестно, что щитовидная железа занимает одно из первых мест в регуляции онтогенетических процессов, как в течение всей постнатальной жизни, так и в период эмбриогенеза [2]. Влияние различных факторов в антенатальном периоде на становление и функционирование щитовидной железы может привести к нарушению развития плода. Чаще это выражается в явлениях гипотиреоза, реже наблюдается врожденный тиреотоксикоз. Для новорожденных с признаками гипотиреоза характерна затянувшаяся “физиологическая” желтуха. У новорожденных с признаками тиреотоксикоза отмечается тахикардия, потеря в массе тела, беспокойство, повышенная возбудимость в ответ на свет и звук, расстройство сердечной деятельности [1, 4, 8, 9, 12, 14, 15].

К группе стрессорных гормонов, помимо глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов, относится также соматотропный гормон (СТГ). Видимо, у большинства видов (за исключением крысы) скорость секреции СТГ, как и глюкокортикоидов, закономерно увеличивается при различных воздействиях на организм на стадии тревоги генерализованного адаптационного синдрома. Наряду с некоторыми эффектами, общими для СТГ и глюкокортикоидов, ростовой гормон является во многих отношениях антагонистом кортикостероидов. Вызывая, как и глюкокортикоиды, стимуляцию глюконеогенеза в печени и липолиз в адипозной ткани, гипергликемию и гиперлипоацидемию, СТГ, в противоположность кортикостероидам, усиливает синтез белка не только в печени, но и других тканях. Он повышает также вхождение углеводов в мышечные клетки. СТГ – не только стимулятор иммуногенеза, но и провоспалительный гормон, обуславливающий высокую интенсивность развития воспаления – этой важнейшей местной реакции защиты. Предполагается, что для нормаль-

ного течения общего адаптационного синдрома существенны не только абсолютные концентрации двух типов гормонов – глюкокортикоидов и СТГ, но и их оптимальное соотношение в каждый данный момент стрессорного процесса.

Как показали результаты нашего исследования, содержание СТГ в крови крыс в динамике развития беременности претерпевает следующие изменения (табл. 1).

Так, если содержание СТГ у небеременных крыс составляло  $0,61 \pm 0,31$  нг/мл, то на 4-5 день беременности оно снижалось до  $0,33 \pm 0,10$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), а к 20-21 дню становилось  $0,72 \pm 0,16$  нг/мл, что свидетельствует о том, что беременность приводит вначале к понижению уровня СТГ, а затем к его повышению к концу беременности и приближению к исходным показателям до беременности. Во время физиологически протекающей беременности содержание в крови СТГ практически не изменено, лишь в конце беременности отмечается небольшое его повышение. Так, по наблюдениям Geiger [18], существенных изменений концентрации СТГ во время беременности не наблюдается, однако в конце беременности данный показатель несколько возрастает по сравнению с исходными значениями.

Определенные изменения обнаружены и при сравнительном анализе изменения уровня СТГ в крови беременных крыс до и после действия психоэмоционального стресса. Причем, эти изменения отчетливо проявляются как при сравнительном анализе данных у одних и тех же крыс до и в различные сроки беременности и действия стресса, так и при сравнении результатов, полученных в одни и те же сроки исследования у не подвергнутых и подвергнутых стрессу беременных крыс. При стрессе, в условиях усиленной секреции глюкокортикоидов, гипоталамус высвобождает соматомедин, в результате чего гипофиз начинает выделять мощный анаболик – соматотропный гормон. СТГ можно рассматривать как стрессовый гормон, концентрация которого в крови повышается при реакции напряжения [11].

Так, как видно из представленных в табл.1 данных, у беременных крыс, подвергнутых стрессу, наблюдается повышение уровня СТГ в крови на 4-5 дни развития беременности ( $0,58 \pm 0,2$  нг/мл за 1-2 дня до беременности и  $0,89 \pm 0,79$  нг/мл ( $p > 0,05$ ) на 4-5 дни беременности, сопровождающейся воздействием стрессора, начиная с первого дня беременности). Действие стрессора на протяжении всего периода беременности (до 20-21 дня) сопровождается дальнейшим повышением уровня исследуемого гормона ( $0,91 \pm 0,55$  нг/мл ( $p < 0,05$ )). При сравнительном анализе данных, полученных у не подвергнутых и подвергнутых стрессу беременных крыс обнаружено, что уровень СТГ у беременных крыс, не подвергнутых стрессу, значительно ниже его уровня у подвергнутых стрессу беременных крыс на 63% ( $p < 0,05$ ) в раннем периоде течения беременности и на 22% на 20-21-й день беременности ( $p < 0,001$ ).

При исследовании уровня СТГ у крысят, родившихся от беременных крыс, не подвергнутых и подвергнутых стрессу, наблюдается незначительное повышение его у пренатально стрессированных крысят. Так, содержание СТГ в крови крысят, матери которых не подвергались действию психоэмоционального стресса, составляет  $0,63 \pm 0,46$  нг/мл, а в крови крысят, перенесших пренатальный стресс, оно составляет  $0,70 \pm 0,41$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). При сравнении содержания СТГ у плодов и взрослых особей видимых изменений не наблюдалось, что свидетельствует о том, что организм плода сам способен синтезировать достаточное количество гормона роста.

Согласно данным Lagon [21], СТГ не проникает через плаценту. Следовательно, незначительное повышение концентрации этого гормона в сыворотке крови плода по сравнению с его содержанием в крови матери, по-видимому, связано с его продукцией в гипофизе плода. По данным Кобозевой и Гуркина [5], использование иммунологических методов исследования позволило обнаружить СТГ в гипофизе эмбриона человека, начиная с 7-8-й недели внутриутробного развития. Лактация не

оказывает существенного влияния на продукцию СТГ. Беременность, наступившая на фоне акромегалии, обычно протекает нормально и заканчивается рождением здорового ребенка. Таким образом, можно предположить, что течение беременности, а также рост и развитие плода не зависят от продукции СТГ. Об этом свидетельствует и тот факт, что течение беременности и развитие плода протекают нормально и при гипопизарной карликовости, обусловленной резким дефицитом СТГ [17].

Полученные данные свидетельствуют о том, что действие хронического психоэмоционального стресса сопровождается нарушением баланса соматотропного и тиреоидных гормонов в крови беременных крыс и их потомства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бархатова Т.П.* Репродуктивная функция и развитие детей у женщин с заболеваниями щитовидной железы и надпочечников: Дисс. д.м.н. М., 363с., 1978.
2. *Волкова О.В., Боровая Т.Г.* Морфогенетические основы развития и функции яичников. М., 254с., 1999.
3. *Вьюшина А.В., Притворова А.В., Флеров М.А.* Влияние пренатального стресса на окислительную модификацию белков головного мозга крыс в онтогенезе. *Нейрохимия*. 29, 3, с.240-246, 2012.
4. *Жуковский М.А.* Детская эндокринология. М., Медицина, 656с., 1995.
5. *Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А.* Перинатальная эндокринология. Л., Медицина. 312 с., 1986.
6. *Маланова Т.Б.* Правила взятия биоматериала для лабораторных исследований и трактовка результатов. М., 102с., 2003.
7. *Надольник Л.И.* Стресс и щитовидная железа. *Биомедицинская химия*. 56, 4, с.443-456, 2010.
8. *Нелцова С.М.* Некоторые обменные процессы у новорожденных детей от матерей с дисфункцией щитовидной железы. *Педиатрия*, 10, с.51-52, 1980,
9. *Потин В.В., Юхлова Н.А.* и др. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины. *Проблемы эндокринологии*. 1, с.44-48, 1989.
10. *Таббергенов С.О., Ганн В.* Сравнительная оценка эффектов физиологических доз тироксина на активность некоторых ферментов митохондрий при нейрогенном и радиационном стрессе. *Успехи современного естествознания*, 5, с.51-53, 2013,
11. *Тигралян Р.И.* Стресс и его значение для организма. М., Наука. 1988.
12. *Чобитко В.Г., Солун М.Н.* Заболевания щитовидной железы и беременность. *Терапевтический архив*, 10, с.52-55, 1994,
13. *Corinne R.F., Samule D.J., Jack H.L., Ann M.G.* Thyroid function during pregnancy. *Clin. Chemistry*. 45, p.2250-2258, 1999.
14. *Fisher D.A.* Management of congenital hypothyroidism. *J. clin. Endocr. Metab.* 72, p.523-529, 1991.
15. *Ginsburg J., Walfish P.G.* Postpartum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Lancet*. 1, 1125-1128, 1977.
16. *Glinioer D.* The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews*. 18, 3, p.404-433. 1997.
17. *Hyttén F.E., Lind T.* Diagnostic Indices in Pregnancy. Ciba-Geigy Ltd, Basle. 40p., 1973.
18. *Kaiser R., Geiger W., Kunzig H.J.* Hormostatus bei Frauen nach Hysterektomie in Vergleich zu Kontrollen. *Arch.Gynak*, 226, 4, p.363-368, 1978.
19. *Kimura M., Zhang S.Q., Inoue S.* An animal model for pregnancy-associated sleep disorder. *Psychiat. Clin. Neurosci.*, 52, 2, p.209-211, 1998.
20. *Kimura M., Zhang S.Q., Inoue S.* Pregnancy-associated sleep changes in the rat. *Am. J. Physiol.* 271,R1063-R1069, 1996.
21. *Laron Z., Mannheim S., Nitzan M., Goldman J.* Growth hormone, glucose, and free fatty acid levels in mother and infant in normal, diabetic and toxemic pregnancies. *Arch. Dis. Child.*, 42, 221, p.24-28, 1967.
22. *Shah M.S., Davies T.F., Stagnaro-Green A.* The thyroid during pregnancy: a physiological and pathological stress test. *Minerva Endocrinol.* 28, 3, p.233-245, 2003.

Поступила 07.05.2014