

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-1-14-19

Алмакаева Л. Ф., Байбурина Г. А., Камилов Ф. Х., Гребнев Д. Ю.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

ВЛИЯНИЕ ЙОДСТЕВИОЛГЛИКОЗИДА НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Цель. Изучение гормонального статуса и уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови при экспериментальном гипотиреозе и влияния йодорганического комплекса с ребаудиозидом А.

Материалы и методы. Тиреоидную дисфункцию по эндемическому типу моделировали у половозрелых самцов белых крыс ежедневным внутрижелудочным введением тиамазола в течение 21 суток в дозе 25 мг/кг массы. В сыворотке крови изучали содержание тиреотропина, общего и свободного тироксина, общего трийодтиронина, тестостерона, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и паратиреоидного гормонов, кортикостерона, интерлейкинов-1-бета и -6, фактора некроза опухоли-альфа. Животные были разделены на четыре группы по 10 в каждой: контрольную, опытную, сравнения и основную.

Результаты. Развитие гипотиреоза характеризовалось повышением содержания тиреотропного, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и паратиреоидного гормонов, а также провоспалительных цитокинов. Уровень тестостерона при этом снижался, а кортикостерона находился в пределах физиологических колебаний.

Заключение. Применение в течение 30 суток восстановительного периода после развития гипотиреоза йодсахаридного комплекса на основе применяемого в пищевой промышленности стевииолгликозида ребаудиозид А ежедневно в дозе 2,5 мкг/100 г массы крысы приводило к нормализации содержания в плазме крови изучаемых гормонов и цитокинов, характеризуя эффективность действия нового йодорганического продукта.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, гонадотропины, паратиреоидный гормон, тестостерон, кортикостерон, йодстевииолгликозид ребаудиозид А.

Актуальность. Общая заболеваемость субклиническим и другими формами гипотиреоза среди населения планеты колеблется от 1,2% до 15%. Показатель распространенности заболевания в Европе, США и России находится в пределах 4,5-5%, первичная заболеваемость гипотиреозом в Российской Федерации составляет в зависимости от региона 25-99 случаев на 100 000 населения в год [3]. Гипотиреоз, наряду с зобом и его осложнениями, когнитивными нарушениями, является наиболее распространенным проявлением йододефицита, который представляется значимой медико-социальной проблемой. Население более 120 стран проживает в условиях природной недостаточности йода, и патологические состояния, обозначенные экспертами ВОЗ термином «йододефицитные заболевания», являются для них проблемой национального уровня [14]. Гипофункция щитовидной железы оказывает негативное влияние на дифференцировку, рост и функциональное состояние различных тканей и органов, однако патофи-

зиологические процессы, задействованные в развитии этих отклонений остаются не до конца установленными [3, 7, 8]. Важную роль в патогенетических механизмах развития метаболических и клинических проявлений гипотиреоза могут играть нарушения секреции гормонов других желез эндокринной системы, уровня содержания и чувствительности рецепторных систем к гуморальным воздействиям разных уровней регуляции [2, 6, 13].

Всемирная организация здравоохранения в 1990 г. ликвидацию йододефицитных заболеваний в странах, находящихся в зонах недостаточного природного обеспечения йодом, поставила как одну из основных задач. В качестве стратегии преодоления дефицита йода было выбрано йодирование поваренной соли как наиболее эффективный и экономичный метод. Использование йодированной соли восстанавливает адекватное обеспечение питания йодом, повышает когнитивную функцию мозга, предотвращает кретинизм, снижает риск

Almakaeva L. F., Bajburina G. A., Kamilov F. H., Grebnev D. Yu.

Bashkir State Medical University, Ufa

Ural State Medical University, Yekaterinburg

THE EFFECT OF IODOSTEVIOL GLYCOSIDE ON HORMONAL STATUS AND THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Aim. Study of the hormonal status and the level of pro-inflammatory cytokines in the blood plasma in experimental hypothyroidism and the effect of the organoiodine complex with rebaudioside A.

Materials and methods. Endemic thyroid dysfunction was modeled in sexually mature male white rats by daily intragastric administration of thiamazole for 21 days at a dose of 25 mg / kg. In the blood serum, the content of thyrotropin, total and free thyroxine, total triiodothyronine, testosterone, luteinizing, follicle-stimulating and parathyroid hormones, corticosterone, interleukins-1-beta and -6, tumor necrosis factor-alpha was studied. The animals were divided into four groups of 10 each: control, experimental, comparison and main.

Results. The development of hypothyroidism was characterized by an increase in the content of thyroid-stimulating, luteinizing, follicle-stimulating and parathyroid hormones, as well as pro-inflammatory cytokines. At the same time, testosterone levels decreased, while corticosterone levels were within physiological fluctuations.

Conclusion. The use within 30 days of the recovery period after the development of hypothyroidism of the iodosaccharide complex based on steviol glycoside rebaudioside A used in the food industry daily at a dose of 25 mg / kg of rat weight led to the normalization of the content of the studied hormones and cytokines in the blood plasma, characterizing the effectiveness of the new organoiodine product.

Keywords: experimental hypothyroidism, gonadotropins, parathyroid hormone, testosterone, corticosterone, iodosteviol glycoside rebaudioside A.

развития зоба [14]. Большинство стран, принявших соответствующие законодательные акты и использующих более чем в 90% домохозяйств и пищевой промышленности только йодированную поваренную соль, достигли целевых уровней питания йодом. При этом выявились и побочные эффекты применения йодированной соли, такие как аутоиммунный тиреоидит, индуцированный йодом гипер- и гипотиреоз, узловой зоб [10], что связывают с быстрым всасыванием поступающей в организм неорганической формы йода с развитием временной гиперйодизации [15]. Для преодоления этого побочного эффекта йодированной соли предлагается использовать йод, стабилизированный органической матрицей, в составе пищевых продуктов повседневного спроса – йодобогащенных фортифицированных пищевых биопродуктов, эффективность действия которых продемонстрирована [15]. Использование для производства фортифицированных продуктов йодированных органоминеральных комплексов способствует лучшему сохранению микроэлемента в процессах хранения, переработки, термической обработки пищи. С этих позиций особое внимание привлекают широко применяемые в пищевой промышленности полисахаридные структуры, которые обладают адъювантными свойствами в отношении йода.

Цель. Изучение гормонального статуса и уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови при экспериментальном гипотиреозе и влияние йодорганического комплекса с ребаудиозидом А.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 40 половозрелых белых самцах крыс массой 180-230 г. При определении объема выборки руководствовались концепцией 3R и общепринятыми экспериментальными подходами [9]. При содержании и обращении с живот-

ными следовали положениям приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и директивы ЕП и СЕС от 22.09.2010 «По охране животных, используемых в научных целях». Крысы содержались в условиях вивария при температуре воздуха 18-20 °С, относительной влажности 60-70%, естественном световом режиме, со свободным доступом к воде и пище, в клетках группами по 5 особей, на рационе, состоящем из комбикорма для лабораторных животных «Чара» ЗАО «Ассортимент-Агро» (Россия).

Животные были разделены на четыре группы по 10 особей в каждой: первая – контрольная, у крыс 2-й, 3-й и 4-й групп вызывали гипотиреоз ежедневным внутривенным введением тиамазола в разовой дозе 25 мг/кг массы тела в течение 3 недель, моделируя тиреоидную дисфункцию по эндемическому типу [4]. Крысы контрольной (1-й) группы получали в том же объеме физиологический раствор. Животных забивали под легким эфирным наркозом: 1-й и 2-й групп на следующий день после завершения интоксикации тиреостатиком (22-е сутки), а 3-й (сравнения) и 4-й (основной) групп через 30 суток восстановительного периода. При этом крысы третьей группы находились только на виварном питании, животные 4-й группы дополнительно получали йодсахаридный комплекс из расчета два с половиной мг йода на 100 г массы тела ежедневно.

В плазме крови крыс изучали содержание тиротропного гормона (ТТГ), общего (оТ₄) и свободного тироксина (сТ₄), общего трийодтиронина (оТ₃), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, тестостерона, кортикостерона, паратиреоидного гормона (ПТГ), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1β), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли

альфа (ФНО- α) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов ТТН-EIA-5296 (DRG Diagnostics HmbH), Т4-общий-ИФА-БЕСТ, Т4-свободный-ИФА-БЕСТ, Т3-общий-ИФА-БЕСТ, ФСГ-ИФА-БЕСТ, ЛГ-ИФА-БЕСТ, тестостерон-ИФА-БЕСТ, кортикостерон-ИФА-БЕСТ (реагенты ЗАО «ВекторБест»), Diasoure PTH-ELISA, ИФА-ИЛ-1 β , ИФА-ИЛ-6 и ИФА-ФНО- α (реагенты ТОО «Цитокиновый контур») соответственно, согласно прилагаемым протоколам на анализаторе «Stat Fox 2100» (США).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 30.01.2020).

Для статистического анализа полученных данных пользовались стандартным пакетом программ Statistica 8.0. Проводилась описательная статистика с расчетом средних значений и среднеквадратичных отклонений. С учетом соответствия закону нормального распределения в группах выборки (критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка) полученные результаты обрабатывались с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для апостериорных сравнений использовали post-hoc анализ и тест Bonferroni. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показывают, что при 21-дневной ежедневной интоксикации крыс тиамазолом в дозе 25 мг/кг массы тела (2-я группа, опытная) развивается гипотиреоз. У животных в крови снижены содержание oT_4 , oT_3 и $сT_4$ до 63,3%, 75,5% и 62,9% соответственно, а концентрация ТТГ повышена до 176,6% по сравнению с крысами контрольной (1-й) группы (таблица 1). Менее выраженное снижение уровня трийодтиронина, чем тироксина, характерно для гипотиреоза и является следствием адаптивной реакции на йододефицит, связанной с изменением автономной регуляции интратиреоидного метаболизма йода и усилением периферического превращения T_4 в T_3 [14, 15].

Гипофункция щитовидной железы сопровождается изменениями функциональной активности и других желез внутренней секреции. Так, у животных опытной группы наблюдается снижение содержания тестостерона на фоне увеличения секреции гонадотропных гормонов. Подобная динамика уровней гормонов гипофизарно-гонадной системы при гипотиреозе отражает сохранение физиологических регуляторных отношений и подтверждает имеющиеся данные о существовании строгого взаимодействия между осями гипофиз-щитовидная железа и гипофиз-гонады [6, 13]. Тиреоидные гормоны влияют на биологическую доступность и эффекты андрогенов. В тестикулах имеются рецепторы тиреоидных гормонов, преимущественно TR α 1 изоформа, в яичниках и ооцитах выявлены мРНК, кодирующие тиреоидные рецепторы TR α 1, TR β 1, TR β 2 и C-ERB-TR α 2 [13]. Йододефицитный гипотиреоз тормозит половое развитие подростков, является одним из факторов бесплодия мужчин, гиперпролактинемии у женщин [6, 8].

Таблица 1 – Содержание гормонов в плазме крови у самцов крыс при экспериментальном гипотиреозе и коррекции йодистоводородом в восстановительном периоде, $M \pm \sigma$

Гормоны	Группы животных, $n = 10$			
	1-я, контрольная	2-я, опытная	3-я, сравнения	4-я, основная
ТТГ, мМЕ/л	$1,11 \pm 0,26$	$1,96 \pm 0,18$ $p = 0,0001$	$1,34 \pm 0,30$ $p = 0,0588$ $p_1 = 0,0016$	$1,08 \pm 0,27$ $p = 0,9545$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0296$
oT_4 , нмоль/л	$76,9 \pm 4,53$	$51,8 \pm 6,02$ $p = 0,0002$	$63,8 \pm 5,68$ $p = 0,0142$ $p_1 = 0,0039$	$78,5 \pm 6,08$ $p = 0,9001$ $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,0030$
oT_3 , нмоль/л	$3,12 \pm 0,57$	$1,76 \pm 0,19$ $p = 0,0001$	$2,91 \pm 0,41$ $p = 0,2665$ $p_1 = 0,0012$	$3,21 \pm 0,34$ $p = 0,6419$ $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,2596$
$сT_4$, пмоль/л	$16,2 \pm 1,71$	$10,8 \pm 2,14$ $p = 0,0002$	$12,6 \pm 2,11$ $p = 0,0038$ $p_1 = 0,0613$	$17,8 \pm 2,82$ $p = 0,7526$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0067$
ФСГ, МЕ/л	$2,86 \pm 0,151$	$3,83 \pm 0,440$ $p = 0,0001$	$2,79 \pm 0,222$ $p = 0,8446$ $p_1 = 0,0002$	$2,85 \pm 0,343$ $p = 0,9422$ $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,6328$
ЛГ, МЕ/л	$2,26 \pm 0,294$	$2,98 \pm 0,289$ $p = 0,0001$	$2,35 \pm 0,311$ $p = 0,4911$ $p_1 = 0,0001$	$2,18 \pm 0,212$ $p = 0,5321$ $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,3898$
Тестостерон, нмоль/л	$23,6 \pm 2,92$	$19,7 \pm 1,58$ $p = 0,0084$	$21,5 \pm 3,49$ $p = 0,1785$ $p_1 = 0,1189$	$23,5 \pm 1,65$ $p = 0,9653$ $p_1 = 0,0051$ $p_2 = 0,0844$
Кортикостерон, нмоль/л	$337 \pm 26,2$	$344 \pm 36,4$ $p = 0,6328$	$334 \pm 38,3$ $p = 0,8588$ $p_1 = 0,4266$	$338,4 \pm 37,3$ $p = 0,9545$ $p_1 = 0,6772$ $p_2 = 0,9696$
Паратгормон, пг/л	$16,4 \pm 1,51$	$22,1 \pm 2,14$ $p = 0,0002$	$18,9 \pm 1,52$ $p = 0,5691$ $p_1 = 0,0002$	$16,7 \pm 1,60$ $p = 0,7395$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,6376$

Примечание: статистическая значимость различий p – с 1-й, p_1 – со 2-й, p_2 – с 3-й группами, ANOVA, тест Бонферрони.

Развитие экспериментального гипотиреоза сопровождается также повышением уровня паратиреоидного гормона. Некоторые авторы указывают на реципрокные отношения между йодированными гормонами щитовидной железы и ПТГ [13]. Показано, что введение трийодтиронина увеличивает число рецепторов к ПТГ в остеобластных клетках остеосаркомы в зависимости от длительности и дозы лечения, а терапия с использованием паратгормона – уровень рецепторов тиреоидных гормонов [11].

Йодированные гормоны щитовидной железы принимают участие в механизмах ответных реакций организма при действии стрессогенных факторов: стимулируют секрецию глюкокортикоидов, усиливают их окисление и конъюгацию в печени, регулируют уровень белков теплового шока (HSP), запускают репаративные процессы и индуцируют системы, устраняющие повреждённые клетки с активацией других компонентов

стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, про-стагландинов, цитокиновой и др.) [2, 7]. В наших исследованиях развитие экспериментального гипотиреоза не отражалось на секреции глюкокортикоидов – уровень кортикостерона у животных 2-й (опытной) группы не отличался от показателей 1-й (контрольной). Однако выявились изменения в системе тканевых короткодистантных факторов регуляции – цитокинов (таблица 2). Содержание всех исследуемых цитокинов у животных с гипотиреозом было статистически значимо выше, чем у крыс контрольной группы – уровень ИЛ-1 β повысился до 189,3% ($p < 0,001$), ИЛ-6 – до 119,7% ($p < 0,001$), ФНО- α – до 132,6% ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Содержание некоторых провоспалительных цитокинов в плазме крови крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции в восстановительном периоде йодсахаридным комплексом, $M \pm \sigma$

Гормоны	Группы животных, $n = 10$			
	1-я, контрольная	2-я, опытная	3-я, сравнения	4-я, основная
ИЛ-1 β , нг/мл	12,2 $\pm$ 1,67	23,1 $\pm$ 1,94 $p = 0,0002$	16,5 $\pm$ 1,25 $p = 0,0013$ $p_1 = 0,0001$	13,2 $\pm$ 1,84 $p = 0,2132$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0019$
ИЛ-6, нг/мл	15,2 $\pm$ 1,07	18,2 $\pm$ 1,60 $p = 0,0002$	17,4 $\pm$ 0,82 $p = 0,0006$ $p_1 = 0,1849$	15,0 $\pm$ 1,57 $p = 0,7471$ $p_1 = 0,0018$ $p_2 = 0,0067$
ФНО- α , нг/мл	15,6 $\pm$ 1,10	20,7 $\pm$ 1,46 $p = 0,0002$	16,7 $\pm$ 1,31 $p = 0,0519$ $p_1 = 0,0030$	16,1 $\pm$ 1,04 $p = 0,0666$ $p_1 = 0,0071$ $p_2 = 0,4845$

Примечание: статистическая значимость различий p – с 1-й, p_1 – со 2-й, p_2 – с 3-й группами, ANOVA, тест Бонферрони.

Полученные результаты не противоречат данным клинических наблюдений. Так, показано, что у пациентов с гипотиреозом снижение содержания трийодтиронина в сыворотке крови сопровождается обратной корреляцией с концентрациями ФНО- α , ИЛ-6 и четырех растворимых рецепторов провоспалительных цитокинов [12]. Эти данные свидетельствуют об участии цитокинов в механизмах реализации проявлений гипотиреоза, особенно таких распространенных как нарушения когнитивных функций мозга, поскольку цитокины являются важнейшим элементом взаимосвязи функций нервной, эндокринной и иммунной систем [1]. Цитокины, включая провоспалительные, играют важную роль в регуляции миграции, пролиферации, дифференцировки и кооперации не только иммунокомпетентных и гемопоэтических, но и других клеток, в том числе клеток-предшественников нервных стволовых, участвуют, наряду с тиреоидными гормонами, в модуляции процессов нейрогенеза зрелого организма, оказывая влияние на мотивационное состояние, познавательные способности, обучение, долговременное сохранение пространственной памяти [16]. Гипотиреоз сопровождается истощением нейрогенеза [17]. Таким образом,

установленное в наших экспериментах повышение уровня провоспалительных цитокинов плейотропного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) может быть одним из патогенетических звеньев изменений физиологических процессов в органах и тканях, особенно высшей нервной деятельности, нарушение которых нередко характерно для клинического и субклинического течения гипотиреоза [3, 8, 14].

У животных 3-й (сравнения) группы, находившихся в восстановительном периоде после развития гипотиреоза на виварном питании, наблюдается повышение секреции йодированных тиреоидных гормонов на фоне снижения уровня ТТГ (таблица 1). Однако содержание общего и свободного T_4 и тиреотропного гормона статистически значимо отличается от показателей крыс контрольной группы, отражая сохранение гипофункции щитовидной железы. Концентрации в плазме крови гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), паратгормона и кортикостерона в этой группе крыс соответствуют уровню их физиологических колебаний. При этом содержание тестостерона в плазме крови сохраняется сниженным (таблица 1), а цитокинов – повышенным (таблица 2). Полученные результаты свидетельствуют, что 30-дневный восстановительный период после развития экспериментального гипотиреоза недостаточен для достижения нормализации тиреоидного статуса, физиологического уровня функционирования системы гипофиз-гонады и цитокинового баланса.

Животные 4-й (основной) группы в восстановительном периоде находились на йодобогащенном рационе питания, ежедневно получали по 2,5 мг йода на 100 г массы тела в виде новой биологически активной добавки к пище – йодорганического комплекса, в котором в качестве биосовместимой органической матрицы использован стевиолгликозид ребаудиозид А – гликозид растения *Stevia Rebaudiana Bertony* [5]. Данный гликозид широко применяется как подсластитель (заменитель сахара). Полученный йодсахаридный комплекс растворим в воде, биоразлагаем в пищеварительном тракте, устойчив при хранении, имеет стабильный состав, независимый от способа производства матрицы, совместим с пищевыми технологиями. Эффективность коррекции экспериментального гипотиреоза йодом при применении йодстевиолгликозида подтверждается снижением до контрольных значений секреции тиреотропина и восстановлением содержания йодированных гормонов щитовидной железы. Уровень oT_4 , sT_4 и oT_3 у крыс 4-й группы не отличался от показателей животных групп контроля. Йодобогащенный рацион питания с использованием йодгликозидного комплекса на основе стевиолгликозида ребаудиозид А способствовал у гипотиреозных животных полному восстановлению функций системы гипофиз-гонады, секреции паратиреоидного гормона, уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α (таблицы 1 и 2).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности новой йодсодержащей биологически активной добавки к пище и обосновывают возможность дальнейшего ее изучения для применения в производстве фор-

тифицированных продуктов питания, использование которых в йододефицитных регионах предупреждает временную гиперйодизацию, нередко наблюдаемую при использовании неорганических форм йода. Лица, которые были ранее в йододефицитном состоянии, более подвержены нарушением функции щитовидной железы даже при увеличении поступления йода до физиологического уровня [15]. Это связано с тем, что дефицит йода активирует интертиреоидные медиаторы пролиферации и факторы роста, а также образование внутриклеточного посредника действия гормонов инозитолтрифосфата – одного из мощных факторов пролиферации, что отражает модуляцию йодидом ответа тироцитов на действие тиреотропина. С увеличением уровня йода (гиперйодизации) реакция щитовидной железы на действие ТТГ вначале усиливается, а затем существенно снижается. Йодид в избытке ингибирует метаболические процессы в клетках фолликул железы, оказывая влияние на каскад сигнальных аденилатциклазных и Ca^{2+} -инозитолфосфатных путей [8, 14]. При поступлении в организм фортифицированных пищевых продуктов с использованием органоминеральных комплексов йод всасывается постепенно и не наблюдается преходящей гиперйодизации. Однако помимо использования йодированной соли другие способы преодоления йодной недостаточности, включая производство пищевых продуктов, обогащенных йодом, пока еще не получили в России широкого распространения, хотя включение в рацион таких биопродуктов (хлебобулочные, колбасные изделия, молочные продукты) позволяет охватить профилактическими мероприятиями более широкие слои населения, особенно детей, чем при использовании медицинских препаратов, биологически активных добавок к пище. Такой способ профилактики йодного дефицита не вызывает изменений стереотипов питания, не меняет органолептических свойств продуктов, лучше воспринимается психологически.

Заключение. Экспериментальный гипотиреоз, вызываемый ежедневным внутрижелудочным введением тиамазола в течение 3 недель в дозе 25 мг/кг массы животного, характеризуется изменениями содержания в плазме крови гормонов системы гипофиз-гонады, парашитовидных желёз, усилением продукции провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . У самцов крыс наблюдается снижение уровня тестостерона, повышение секреции лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и паратиреоидного гормонов, содержание кортикостерона не претерпевает существенных изменений. Содержание животных в течение 30 суток после прекращения интоксикации тиамазолом на виварном питании не приводит к восстановлению тиреоидного статуса, уровней секреции тестостерона, паратгормона и цитокинов. Йодобогащенное питание гипотиреоидных крыс в восстановительном периоде с ежедневным введением йодистоводородной кислоты ребаудиозидом А из расчёта 2,5 мкг йода на 100 г массы тела в течение 30 суток способствует полному восстановлению гормонального

фона и цитокинового баланса в плазме крови на фоне нормализация функционального состояния щитовидной железы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о вкладе каждого автора. Алмакаева Л. Ф. – сбор и обработка материалов; Байбурина Г. А. – анализ полученных данных, написание текста; Камилов Ф. Х. – концепция и дизайн исследования; Гребнев Д. Ю. – анализ полученных данных, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В. В., Абрамова Т. Я. Интерлейкин-1 в цитокиновой сети: фундаментальные и прикладные аспекты // Успехи современной биологии. 2007. Т. 127, № 6. С. 570-579.
2. Евдокимова О. В. Изменение активности антиоксидантных ферментов в миокарде крыс при стрессе в условиях экспериментального гипотиреоза // Актуальные вопросы физиологии: мат-лы конф. Гродно, 2019. С. 99-101.
3. Жукова Л. А., Гуламов Л. А., Андреева Н. С., Трегубенко Е. В. Оценка нозологических проявлений субклинического гипотиреоза и состояний с высоконормальным уровнем тиреотропного гормона // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 35. С. 3-8.
4. Камилов Ф. Х., Ганеев Т. И., Козлов В. Н. и др. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс // Биомедицина. 2018. № 1. С. 59-70.
5. Камилов Ф. Х., Конкина И. Г., Муринов Ю. И. и др. Способ получения йодсодержащей биологически активной добавки к пище // Патент РФ № 2717045. 2020.
6. Климов В. С., Абатурова Л. О., Любимая Д. Р. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы // Молодой ученый. 2017. Т. 148, № 14-2. С. 22-25.
7. Коноплянко В. А., Клебанов Р. Д. Патологические процессы при гипотиреозе в эксперименте // Здоровье и окружающая среда. 2015. Т. 25, № 2. С. 102-105.
8. Новиков В. И., Новиков К. Ю. Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 46. С. 50-55.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К., 2013. 944 с.
10. Bali S., Singh A. R., Nayak P. K. Iodine Deficiency and Toxicity Among School Children in Damoh District, Madhya Pradesh, India // Indian Pediatr. 2018. Vol. 55, № 7. P. 579-581.
11. Bassett J. H., van der Spek A., Logan J. G et al. Thyrostimulin Regulates Osteoblastic Bone Formation During Early Skeletal Development // Endocrinology. 2015. Vol. 156, № 9. P. 3098-113. doi: 10.1210/en.2014-1943.
12. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M. C., Wiersinga W. M. Soluble cytokine receptors and the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome in patients with nonthyroidal disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80, № 3. P. 971-6. doi: 10.1210/jcem.80.3.7883859.
13. Cardoso L. F., Maciel L. M., Paula F. J. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014. Vol. 58, № 5. P. 452-63. doi: 10.1590/0004-2730000003311.
14. Choudhry H., Nasrullah M. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption // Food Sci. Nutr. 2018. Vol. 6, № 6. P. 1341-1351. doi: 10.1002/fsn3.694.

15. Farebrother J., Zimmermann M. B., Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019. Vol. 1446, № 1. P. 44-65. doi: 10.1111/nys.14041.
16. Lieberwirth C., Wang Z. The social environment and neurogenesis in the adult Mammalian brain // *Front Hum. Neurosci.* 2012. Vol. 6. P. 118. doi: 10.3389/fnhum.2012.00118.
17. Remaud S., Ortiz F. C., Perret-Jeanneret M. et al. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain // *Elife.* 2017. Vol. 6. P. e29996. doi: 10.7554/eLife.29996.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: gulnar.2014@mail.ru.

Алмакаева Лилиана Фавадисовна, ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Байбурина Гульнара Анузовна, к. м. н., доцент, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Камилов Феликс Хусаинович, д. м. н., профессор, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Гребнев Дмитрий Юрьевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург.