

---

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

---

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція  
на водному транспорті

## ***ВІСНИК***

## ***МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних  
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

**№ 4 (101)**  
(жовтень - грудень)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

*О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)*

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.12.2023 р.. Підписано до друку 27.12.2023 р Формат 70×108/164  
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .  
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999  
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005  
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

<sup>1</sup>С. А. Шнайдер, <sup>2</sup>І. В. Савицький

## ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут Стоматології та Щелепно-Лицевої Хірургії» НАМН України;

<sup>2</sup>ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини»;

### Authors information

Шнайдер С. А.

<https://orcid.org/0000-0003-4392-5081>

Савицький І. В.

<https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

**Summary.** Shnaider S. A., Savitsky I. V. **HORMONAL SUPPORT OF CHRONIC STRESS WITH THYROID GLAND HYPO- AND HYPERFUNCTION.** - *SU "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery" of National Academy of Sciences of Ukraine; PIHE "International Academy of Ecology and Medicine"; e-mail: [androdenal@gmail.com](mailto:androdenal@gmail.com).* Stress response has significantly changed all its main characteristics and parameters. Stress chronic character, new etiological factors, the influence of polystress factors on the human body vs to earlier monostress effects, frequent cases of body's response complete desynchronization together with regulatory stress-limiting systems functional activity disruption, frequent cases of stress reaction comorbidity with pathological conditions initiated by body's vital systems and organs functional activity failure - all of the abovementioned is just the tip of the iceberg of new aspects in the problem of stress. It is important to have a clear understanding of the mechanisms of a biological organism adaptive reaction in response to stressor influence. The aim of the work is to study the concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine and parathyroid hormone in rats during the thyroid gland normal functioning, its hypo- and hyperfunction in the dynamics of chronic unpredictable stress. The TSH, triiodothyronine, thyroxine and parathyroid hormone concentration changes occur in chronic unpredictable stress dynamics. The recorded hormonal changes highlight the different profile of stress-initiated reactions hormonal support by the thyroid gland depending on its thyroid status. The thyroid gland normal functional activity in chronic unpredictable stress dynamics resulted in both TSH and parathyroid hormone secretion rate increase as well as in iodine-containing hormones levels wave-like increase and decrease. Hormonal stress-induced changes in hypothyroidism were characterized by triiodothyronine and thyroxine hypoconcentrations throughout the entire period of the trial without TSH and parathyroid hormone concentrations changes. In hyperthyroidism, there was an increase in the thyroid gland secretory activity without significant changes in TSH and parathyroid hormone concentration. The authors conclude that the thyroid gland secretory activity during the chronic stress hormonal support is limited which should be taken into account when trying to develop new schemes for stress-related conditions complex pharmacological correction and/or to prevent the stress-initiated formation of regulatory organs and systems dysfunctions.

**Key words:** thyroid gland, chronic unpredictable stress, hypothyroidism, hyperthyroidism, triiodothyronine, thyroxine, pathophysiological mechanisms, pharmacological correction

**Реферат.** Шнайдер С. А., Савицький І. В. **ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ** Стресова реакція змінила всі основні характеристики і параметри. Хронізація» стресових впливів, нові етіологічні чинники, часті випадки повної десинхронізації реакції організму у відповідь і порушення функціональної активності регуляторних стрес-лімітуючих

систем, часті випадки коморбідності стресової реакції з патологічними станами, ініційованими порушенням функціональної активності вітальних систем і органів організму, - все відзначене вище є лише верхівкою айсбергу нових аспектів у проблемі стресу. Важливим є чітке розуміння механізмів адаптаційної реакції біологічного організму у відповідь на вплив стресорного чинника. Мета роботи - дослідження концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в щурів за умов нормального функціонування щитоподібної залози, її гіпо- та гіперфункції в динаміці хронічного непередбачуваного стресу. В динаміці хронічного непередбачуваного стресу відбуваються зміни концентрацій ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону. Зареєстровані гормональні зміни висвітлюють різний профіль гормонального забезпечення стрес-ініційованих реакцій щитоподібною залозою залежно від її тиреоїдного статусу. При нормальній функціональній активності щитоподібної залози в динаміці хронічного непередбачуваного стресу зареєстровано підвищення секреції ТТГ та паратгормону, а також хвилеподібне збільшення/ зменшення концентрації йод-вмісних гормонів. Гормональні стрес-обумовлені зміни при гіпотиреозі характеризувалися гіпоконцентрацією трийодтироніну та тироксину без змін концентрації ТТГ і паратгормону. При гіпертиреозі відзначено підвищення секреторної активності щитоподібної залози без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону. Автори підсумовують, що секреторна активність щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічної стресової реакції є обмеженою, що слід враховувати при розробках нової схеми комплексної фармакологічної корекції стресових станів та/або профілактики формування стрес-ініційованих дисфункцій регуляторних органів та систем організму.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, хронічний непередбачуваний стрес, гіпотиреоз, гіпертиреоз, трийодтиронін, тироксин, патофізіологічні механізми, фармакологічна корекція

## Вступ

Під впливом будь-якого чинника оточуючого середовища в організмі людини ініціюється загальна адаптаційна реакція у відповідь, ґрунтовні механізми розвитку якої були вперше встановлені Г. Сельє та пізніше ретельно досліджені іншими фахівцями [1-3]. Сьогодні стресова реакція суттєво змінила всі основні характеристики і параметри: розпочати слід з того, що натура стресового впливу з- гострого короткочасного подразнення набула хронічного характеру, що суттєвим чином видозмінило характер маніфестації пристосувальної та/або компенсаторної реакції біологічного організму на вплив чинників оточуючого середовища, екзо- та ендогенних чинників надмірної інтенсивності [1, 4, 5]. «Хронізація» стресових впливів, нові етіологічні чинники, вплив на організм людини полістресових чинників в протигагу переважно моностресовому впливу, що реєструвалося раніше, часті випадки повної десинхронізації реакції організму у відповідь, часті випадки порушення функціональної активності регуляторних стрес-лімітуючих систем, часті випадки коморбідності стресової реакції з патологічними станами та/або захворюваннями, ініційованими порушенням функціональної активності вітальних систем і органів організму, - все відзначене вище є лише верхівкою айсбергу нових аспектів у проблемі стресу [1, 3, 6-8].

Важливим є чітке розуміння механізмів адаптаційної реакції біологічного організму у відповідь на вплив стресорного чинника, оскільки останніми десятиліттями на значному клінічному матеріалі було доведено, що стресовий чинник є не стільки ініціатором адаптаційної реакції у відповідь, скільки «тригером» розвитку значної кількості захворювань, обумовлених зламом механізмів адаптації та компенсаторних/регуляторних механізмів на енергетичному, біохімічному, морфологічному, фізіологічному, біологічному та навіть психологічному рівнях [7, 8]. З цього виходить важливість ретельного дослідження механізмів перебігу загальної адаптаційної стрес-обумовленої реакції з намаганнями встановити низку чинників, які здатні підсилити активність стрес-лімітуючих систем та запобігти або навіть обмежити системний варіант відповіді організму на вплив стресового чинника за умов дисфункції регуляторних органів та систем органів.

Провідну участь в механізмах реакції організму у відповідь на вплив стресових чинників мають гормони гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної та гіпоталамо-гіпофізарно-

тиреоїдної осей, при цьому відзначимо, що участь йод-вмісних гормонів у забезпеченні стрес-обумовленої реакції організму детермінується хронічним характером стресової реакції та виснаженням катехоламін- та стероїд-обумовленої енергетичної активності організму при тривалому впливі стресових чинників [7, 9-11]. Важливим є врахування функціональної активності безпосередньо щитоподібної залози за умов впливу стресових чинників, оскільки відомо стан її гіпофункції за умов впливу термічного чинника [12], тривалої іммобілізації [13], впливи електромагнітним імпульсами [14], психоемоційному стресі тощо [15] та гіперфункції за умов короткочасної іммобілізації [16] щурів та після примусового плавання щурів протягом 2 годин [17].

Отже, враховуючи складні фізіологічні механізми секреції йод-вмісних гормонів щитоподібною залозою та їх регуляцію гіпофізарними гормонами та гормонами, які вивільнюються функціонально спорідненими та поруч розташованими ендокринними залозами, а також приймаючи до уваги недостатню дослідженість функції тиреоїдної вісі при стресовому впливі на організм та недостатню дослідженість впливу стресорних чинників на процес секреції та метаболізму тиреоїдних гормонів, ми вважаємо цікавим, перспективним з точки зору потенційного виснаження гормональної активності стресових реакцій та доцільним дослідження особливостей секреції йод-вмісних гормонів в динаміці хронічного стресу за умов зміненої функціональної активності щитоподібної залози.

**Мета роботи** - дослідження концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в щурів за умов нормального функціонування щитоподібною залозою, її гіпо- та гіперфункції в динаміці хронічного непередбачуваного стресу.

#### **Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження проведені на 180 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Гіпотиреоз у щурів відтворювали шляхом щоденного введення мерказолілу (0.05 мг/кг; «Здоров'я», Україна) протягом 14 діб. Гіпертиреоз у щурів відтворювали шляхом щоденного введення тироксину (0.5 мг/кг, "Berlin-Chemie AG", Німеччина) протягом 14 діб. Мерказоліл та тироксин вводили per os, їх розчиняли у питній воді [18].

Хронічний непередбачуваний стрес у щурів з нормальним рівнем секреції йод-вмісних гормонів щитоподібною залозою, у щурів з гіпотиреозом та гіпертиреозом відтворювали за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи вид стресорного впливу та час його нанесення [19]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 діб. На 1-й добі тварин розташовували на підведеному обмеженому сухому майданчику (20×30 см), який містили в центра басейну з холодною водою  $T = 8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. На 2-й добі тварин іммобілізували в плексігласовому пеналі протягом 1 год. На 3-й добі щурів протягом 5 хв підвішували за шийну складку. На 4-й добі тварин протягом 1 год розташовували клітині з підлогою, залитою холодною водою  $T = 8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . На 5-й добі - депривація їжі та води (на 12 год, з вечора до ранку). На 6-й добі тварин містили в клітині, яку нахилили під кутом  $45^{\circ}$  (на 12 год, з вечора до ранку). На 7-й добі щурів не піддавали стресовому впливу.

На 7-й, 14-й, 21-й, 28-й і 35-й добах досліду в крові експериментальних тварин методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ) – ТТН-EIA-5296 ("DRG Diagnostics HmbH", Німеччина), трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ) за допомогою імуноферментних наборів "ELISA-БЕСТ" (ЗАТ «Вектор-Бест», РФ) та паратгормону ("Diasoure PTH ELISA", Бельгія) згідно доданих інструкцій на аналізаторі "StatFox2100" (США).

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Формування хронічного непередбачуваного стресу у щурів з інтактною щитоподібної залозою характеризувалося суттєвим збільшенням концентрації ТТГ на 21-й та 28-й добах досліду, коли величини досліджуваного показника перевищували відповідні контрольні дані на 42.0% та 37.0% ( $p < 0.05$ , табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу при інтактній щитоподібній залозі

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів ( $M \pm m$ )			
		ТТГ, мМО/л	$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , нмоль/л	Паратгор-мон, пг/л
<b>1 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.13±0.11	1.86±0.16	17.3±1.7	16.3±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.29±0.13	1.89±0.17	18.3±1.8	17.9±1.8
<b>7 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.17±0.13	1.91±0.17	16.8±1.7	16.6±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.14±0.12	2.49±0.22*	23.6±1.9*	25.1±2.2*
<b>14 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.23±0.12	1.96±0.19	17.4±1.8	15.8±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.06±0.09	2.58±0.23*	26.1±2.3*	26.3±2.4*
<b>21 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.19±0.13	1.93±0.18	18.1±1.8	17.1±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.69±0.18*	1.81±0.17	12.6±1.3*	25.4±2.3*
<b>28 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.27±0.14	1.89±0.18	17.8±1.8	16.8±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.74±0.16*	1.39±0.13*	10.7±1.1*	24.2±2.1*
<b>35 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.21±0.13	1.94±0.18	18.3±1.8	17.2±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.43±0.14	1.23±0.13*	9.3±0.9*	18.3±1.8

Примітки: \* -  $P < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

В цій групі щурів на 7-й та 14-й добах досліду концентрація в крові  $T_3$  і  $T_4$  також суттєво перевищувала відповідні контрольні показники, причому зміна концентрації  $T_4$  відбувалося в більшому ступені (на 40.5% та 50.0%) при порівнянні з таким зростанням концентрації  $T_3$  (на 40.5% та 50.0%).

Починаючи з 21-ї доби досліду, концентрація в крові щурів  $T_4$  виявилася меншою при порівнянні з нормальними значеннями (на 40.4%,  $p < 0.05$ ), причому до кінця досліду концентрація досліджуваного гормону зменшувалася прогресивно (28-а доба на 39.9%, 35-а доба на 49.1%, в обох випадках  $p < 0.05$ ). Концентрація  $T_3$  у щурів цієї групи виявилася менше ніж в контролі на 28-й та на 35-й добах досліду, відповідно, на 26.5% та на 36.6% (в обох випадках  $p < 0.05$ ).

Вміст паратгормону в крові щурів цієї групи суттєво перебільшував нормальні показники протягом 28 діб досліду ( $p < 0.05$ ).

Концентрація ТТГ в крові щурів із гіпотиреозом протягом перших 7 діб відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу перевищувала відповідні контрольні вимірювання ( $p < 0.05$ , табл. 2). В динаміці досліду, починаючи з 14-ї доби величина цього показник була співставною з такими даними у контрольних щурів ( $p > 0.05$ ).

На 7-й добі досліду концентрація в крові щурів із гіпотиреозом  $T_3$  і  $T_4$  виявилася на 35.6% та на 44.3%, відповідно, менше при порівнянні з аналогічними показниками у контрольних щурів ( $p < 0.05$ ). Надалі в динаміці відтворення хронічного непередбачуваного стресу досліджувані величини продовжували зменшуватися в практично однаковій мірі, набуваючи мінімальних величин на 28-й ат 35-й добах досліду ( $p < 0.01$ ).

Таблиця 2

Концентрація ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу за умов гіпотиреозу

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)			
		ТТГ, мМО/л	T <sub>3</sub> , нмоль/л	T <sub>4</sub> , нмоль/л	Паратгормон, пг/л
<b>1 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.13±0.11	1.86±0.16	17.3±1.7	16.3±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.64±0.14*	1.19±0.11*	9.6±0.8*	23.3±2.1*
<b>7 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.17±0.13	1.91±0.17	16.8±1.7	16.6±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.49±0.12*	1.23±0.11*	10.2±0.9*	24.1±2.2*
<b>14 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.23±0.12	1.96±0.19	17.4±1.8	15.8±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.29±0.11	1.16±0.11*	9.7±0.8*	18.9±1.9
<b>21 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.19±0.13	1.93±0.18	18.1±1.8	17.1±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.24±0.12	1.02±0.11*	9.1±0.9*	17.8±1.9
<b>28 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.27±0.14	1.89±0.18	17.8±1.8	16.8±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.16±0.12	0.97±0.09**	8.8±0.9**	18.3±1.8
<b>35 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.21±0.13	1.94±0.18	18.3±1.8	17.2±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.12±0.11	0.93±0.08**	8.3±0.8**	17.6±1.7

Примітки: \* - P<0.05 і \*\* - P<0.01 - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

За таких умов досліду концентрація в крові щурів із гіпотиреозом паратгормону лише протягом першого тижня перевищувала нормальні показники (p<0.05), але потім величини концентрації паратгормону у щурів контрольних та дослідних груп виявилися тотожними (p>0.05).

Концентрація ТТГ в крові щурів із гіпертиреозом протягом усього терміну досліду не мала суттєвих відмінностей при порівнянні з аналогічними контрольними показниками (p>0.05, табл. 3). В динаміці досліду, починаючи з 14-ї доби величина цього показник була співставною з такими даними у контрольних щурів (p>0.05).

Значення концентрацій T<sub>3</sub> і T<sub>4</sub> в динаміці моделювання хронічного непередбачуваного стресу, спочатку будучи значно більшими, ніж в контролі (протягом 1-14 діб досліду, p<0.05), надалі мали тенденцію щодо відновлення. Так, концентрація трийодтироніну на 21-й та на 28-й добах досліду на 52.3% та на 46.3%, відповідно, перевищувала контрольні показники (p<0.05). На 35-й добі досліду вміст T<sub>3</sub> в обох групах щурів розрізнявся на 12.4% (p>0.05). Концентрація тироксину в крові щурів з хронічним непередбачуваним стресом на 31-35-й добах досліду розрізнялася в межах від 2.7% до 1.1% (p>0.05).

Концентрація паратгормону у щурів з гіпертиреозом при відтворенні хронічного стресу була співставною з відповідними показниками в крові інтактних тварин протягом всього терміну спостереження (p>0.05).

Таким чином, отримані дані висвітлюють суттєві зміни концентрацій гормону гіпофізарного походження ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в динаміці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу, а також протягом 7 діб з моменту відтворення вказаного патологічного стану. Отриманий масив фактичних даних свідчить про різний профіль гормонального забезпечення стрес-ініційованих реакцій за умов хронічного непередбачуваного стресу залежно від ступеня функціональної активності

щитоподібної залози, що характеризує різний ступінь опосередкування стрес-обумовлених реакцій щитоподібною залозою залежно від її тиреоїдного статусу.

Таблиця 3

Концентрація ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу за умов гіпертиреозу

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)			
		ТТГ, мМО/л	Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Т <sub>4</sub> , нмоль/л	Паратгормон, пг/л
<b>1 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.13±0.11	1.86±0.16	17.3±1.7	16.3±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.29±0.13	3.34±0.28* *	29.1±2.7**	17.9±1.8
<b>7 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.17±0.13	1.91±0.17	16.8±1.7	16.6±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.33±0.13	3.28±0.27* *	30.4±2.8**	18.4±1.7
<b>14 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.23±0.12	1.96±0.19	17.4±1.8	15.8±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.32±0.12	3.17±0.27* *	22.7±2.2*	16.7±1.7
<b>21 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.19±0.13	1.93±0.18	18.1±1.8	17.1±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.34±0.13	2.94±0.23* *	19.3±1.8	18.3±1.8
<b>28 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.27±0.14	1.89±0.18	17.8±1.8	16.8±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.42±0.13	2.67±0.24* *	19.6±1.8	17.4±1.7
<b>35 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.21±0.13	1.94±0.18	18.3±1.8	17.2±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.32±0.13	2.18±0.19	18.8±1.9	17.7±1.7

Примітки: \* - P<0.05 і \*\* - P<0.01 - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

При нормальній функціональній активності щитоподібної залози в динаміці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу ми реєстрували підвищення секреції ТТГ та паратгормону. Особливості змін концентрації трийодтироніну та тироксину мали залежний від часу досліду характер: протягом 14 діб досліду зміни концентрації йодвмісних гормонів мали властивий для гіпертиреозу характер, але починаючи з 28-ї доби досліду характер їх секреції змінився на такий, притаманний для гіпотиреозу.

Гормональні стрес-обумовлені зміни при гіпотиреозі характеризувалися вираженою гіпоконцентрацією трийодтироніну та тироксину протягом всього терміну досліду без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону.

За умов гіпертиреозу було відзначено підвищення секреторної активності щитоподібної залози у відповідь на формування хронічного стресу, але при цьому вміст Т<sub>3</sub> був суттєво збільшеним протягом усього терміну досліду, тоді як гіперконцентрація тироксину тривала протягом 14 діб досліду. Концентрація ТТГ та паратгормону при цьому не змінилася.

Для обговорення отриманих результатів вважаємо доцільним пояснити причину вибору нами гормонів для дослідження, що обґрунтовано наявністю масштабних дублюючих функціональних зв'язків за механізмом зворотного зв'язку між аденогіпофізом та щитоподібною залозою (так звана *довга петля* зворотного зв'язку), а також між щитоподібною та паращитоподібною залозою (так звана *коротка петля* зворотного зв'язку) [7].

За умов інтактної щитоподібної залози стрес-обумовлені гормональні зміни є



характерними для гіпертиреозу. В динаміці відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу нами відзначено залежний від терміну характер зміни секреторної активності щитоподібної залози, який проявляється її гіперфункцією протягом перших двох тижнів дослідження, що змінюється на гіпотиреоз до кінця дослідження. Подібний характер секреторної активності щитоподібної залози цілком пояснюється альтеруючих стресовим характером моделі дослідження, за умов якого відбувається її компенсаторна або адаптаційна перебудова в аспекті зміни тиреоїдних гормонів. Наше пояснення підтверджується зростанням концентрації ТТГ на 3-4-му тижні дослідження, що, з одного боку, співпадає за часом з гіпотиреозним станом щитоподібної залози, а, з іншого боку, висвітлює компенсаторні намагання організму, а саме аденогіпофізу, стимулювати секреторну активність периферичної залози внутрішньої секреції для покращення енергетичного забезпечення вітальних органів при стресовій ситуації. Аналогічні результати були також отримані раніше, і автори пояснили отримані дані порушенням компенсаторно-приспосувальних реакцій з повною секреторною дисфункцією щитоподібної залози [10].

Стрес-ініційовані секреторні процеси в щитоподібній залозі при гіпотиреозі пояснюються виснаженням її функціональної активності при гіпофункціональному стані, через що зрозуміло, що жодним чином енергетичний потенціал організму не здатен бути покращеним завдяки йод-вмісним гормонам. Наші припущення підтверджуються відсутністю змін ТТГ при гіпотиреозі за умов хронічного стресу.

З іншого боку притаманний для гіпертиреозу більший вміст трийодтироніну та тироксину забезпечує адаптаційні та компенсаторні реакції організму при хронічному стресі, що простежується в динаміці дослідження, але й тут ми бачимо виснаження гормональної та енергетичної активності організму, що, по-перше, проявляється зменшенням концентрації тироксину, якому притаманний більший спектр гормональної активності, та, по-друге, відсутністю змін секреторної активності з боку аденогіпофізу.

Всі простежені нами зміни секреторної активності паращитоподібної залози, по-перше, не є суттєвими, по-друге, є односпрямованими з секреторною активністю щитоподібної залози і, по-третє, свідчать про відсутність навіть опосередкованого залучення паратгормону до функціонального/енергетичного забезпечення хронічного стресу.

Резюмуючи, відзначимо суттєві складнощі з секрецією тиреоїдних йод-вмісних гормонів при гіпотиреозі та протягом різних термінів відтворення хронічної стресової реакції при нормальній функціональній активності щитоподібної залози (Рис. 1). Секреторна потужність щитоподібної залози знаходиться в початковій стадії виснаження при стрес-обумовленій реакції за умов гіпертиреозу. Виснаження секреторної активності щитоподібної залози підтверджується «вимкненням» регуляторної секреторної активності аденогіпофізу.



Рис. 1. Схематичне зображення секреторної активності щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічного непередбачуваного стресу за умов різного тиреоїдного статусу

Окремим внеском при обговоренні отриманих даних може стати так звана «нейропептидна концепція», сутність якої в даному сенсі пояснюється нейропептидною недостатністю за умов хронічного стресового стану через посилене руйнування пептидних молекул [20, 21]. Доведено, що при стресових впливах, які мають хронічний характер та значну інтенсивність, відбувається порушення нейропептидної взаємодії між гіпоталамусом і гіпофізом, з одного боку, та системна руйнація пептидів в організмі внаслідок безпосереднього стресового впливу, з іншого [7, 21-23]. Йод-вмісні гормони, які також мають пептидну натуру, підпадають таким чином під загальну системну патобіохімічну складову хронічної стресової реакції, результатом якої є зменшення їх концентрації [24]. При цьому ймовірно припустити якнайменше триєдиний механізм секреторної тиреоїдної дисфункції за умов хронічного непередбачуваного стресу – безпосереднє виснаження її секреторної активності, відсутність гіпофізарної стимуляції тиреоїдної секреторної активності та загальний стрес-спричинений катаболізм білків [24, 25].

Отже, незважаючи на вираженість тиреоїдного статусу, секреторна активність щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічної стресової реакції є обмеженою, що слід враховувати при намаганнях розробити нові схеми комплексної фармакологічної корекції стрес-обумовлених станів та/або запобігти формуванню стрес-ініційованих дисфункцій регуляторних органів та систем організму.

**Висновки.** В динаміці формування хронічного непередбачуваного стресу відбуваються зміни концентрацій ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону. Зареєстровані гормональні зміни висвітлюють різний профіль гормонального забезпечення стрес-ініційованих реакцій щитоподібною залозою залежно від її тиреоїдного статусу. При нормальній функціональній активності щитоподібною залозою в динаміці формування хронічного непередбачуваного стресу зареєстровано підвищення секреції ТТГ та паратгормону, а також хвилеподібне збільшення та зменшення концентрації йод-вмісних гормонів. Гормональні стрес-обумовлені зміни при гіпотиреозі характеризувалися гіпоконцентрацією трийодтироніну та тироксину протягом всього терміну дослідження без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону. При гіпертиреозі відзначено підвищення секреторної активності щитоподібною залозою без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону. Секреторна активність щитоподібною залозою при гормональному забезпеченні хронічної стресової реакції є обмеженою, що слід враховувати при намаганнях розробити нові схеми комплексної фармакологічної корекції стрес-обумовлених станів та/або запобігти формуванню стрес-ініційованих дисфункцій регуляторних органів та систем організму.

### Література/References

1. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S., Selvaraj S., Barichello T., Howes O.D. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233: 1637–1650. doi: 10.1007/s00213-016-4218-9
2. Rom O., Reznick A.Z. The Stress Reaction: A Historical Perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 905: 1-4. doi: 10.1007/5584\_2015\_195
3. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav*. 2021; 11(2): e01960. doi: 10.1002/brb3.1960
4. Bisht K., Sharma K., Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*. 2018; 9: 9–21. doi:10.1016/j.ynstr.2018.05.003
5. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskiy S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(6): 486-494. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3244861>
6. Mograbi K.M., Suchecki D., da Silva S.G., Covolan L., Hamani C.. Chronic unpredictable restraint stress increases hippocampal pro-inflammatory cytokines and decreases motivated behavior in rats. *Stress*. 2020; 23(4): 427-436. doi: 10.1080/10253890.2020.1712355.
7. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V., Omelchenko O.D. *Physiology*. Vinnytsia: Nova Knyha. 2016. 722 p.

8. Pardon M.C., Marsden C.A. The long-term impact of stress on brain function: from adaptation to mental diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32(6): 1071-072. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.013.
9. Nicolaides N.C., Kyratzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G.P., Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015; 22(1-2): 6-19. doi: 10.1159/000362736.
10. Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.* 2016; 6(3): 1387-1428. doi: 10.1002/cphy.c150027.
11. Pondeljak N., Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020; 42(5): 757-770. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008.
12. Tiron O.I., Vastyanov R.S., Shapovalov V.Yu., Yatsyna O.I., Kurtova M.M. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology.* 2022; 4(82): 246-251. Doi: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251
13. Wodzicka-Tomaszewska M., Stelmasiak T., Cumming R.B. Stress by immobilization, with food and water deprivation, causes changes in plasma concentration of triiodothyronine, thyroxine and corticosterone in poultry. *Aust J Biol Sci.* 1982; 35(4): 393-401.
14. Zufry H., Rudijanto A., Soeatmadji D.W., Sakti S.P., Munadi K., Sujuti H., Mintaroem K. Effects of mobile phone electromagnetic radiation on thyroid glands and hormones in *Rattus norvegicus* brain: An analysis of thyroid function, reactive oxygen species, and monocarboxylate transporter 8. *J Adv Pharm Technol Res.* 2023; 14(2): 63-68. doi: 10.4103/japtr.japtr\_680\_22
15. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д., Худавердян Д.Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства. *Биологический журнал Армении.* 2014; 4 (66): 11–16. (In Russian) [*Saroyan M.Yu., Khudaverdyan A.D., Khudaverdyan D.N. The influence of psycho-emotional stress on the content of thyroxine and somatotrophic hormone in the blood of pregnant rats and their descendents. Biological Journal of Armenia. 2014; 4 (66): 11–16*].
16. Langer P., Földes O., Kvetnanský R., Culman J., Torda T., El Daher F. Pituitary-thyroid function during acute immobilization stress in rats. *Exp Clin Endocrinol.* 1983; 82(1): 51-60. doi: 10.1055/s-0029-1210255.
17. Al-Hashem F., Alkhateeb M., Al-Ani B., Sakr H., Khalil M. Exhaustive exercise and vitamins C and E modulate thyroid hormone levels at low and high altitudes. *EXCLI J.* 2012; 11: 487-494.
18. Atici E., Menevse E., Baltaci A.K., Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. *Bratisl Lek Listy.* 2018; 119(1): 32-35. doi: 10.4149/BLL\_2018\_007.
19. Papp M., Willner P., Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology.* 1991; 104(2): 255-259.
20. Вастьянов Р.С. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2013. 329. (In Ukrainian). [*Vastyanov R.S. Pathophysiological mechanisms of epileptic activity in chronic epilepsy (experimental study). Dis. ... Dr. Med. Science. Odesa, 2013, 329*].
21. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015. 169. (In Russian). [*Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing. 2015. 169*].
22. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Демидов В.М., Бьльский Д.В., Антоненко С.А., Нескоромная Н.В. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(9): 285-304. (In Russian). [*Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Demidov V.M., Bylsky D.V., Antonenko*

S.A., Neskromnaya N.V. et al *Damage of traumatic and hypoxic origin: common pathogenetic mechanisms. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(9): 285-304*].

23. Демидов В.М., Демидов С.М., Вастьянов Р.С. Патогенетичне обґрунтування застосування регуляторних пептидів при комплексній терапії хронічного стресу в експерименті. Інтегративна антропологія. 2016; 2: 38-41. (In Ukrainian). [Demidov VM, Demidov SM, Vastyanov RS. *Pathogenetic substantiation of the use of regulatory peptides in complex therapy of chronic stress in an experiment. Integrative Anthropology. 2016; 2: 38-41*].

24. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flugge G., Korte S.M. et al. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2011; 35: 1291–1301. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.02.003*

25. Zhang J., Huang J., Aximujiang K., Xu C., Ahemaiti A., Wu G. et al. Thyroid Dysfunction, Neurological Disorder and Immunosuppression as the Consequences of Long-term Combined Stress. *Sci Rep. 2018; 8(1): 4552. doi: 10.1038/s41598-018-19564-y.*

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Шнайдер С.А.), методологія (Савицький І.В.), формальний аналіз (Савицький І.В.), керування даних (Шнайдер С.А.), формування висновків (Савицький І.В.), написання статті (Шнайдер С.А., Савицький І.В.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 19.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Шевєря С. М., Балецький В. С. <b>ОБГРУНТУВАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ МІЖАЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВИСОТИ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ОКЛЮЗІЇ ЯК НЕВІД'ЄМНИХ СКЛАДОВИХ УСПІШНОГО ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ</b> .....80	Sheverya S. M., Baletsky V. S. <b>JUSTIFICATION OF DETERMINATION OF INTERALVEOLAR HEIGHT AND CENTRAL OCCLUSION AS INTEGRATED COMPONENTS OF SUCCESSFUL ORTHOPEDIC TREATMENT</b> .....80
Бажора Ю., Гудзь В. Гусейнова Л., Мозгова В. Усиченко К. <b>АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ.</b> ..... 85	Bazhora Yuri, Gudz Valentyn Huseinova Leila, Mozgova Valentina Usychenko Kateryna <b>ANALYSIS OF CLINICAL, IMMUNO- LOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE VIRUS GENOTYPE</b> ..... 85
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ</b>	<b>EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE</b>
Сольвар З. Л., Погорєцька Я. О. <b>ЗМІНИ В СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ В ЛЕГЕНЯХ МУРЧАКІВ З ЕКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ ТА ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНИМ ПАРОДОНТИТОМ У РІЗНІ ПЕРІОДИ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ</b> .....90	Solvar Z. L., Pohoretska J. O. <b>CHANGES IN THE NITRIC OXIDE SYSTEM IN THE GUINEA PIGS' LUNGS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AT DIFFERENT PERIODS OF EXPERIMENT SIMULATION</b> .....90
Реґеда М. С., Галій-Луцька В. В. <b>ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРВІТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО КОРЕКЦІЇ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ</b> .....94	Regeda M. S., Galiy-Lutska V. V. <b>DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF CORVITIN AND THIOTRIAZOLINE REGARDING THE CORRECTION OF DEVIATIONS IN THE PARAMETERS OF PROOXIDANT- ANTIOXIDANT SYSTEMS IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS</b> .....94
Тірон О. І. <b>ВПЛИВ СЕМИДЕННОГО ВВЕДЕННЯ 0,9 % ФІЗІОЛОГІЧНОГО РОЗЧИНУ NaCl НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ</b> .....107	Tiron O. I. <b>THE INFLUENCE OF NaCl 0.9% PHYSIOLOGICAL SOLUTION SEVEN- DAY ADMINISTRATION ON RATS' THYROID GLAND MORPHOLOGICAL STATE</b> .....107
Шнайдер С. А., Савицький І. В. <b>ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ</b> 116	Shnaider S. A., Savitsky I. V. <b>HORMONAL SUPPORT OF CHRONIC STRESS WITH THYROID GLAND HYPO- AND HYPERFUNCTION</b> ..... 116