

На правах рукописи



Хамаева Надежда Антоновна

ВЛИЯНИЕ «ТИРЕОТОНА» НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В  
ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ  
ГИПОТИРЕОЗЕ

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: **Лемза Сергей Васильевич** – кандидат биологических наук

**Официальные оппоненты:**

**Жамсаранова Сэсэгма Дашиевна** – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ / кафедра биотехнологии, профессор

**Алексеева Эльвира Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ / медицинский институт, кафедра анатомии и физиологии, заведующий

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «12» декабря 2018 г. в 17.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан – Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «11» октября 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобраева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** По данным Всемирной Организации Здравоохранения, среди эндокринной патологии заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают второе место после сахарного диабета (Гридина В.В. и др., 2016; Цаликова А.А., 2016). Более 740 млн. человек в мире страдают эндемическим зобом и другими тиреоидными патологиями (Елизарьева Л.А. и др., 2014; Chandra A., 2016). В России заболевания ЩЖ встречаются от 15% до 38 % населения, при этом в отдельных регионах страны число пациентов, нуждающихся в лечении приближается к 95% (Стяжкина С.Н. и др., 2016). По данным эпидемиологических исследований, гипотиреоз считается широко распространенным заболеванием (Guien R. et al., 1993; Hollowell J.G. et al., 2002). Среди возможных условий развития гипофункции железы, в первую очередь, выделяют экологическое неблагополучие, недостаток йода и других нутриентов в рационе питания, а также генетические нарушения, частота которых в последние годы возрастает (Трошина Е.А., 2011; Юнусов А.А., 2015; Припутневич Д.Н. и др., 2018). После определения химического строения основного гормона ЩЖ – тироксина и возможности его синтеза (Харрингтон Ш.Р., 1926) стало вероятным этиологическое лечение заболеваний ЩЖ, сопровождающихся снижением ее функции.

Актуальность проблемы гипотиреоза в клинической практике обусловлена тем, что при дефиците тиреоидных гормонов (ТГ), необходимых для функционирования практически каждой клетки организма, развиваются тяжелые нарушения во всех без исключения органах и системах (Петунина Н.А. и др., 2017); наиболее выраженные – со стороны центральной нервной системы (ЦНС) вследствие высокой чувствительности головного мозга к дефициту ТГ (Цаканова Г.В. и др., 2011; Козырко Е.В. и др., 2018; Verheesen R.H. et al., 2008). В результате этого происходит снижение утилизации кислорода клетками мозга, замедление окислительных реакций и, как следствие, угнетение энергетических процессов: снижение активности гликолитических ферментов и интенсивности окислительного фосфорилирования (Шоломов И.И. и др., 2012; Dugbartey A.T., 1998; Benard G. et al., 2010). Основными причинами нейронального повреждения, наряду с дефицитом АТФ, служат нарушение ионного гомеостаза и гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) (Венгеровский А.И. и др., 2011; Belanger M. et al., 2011). С указанными обстоятельствами связана активация окислительного стресса со снижением активности антиоксидантной системы защиты организма (Мельник О.И., 2002; Белоножкина Е.С., 2004; Григорова И.А. и др., 2008; Torun Aise Nur et al., 2009), что приводит к повышенному образованию свободных радикалов, которые в свою очередь запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в цитоплазматических мембранах (Walter et al., 2003). Несмотря на многочисленные исследования, посвященных лечению и

профилактике гипотиреоза, еще недостаточно изучены вопросы фармакологической коррекции энергетических процессов и морфологических изменений в ЦНС (Трошина Е.А., 2008; Эркенова Л.Д., 2012).

В связи с этим перспективным направлением в современной фармакологии и эндокринологии является поиск новых препаратов на основе растительного сырья не только тиреотропного, но и более широкого спектра действия, в том числе с антиоксидантными свойствами и отсутствием побочных эффектов (Серебрянская Т.С., 2011). С учетом вышеперечисленного, а также опыта традиционной и народной медицины было разработано многокомпонентное растительное средство, условно названное «Тиреотон», состоящее из сухих экстрактов *Potentilla alba* L., *Rhodiola rosea* L. и *Scutellaria baicalensis* Georgi, в соотношении массовых частей 50:25:25 соответственно для его использования с лечебной и профилактической целью при гипотиреозе.

**Целью настоящей работы** явилось определение влияния «Тиреотона» на энергетические процессы в головном мозге при экспериментальном гипотиреозе.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Оценить нейропротективное влияние «Тиреотона» при экспериментальном гипотиреозе.

2. Установить влияние «Тиреотона» на основные показатели энергетического метаболизма в головном мозге белых крыс при экспериментальном гипотиреозе, включая сопряженность процессов окислительного фосфорилирования с переносом электронов по дыхательной цепи митохондрий.

3. Оценить вклад сухих экстрактов, входящих в состав «Тиреотона», в проявлении его нейропротективного влияния при экспериментальном гипотиреозе.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что «Тиреотон» в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг оказывает выраженное нейропротективное влияние при экспериментальном гипотиреозе, улучшая показатели системы глутатиона и повышая активность ферментов антиоксидантной защиты организма в клетках головного мозга. Показано, что «Тиреотон» способен восстанавливать баланс в системе биогенных моноаминов, ограничивать дистрофические процессы в клетках головного мозга, препятствовать образованию регрессивных форм нейронов. Впервые определено, что «Тиреотон» нормализует показатели энергетического метаболизма, повышая активность ключевого фермента гликолиза пируваткиназы, а также  $H^+$  - АТФазы, участвующей в метаболизме АТФ. Установлено, что при введении «Тиреотона» животным происходит восстановление процессов окислительного фосфорилирования, сопровождающееся увеличением концентрации внутриклеточного АТФ, что приводит к нормализации отношения лактата к пирувату. Показано, что сухие экстракты *P. alba*, *R. rosea* и *S. baicalensis*, входящие в состав «Тиреотона»,

способствуют восстановлению показателей антиоксидантной системы и энергетического баланса при экспериментальном гипотиреозе. При этом показано, что повышение активности эндогенной антиоксидантной системы защиты организма в большей степени обусловлено экстрактом *S. baicalensis*, а активация процессов окислительного фосфорилирования – экстрактом *P. alba*.

**Практическая значимость.** Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Растительное средство «Тиреотон» оказывает выраженное нейропротективное влияние при экспериментальном гипотиреозе, повышая антиоксидантный статус клеток головного мозга и восстанавливая баланс в системе биогенных моноаминов, а также увеличивая количество функционально активных нейронов при одновременном снижении их регрессивных форм.

2. «Тиреотон» нормализует энергетические процессы при экспериментальном гипотиреозе, повышая активность ферментов энергетического обмена в клетках головного мозга (пируваткиназа,  $H^+$  - АТФаза) и эффективность процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга, о чем свидетельствует повышение коэффициента дыхательного контроля.

3. Компоненты «Тиреотона»: экстракты *P. alba*, *R. rosea* и *S. baicalensis* оказывают выраженное влияние на антиоксидантную и энергетическую функции клеток головного мозга при экспериментальном гипотиреозе, при этом показано, что повышение активности эндогенной антиоксидантной системы организма в большей степени обусловлено экстрактом *P. alba*, а активация процессов окислительного фосфорилирования – экстрактом *S. baicalensis*.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: ежегодных научных конференциях Института общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения РАН (Улан-Удэ, 2012-2015 гг.); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Развитие традиционной медицины в России» (Улан-Удэ, 2014); Международной научной конференции, посвященной 25-й годовщине Monos Group «Current situation and future trends of drug research and development from natural sources» (г. Улан - Батор, 2015 г.).

**Личный вклад автора в получении научных результатов:**

Автором диссертационной работы проведен поиск, сбор и анализ данных по теме, осуществлены планирование и проведение экспериментальных исследований, обработка, интерпретация и обсуждение полученных результатов. Согласно сформулированным задачам подготовлены публикации по основным положениям диссертационной работы; оформлена рукопись диссертации.

Работа выполнена в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН в соответствии с задачами по проекту №62.1.8. «Создание лекарственных средств системного действия на основе тибетской медицины», утвержденным Президиумом СО РАН.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 316 литературных источников, из них 228 – отечественных и 88 – на иностранных языках. Работа изложена на 144 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 19 рисунками, включая микрофотографии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на 370 белых крысах линии Wistar обоого пола с исходной массой 180-200 г. Животные находились в стандартных условиях содержания и на сбалансированном рационе кормления в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. Содержание, кормление, уход, ведение экспериментов на животных и выведение животных из опыта осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР №1179 от 10.10.83; Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 2004) и требованиям Приказа МЗ РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом. Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 3 от 03.02.2009 г.).

Объектами исследования явились разработанное в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН растительное средство «Тиреотон», а также сухие экстракты лапчатки белой (*Potentilla alba* L.), родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) и шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi). «Тиреотон» состоит из сухих экстрактов лапчатки белой (*P. alba* L.), родиолы розовой (*R. rosea* L.) и шлемника байкальского (*S. baicalensis* Georgi), взятых в соотношении 50 : 25 : 25. «Тиреотон» получен путем трехкратной экстракции 40% этиловым спиртом с последующей фильтрацией и вакуумной сушкой при температуре 50-60 °С.

«Тиреотон» использовали в виде водного раствора в дозах 50, 75 и 100 мг/кг; экстракты сухие *P. alba* – 25 мг/кг, *R. rosea* – 12,5 мг/кг и *S. baicalensis* – 12,5 мг/кг. Учитывая задачи работы, были предварительно исследованы дозы «Тиреотона» 50, 75 и 100 мг/кг по их влиянию на функциональное состояние ЦНС по тестам «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт». При этом статистически значимой разницы по эффектам их действия на функциональное состояние ЦНС не обнаружили. Дозы указанного средства 75 и 100 мг/кг значимых преимуществ по данным тестам не имели. Поэтому в своих экспериментах мы использовали «Тиреотон» в экспериментально – терапевтической дозе – 50 мг/кг.

В качестве препарата сравнения использовали Эндокринол и гормон Тетрайодтиронин (Т4). Эндокринол вводили («Эвалар», Россия) в форме водного раствора в дозе 50 мг/кг перорально утром в течение 21 дня. Тетрайодтиронин вводили в дозе 10 нг/кг внутрибрюшинно (Sterling K., 1995; Goodman H.M., 2009) за 30 минут до окончания эксперимента.

Для определения тиреотропных свойств «Тиреотона» воспроизводили экспериментальный гипотиреоз путем введения мерказолила («Акрихин», Россия) белым крысам Wistar перорально в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки утром в течение 28 дней (Чугунова и др., 2001). Животные были разделены на 3 группы: интактную, контрольную и опытную. После окончания введения мерказолила лабораторным животным опытных групп вводили «Тиреотон» в течение 14 и 21 дня, препараты сравнения и сухие экстракты лапчатки белой (*Potentilla alba* L.), родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) и шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) в указанных выше дозах утром в течение 21 дня. Животным опытной группы 2 вводили Эндокринол («Эвалар», Россия) в форме настоя в эквивалентной дозе по схеме, аналогичной исследуемому фитосредству в течение 21 дня. Животные контрольной группы получали воду дистиллированную в соответствующем объеме по аналогичным схемам введения «Тиреотона». Животные опытной группы 3 после окончания введения Мерказолила получали эквивалентный объем воды в аналогичном режиме, а за 30 минут до тестирования вводили Тетрайодтиронин в дозе 10 нг/кг внутрибрюшинно (Sterling K., 1995; Goodman H. M., 2009).

Активность антиоксидантной системы организма оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) (Mario Cappiello, 2013), активности каталазы (Королюк М.А. и др., 1988), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП), согласно рекомендациям к набору реактивов (Trevigen, Assay kit and Bioassay systems kit) в гомогенате клеток головного мозга животных.

Для оценки влияния испытуемого средства на уровни катехоламинов в сыворотке крови определяли содержание адреналина (А), норадреналина (НА) и дофамина (ДА) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием анализаторов «COBASE-411» (Швейцария). Липидный профиль

оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триацилглицеридов (ТГЦ) в сыворотке крови фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «MINDRAYBS-380» (Китай) с использованием реактивов фирмы «Chronolab» (Швейцария). Индекс атерогенности (ИА) высчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{(\text{ОХС}-\text{ЛПВП})}{\text{ЛПВП}}$$

С целью оценки энергопротективных свойств указанных средств определяли содержание молочной кислоты (МК), пировиноградной кислоты (ПВК) и АТФ (Прохорова М.И., 1982) в гомогенате головного мозга и активность пируваткиназы (ПК) и  $\text{H}^+$ -АТФазы в митохондриальной фракции клеток головного мозга (Северин С.Е., Соловьева Г.А., 1989).

Функциональное состояние изолированных митохондрий, полученных по методу А.В. Панова (2015), оценивали полярографически («Эксперт-001 МТХ», Россия) по скорости потребления кислорода в соответствующих метаболических состояниях по Б. Чансу. Скорость потребления кислорода рассчитывали до ( $V_0$ ), во время ( $V_3$ ) и после ( $V_4$ ) цикла фосфорилирования добавленного АДФ (150 мкМ). В работе использовалась наиболее подходящая для изучения дыхания митохондрий головного мозга комбинация субстратов: глутамат (10 мМ) : малат (2 мМ) : пируват (2,5 мМ). Скорость дыхания (СД) митохондрий выражали в нанограмм - атом О/мин/мг белка митохондрий. Количество белка определяли по методу Бредфорда. Об энергетическом статусе митохондрий судили по коэффициентам стимуляции дыхания  $\text{СД} = V_{31} / V_{40}$  и дыхательного контроля (ДК) =  $V_{31} / V_{41}$ . Сопряженность окислительного фосфорилирования оценивали по отношению АДФ:О.

Для проведения патоморфологических исследований головной мозг фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и фиксаторе Буэна. Парафиновые срезы, полученные на микротоме МС-2, депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином, крезилвиолетом по методу Ниссля (Саркисов Д.С. и др., 1996). Для выявления активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) свежемороженые срезы, приготовленные на криостате, окрашивали тетразолиевым синим по Нахласу (Коржевский Д.Э. и др., 2010). Активность СДГ оценивали в 100 нейронах II-V зон коры больших полушарий (КБП) головного мозга методом количественной визуальной диагностики по 7 бальной шкале (Насибуллин Б.А. и др., 1991; Гоженко А.И. и др., 2013). Микрофотографии головного мозга получали на микроскопе Axio Lab (Carl Zeiss) с помощью цифровой камеры высокого разрешения MRc5. Для определения степени повреждения нейронов в КБП головного мозга подсчитывали количество

различных по структуре клеток: нормохромные (к ним также относили нейроны с умеренным (частичным) гипо- и гиперхроматозом), резко гиперхромные, резко гипохромные, «клетки-тени» (Боголепов Н.Н. и др., 2001). Глиальный индекс рассчитывали по формуле, описанной Р.М. Худоерковым и др. (2010).

Принадлежность исходных данных к нормальной генеральной совокупности была подтверждена методом Шапиро-Уилка. В последующем их статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Biostat-2006» с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0.05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### Влияние «Тиреотона» на состояние антиоксидантной системы организма крыс при экспериментальном гипотиреозе

При гипотиреозе вследствие дефицита ТГ развивается гипоксия клеток головного мозга, которая сопровождается окислительным стрессом с повышенной генерацией АФК, в результате чего происходит активация свободно-радикального окисления (СРО) функционально важных биомакромолекул: ДНК, белков, липидов (Кулинский В.И., 1990; Скулачев В.П., 1999; Федорова Н.Ю., 1999). Повреждающему эффекту свободных радикалов противостоит эндогенная система антиоксидантной защиты организма.

Как видно из таблицы 1, у контрольных крыс содержание ВГ в 1,8 раза было ниже по сравнению с данными животных интактной группы. При введении крысам «Тиреотона» и препаратов сравнения Эндокринол и гормона Т4 содержание глутатиона повышалось в 1,8, 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению с данными в контрольной группе. У животных контрольной группы активность ГР снижается в 1,4 раза по сравнению с показателями интактной группы животных, а активность ГП – в 1,6 раза. У крыс опытных групп 1 и 2 активность ГР выше контрольных значений на 40% и 29% соответственно. При курсовом введении крысам «Тиреотона» наблюдали повышение содержания ГП на 35% по сравнению с её активностью в контрольной группе. Что касается каталазы, то при гипотиреозе у крыс активность каталазы меньше почти в 3 раза по сравнению с данными у животных интактной группы. На фоне курсового введения «Тиреотона» активность каталазы возрастает в 1,8 раза, при введении препаратов сравнения Эндокринол и гормона Т4 – в 1,4 раза и 2,3 раза соответственно по сравнению с показателями в контрольной группе.

Таблица 1 – Влияние «Тиреотона», Эндокринола и гормона Т4 на показатели системы глутатиона и активность каталазы в гомогенате клеток мозга при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели			
	ВГ, нмоль/мг белка	ГП, нмоль/мин/мг белка	ГР, нмоль/мин/мг белка	Каталаза, мкат/мг белка
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	44,77±2,35	194,47±10,21	259,18±13,02	4,73±0,25
Контрольная, n=8 (гипотиреоз+ H <sub>2</sub> O)	24,73±1,30*	121,43±6,37*	190,61±13,40*	1,64±0,09*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз+ «Тиреотон»)	44,09±2,33**	164,00±8,61**	267,46±10,01**	3,01±0,16**
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз+ Эндокринол)	38,18±2,01**	135,11±8,14	245,07±12,80**	2,33±0,12**
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз+Т4)	44,59±2,34**	248,73±13,06**	498,78±26,13**	3,70±0,13**

Примечание: здесь и далее \* - различия между данными в интактной и контрольной группах, \*\* – различия между данными в контрольной и опытной группах. Различия данных между группами статистически значимы при  $p \leq 0,05$ , n – количество животных в группе.

Таким образом, «Тиреотон» обладает выраженным антиоксидантным эффектом, способствуя активации эндогенной системы антиоксидантной защиты организма при экспериментальном гипотиреозе.

#### Влияние «Тиреотона» на показатели липидного обмена у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе

Как известно, дефицит ТГ приводит к нарушению липидного обмена, таким как повышение уровня ОХС, ЛПНП, ТГЦ, снижение концентрации ЛПВП, изменением ИА - интегративного показателя, характеризующего темпы прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений при гипотиреозе (Каджарян В.Г. и др., 2014; Ямашкина Е.И. и др., 2017).

Таблица 2 – Влияние «Тиреотона» и Эндокринола на показатели липидного обмена в сыворотке крови белых крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Показатели	Группы животных			
	интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	контрольная, n=8 (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	опытная 1, n=8 (гипотиреоз+ «Тиреотон»)	опытная 2, n=8 (гипотиреоз+ Эндокринол)
ОХС, ммоль/л	3,31±0,31	5,30±0,54*	4,02±0,28**	3,50±0,33**
ЛПНП, моль/л	1,82±0,11	2,37±0,15*	1,94±0,14**	2,19±0,18
ЛПВП, моль/л	1,13±0,09	0,91±0,04*	1,17±0,10**	1,05±0,08
ТГЦ, ммоль/л	1,09±0,12	1,70±0,15*	1,15±0,07**	1,63±0,10
ИА	1,92±0,17	4,82±0,41*	2,75±0,29**	2,33±0,24**

Как видно из таблицы 2, уровень ОХС выше в контрольной группе животных в 1,6 раз по сравнению с данными в интактной группе животных. В опытной группе 1 и 2 уровень ОХС снижается в 1,3 и 1,5 раза соответственно по сравнению с контролем. У животных контрольной группы концентрация ЛПНП и ТГЦ в 1,3 и 1,6 раза выше, чем данные у интактных крыс соответственно. На фоне введения «Тиреотона» и препарата сравнения уровни ЛПНП повышаются на 18% и 8%, а уровни ТГЦ – на 32% и 4% соответственно. Содержание ЛПВП у контрольных крыс снижалось на 19% по сравнению с цифрами у животных интактной группы. У крыс опытных групп 1 и 2 этот показатель повышался на 29% и 15% соответственно. ИА у контрольных животных в 2,5 раза выше, чем в интактной группе и снижался в опытных группах 1 и 2 до 2,75 и 2,33 соответственно и свидетельствует о том, что у крыс с гипотиреозом темпы развития атеросклероза сосудов значительно выше, чем у крыс, получавших «Тиреотон» и Эндокринол.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что испытуемое средство «Тиреотон» в экспериментально-терапевтической дозе оказывает выраженное гиполипидемическое действие, нормализуя содержание ОХС, и в целом показателей липидного профиля в сыворотке крови при экспериментальном гипотиреозе. Это обусловлено антиоксидантными свойствами «Тиреотона» за счет улучшения утилизации холестерина, возможно, через восстановление активности липопротеиновых рецепторов (Довгалецкий П.Я., 2011).

Влияние «Тиреотона» на содержание биогенных аминов в сыворотке крови крыс при экспериментальном гипотиреозе

Известно, что биогенные моноамины определяют интегративную деятельность и метаболизм в головном мозге, состояние вегетативного гомеостаза и эмоционально-волевой сферы (Товажнянская Е.Л., 2010; Messiha F.S., 1989).

Таблица 3 – Влияние «Тиреотона» и Эндокринола на содержание биогенных аминов в сыворотке крови крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Показатели	Группы животных			
	интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	контрольная, n=8 (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	опытная 1, n=8 (гипотиреоз+ «Тиреотон»)	опытная 2, n=8 (гипотиреоз+ Эндокринол)
Адреналин, нмоль/л	7,42±0,34	22,40±0,71*	17,41±1,30**	20,99±1,66
Норадреналин, нмоль/л	26,95±0,94	48,90±1,87*	42,19±1,67**	46,21±2,10
Дофамин, нмоль/л	36,58±2,18	20,45±1,47*	34,07±1,75**	35,55±2,59**

Как видно из таблицы 3, у контрольных животных концентрация А выше в 3 раза по сравнению с данными интактных животных, а концентрация НА – в 1,8 раза по сравнению с данными в интактной группе. При курсовом введении «Тиреотона» содержание А у крыс снижалось на 22%, на фоне введения Эндокринола - на 6% по сравнению с данными контрольной группы. В опытных группах 1 и 2 концентрация НА снижалась на 14% и 6% в сравнении с контролем соответственно. Содержание ДА в контрольной группе животных ниже на 44% по сравнению с данными у интактных животных. В опытной группе 1 и 2 содержание дофамина повышалось на 67% и 74% соответственно по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что «Тиреотон» нормализует уровни биогенных аминов в сыворотке крови при экспериментальном гипотиреозе. Определенно, что данный результат опосредован антиоксидантными свойствами испытуемого средства за счет поддержания баланса в системе окислительно-восстановительного гомеостаза и прямом восстановлении окисленного глутатиона.

Влияние «Тиреотона» на энергетический статус головного мозга крыс  
при экспериментальном гипотиреозе

Как известно, любые отклонения в деятельности ЩЖ, связанные с увеличением или снижением продукции гормонов, сопровождаются нарушениями энергетического обмена (Лобырева О.В, 2010).

Таблица 4 – Влияние «Тиреотона», Эндокринола и гормона Т4 на содержание АТФ, молочной и пировиноградной кислоты в гомогенате клеток мозга при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели		
	АТФ, мкмоль/г ткани	МК, мкмоль/г ткани	ПВК, мкмоль/г ткани
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	2,34±0,05	2,34±0,38	0,17±0,08
Контрольная, n=8 (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	1,80±0,04*	8,72±1,34*	0,29±0,04*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз+ «Тиреотон»)	2,67±0,05**	2,71±0,33**	0,20±0,03**
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз+ Эндокринол)	2,26±0,05**	3,24±0,30**	0,22±0,04**
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз+Т4)	2,60±0,04**	2,30±0,30**	0,15±0,03**

Из таблицы 4 видно, что в контроле происходит снижение содержания внутриклеточного АТФ на 23% по сравнению с данными в интакте. В опытных группах 1 и 3 на фоне введения «Тиреотона» и гормона Т4 содержание АТФ повышалось на 48% и 44% соответственно по сравнению с контролем. Концентрация АТФ при введении препарата сравнения Эндокринол увеличилась на 26%, уступая «Тиреотону» и гормону Т4. Содержание лактата при гипотиреозе в 3,7 раза превышает интактные значения. При курсовом введении животным «Тиреотона» и Эндокринола концентрация МК снижалась в 3,2 и 2,7 раза по сравнению со значениями в контрольной группе животных. На фоне введения гормона Т4 уровень лактата резко снижался (3,8 раза) по сравнению с контролем. При гипотиреозе содержание ПВК повышалось в 1,7 раза по сравнению с интактными значениями. У крыс, получавших испытуемое фитосредство, концентрация ПВК снижалась на 31% по отношению к таковому значению у контрольной группы животных. На фоне препарата сравнения Эндокринол

содержание ПВК было на 24% ниже контрольных значений, в то время как при введении гормона Т4 эти значения различались почти в 2 раза.

Как видно из таблицы 5, при экспериментальном гипотиреозе в контрольной группе животных активность ПК и Н<sup>+</sup>-АТФазы значительно ниже по сравнению с данными в интактной группе: в 2,7 и 2,3 раза соответственно. При введении «Тиреотона» активность ферментов повышается: ПК - в 1,7 раз, Н<sup>+</sup>-АТФазы - примерно в 2 раза по сравнению с контрольными значениями. У животных, получавших препараты сравнения Эндокринол и гормон Т4, активность ПК была выше значений в контрольной группе животных в 1,6 и 2,6 раза соответственно, а активность Н<sup>+</sup>-АТФазы – в 1,8 и 2,5 раза соответственно.

Таблица 5 - Влияние «Тиреотона», Эндокринола и гормона Т4 на активность ПК, Н<sup>+</sup>АТФазы в головном мозге белых крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели	
	ПК, нмоль НАДН/мин/мг белка	Н <sup>+</sup> АТФаза, мкмоль Р <sub>i</sub> /час/мг белка
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	15,57±0,41	63,90±1,80
Контрольная, n=8 (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	5,78±0,46*	28,10±1,60*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз+«Тиреотон»)	9,87±0,28**	55,10±0,84**
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз+Эндокринол)	9,29±0,46**	50,20±0,84**
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз+Т4)	15,11±0,42**	69,40±1,60**

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что «Тиреотон» обладает выраженным энергопротективным действием, что можно объяснить тем, что ТГ отвечают за регуляцию энергетического обмена в организме, тогда как при гипотиреозе происходит снижение потребления тканями кислорода и уменьшение расхода энергии и переработки энергетических субстратов (Камилов Ф.Х., 2012; Newman et al., 1998).

Влияние «Тиреотона» на окислительное фосфорилирование в митохондриях  
клеток головного мозга у крыс с экспериментальным гипотиреозом

Митохондрии (МХ) играют центральную роль в энергетическом метаболизме клеток, продуцируя АТФ, необходимого для функционирования клетки и организма в целом (Singh S, 2010). При гипотиреозе дефицит ТГ приводит к дисфункции МХ с последующим нарушением процессов окислительного фосфорилирования на фоне активации СРО биомакромолекул (Bazan N. G. et al., 1995).

Таблица 6 – Влияние «Тиреотона», Эндокринола и Т4 на окислительное фосфорилирование в митохондриях крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели		
	V 4 <sub>0</sub>	V 3 <sub>1</sub>	V 4 <sub>1</sub>
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	90,81±4,38	438,81±21,11	227,02±9,94
Контрольная, n=8 (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	48,40±2,42*	125,03±5,88*	153,27±7,66*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз+ Тиреотон)	61,92±3,37**	162,21±8,83**	124,78±7,85
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз+ Эндокринол)	93,25±5,98**	268,85±17,24**	157,50±10,10
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз+Т4)	104,07±6,87**	285,72±15,86**	188,20±12,42**

Как видно из таблицы 6, происходит снижение скорости потребления кислорода в состоянии V<sub>40</sub> и на стадии активного фосфорилирования (V<sub>31</sub>) в контрольной группе животных в 1,9 и 3,5 раза соответственно по сравнению с данными у животных интактной группы. Потребление кислорода в условиях субстратзависимого дыхания (V<sub>40</sub>) и в состоянии V<sub>31</sub> у животных, получавших «Тиреотон», повышается на 28% и 30% соответственно в сравнении с показателями в контрольной группе животных, при введении Эндокринола повышается в 2,0 и 2,2 раза по сравнению с контрольными значениями. Такой же эффект наблюдали при введении Т4 – скорость окисления субстратов (V<sub>40</sub>) повышается в 2,1 раза, а скорость фосфорилирования (V<sub>31</sub>) - в 2,3 раза по сравнению с контролем. Потребление кислорода в состоянии V<sub>41</sub> (состоянии покоя) в контрольной группе животных в 1,5 раза ниже по сравнению с данными в интактной группе животных. Эти показатели при введении «Тиреотона» не превышают контрольные значения, а

на фоне введения Эндокринола и гормона Т4 они повышаются на 3% и 23% соответственно.

Таблица 7 - Влияние «Тиреотона», Эндокринола и Т4 на состояние дыхательного контроля в митохондриях клеток головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели		
	ДК	СД	АДФ/О
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	1,93±0,09	4,83±0,23	3,68±0,18
Контрольная, n=8 (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	0,82±0,04*	2,58±0,13*	2,22±0,11*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз+ «Тиреотон»)	1,30±0,07**	2,62±0,14	3,54±0,19**
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз+ Эндокринол)	1,71±0,07**	2,88±0,15	3,11±0,20**
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз+Т4)	1,52±0,10**	2,75±0,18	3,58±0,24**

Как видно из таблицы 7, происходит снижение коэффициентов дыхательного контроля и стимуляции дыхания у животных с гипотиреозом в 2,4 и 1,9 раза соответственно по сравнению с данными в интактной группе животных. При курсовом введении животным испытуемого фитосредства и препарата сравнения Эндокринол коэффициенты ДК были выше в 1,6 и 2,0 раза по сравнению с его значениями в контрольной группе животных. При введении гормона Т4 показатель ДК был выше контрольных значений в 1,9 раза. Показатель СД на фоне введения «Тиреотона», Эндокринола и гормона Т4 практически не отличался от контрольных значений, незначительно превышая их на 2%, 12% и 7% соответственно. АДФ/О в контрольной группе животных снижается в 1,7 раз по сравнению с данными в интактной группе животных. При введении препарата сравнения АДФ/О повышался в 1,4 раза, при курсовом введении «Тиреотона» - в 1,6 раза, как и при введении гормона Т4, свидетельствуя о повышении сопряженности митохондриального дыхания, что согласуется с результатами, полученными ранее.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что курсовое введение животным с экспериментальным гипотиреозом «Тиреотона» приводит к интенсификации митохондриального дыхания в клетках головного мозга белых крыс за счёт нормализации окислительно - восстановительного

гомеостаза клетки, обусловленного выраженными антиоксидантными свойствами фитоекстракта.

Влияние «Тиреотона» на морфофункциональное состояние  
клеток головного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе

При экспериментальном гипотиреозе для нейронов головного мозга характерными были лизис тигроидного вещества, сопровождающийся развитием в них набухания различной степени. Во II-V зонах КБП головного мозга контрольных животных двукратно увеличивается число «клеток-теней» с тотальным лизисом тигроидного вещества и кариолизисом.

Таблица 8 – Влияние «Тиреотона» на типы нейронов и глиальный индекс в КБП головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Показатели	Группы животных		
	Интактная, (H <sub>2</sub> O)	Контрольная, (гипотиреоз+H <sub>2</sub> O)	Опытная 1, (гипотиреоз + «Тиреотон»)
Нормохромные, %	76,70±1,99	41,80±1,88*	61,30±0,80**
Резко гиперхромные, %	11,80±1,70	23,70±2,17*	13,90±0,66**
Резко гипохромные,%	1,60±0,31	11,70±0,76*	8,50±0,42
«Клетки-тени»,%	11,60±0,56	22,70±0,95*	16,30±0,67
Глиальный индекс, %	23,50±0,28	26,40±0,67	24,40±0,33

Из таблицы 8 видно, что на фоне введения животным «Тиреотона» в КБП головного мозга отмечается увеличение числа функционально активных и снижение количества регрессивных форм нейронов. У животных, получавших «Тиреотон», в КБП преобладают клетки с умеренным периферическим хроматолизом, количество нейронов с тотальным хроматолизом и «клеток-теней» было на 27-28% ниже по отношению к контролю. Явления сателлитоза и нейронофагии обнаруживались локально. Количество нормохромных нейронов было на 47% выше по сравнению с данными в контрольной группе.

Как видно из таблицы 8, при экспериментальном гипотиреозе наблюдаются структурные изменения в КБП головного мозга, характеризующиеся анизохромией – увеличением количества как резко гиперхромных, так и гипохромных нейронов в 2,0 и 7,3 раза, соответственно,

по сравнению с данными в интактной группе животных. Морфометрические исследования показали, что количество резко гиперхромных нейронов в КБП головного мозга животных опытной группы было в 1,7 раза меньше по сравнению с таковым у контрольных животных.

Известно, что СДГ (КФ 1.3.99.1) располагается во внутренней мембране МХ и катализирует окисление сукцината до фумарата, при этом флавинадениндинуклеотид - ФАД, являющийся коферментом СДГ восстанавливается до ФАДН, который поставляет электроны в дыхательную цепь МХ (Махмуд С. Али, 2012). Снижение активности СДГ приводит к нарушению тканевого дыхания и, следовательно, к ограничению энергообеспечения в головном мозге (Biochemical pathways, 2013).

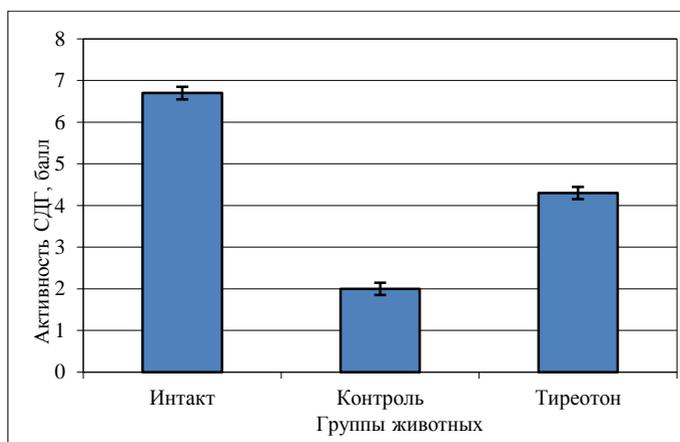


Рисунок 1 – Влияние «Тиреотона» на активность сукцинатдегидрогеназы в клетках коры больших полушарий головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Гистоэнзимологические исследования показали, что активность сукцинатдегидрогеназы у животных контрольной группы варьирует от слабой до умеренной. Так, у контрольных животных чаще наблюдались поля с диффузной бледно-голубой окраской, не содержащие гранулы диформаза. Средний балл активности СДГ для животных контрольной группы составил  $2,00 \pm 0,07$  балла, что соответствует 0,01-0,04 усл.ед. оптической плотности. Для животных интактной группы активность данного фермента составила  $6,70 \pm 0,15$  баллов (класс активности  $>0,07$  усл.ед. оптической плотности) (Рисунок 1). У животных опытной группы активность СДГ составила  $4,20 \pm 0,11$  балла, что практически в 2 раза больше данных контрольной группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что «Тиреотон» оказывает выраженное нейропротективное влияние при экспериментальном гипотиреозе, нормализуя активность СДГ в клетках и предотвращая образование дистрофически измененных и регрессивных форм нейронов в коре больших полушарий головного мозга белых крыс.

Влияние компонентов, входящих в состав «Тиреотона», на антиоксидантный и энергетический статусы организма крыс при экспериментальном гипотиреозе

Исследовано влияние компонентов, входящих в состав «Тиреотона», на основные показатели антиоксидантного статуса и энергетического метаболизма клеток головного мозга крыс при гипотиреозе.

Таблица 9. Влияние компонентов «Тиреотона» на антиоксидантное состояние клеток головного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели	
	ВГ, нмоль/мг белка	Каталаза, мКат/мг белка
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	37,64±2,11	4,19±0,30
Контрольная, n=8 (гипотиреоз + H <sub>2</sub> O)	21,09±1,45*	2,85±0,13*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз + <i>P. alba</i> )	34,12±1,97**	3,78±0,21**
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз + <i>R. rosea</i> )	24,39±1,40	3,06±0,20
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз + <i>S. baicalensis</i> )	36,98±2,05**	3,97±0,25**

Как видно из таблицы 9, у животных контрольной группы активность каталазы и содержание ВГ снизилось в 3,6 и 1,5 раза соответственно по сравнению с таковыми показателями у животных интактной группы. На фоне введения экстрактов *P. alba*, *R. rosea* и *S. baicalensis* активность каталазы увеличивается в 1,3, 1,1 и 1,4 раза соответственно по сравнению с контрольным значением. То же самое происходило и с уровнем ВГ: при введении экстрактов *P. alba* и *R. rosea* содержание ВГ возросло в 1,6 и 1,2 раза соответственно по сравнению со значением в контрольной группе животных, а при введении экстракта *S. baicalensis* – в 1,8 раза по сравнению с контрольными цифрами.

Как видно из таблицы 10, при гипотиреозе происходит повышение уровня лактата в 1,7 раза по сравнению со значением в интактной группе животных. Напротив, уровень ПВК и АТФ в контрольной группе животных уменьшился на 36% и 30% соответственно по сравнению с таковыми показателями в интактной

группе. Наиболее выраженная энергопротективная способность проявилась в опытных группах 1 и 3: при введении экстрактов *P. alba* и *S. baicalensis*. При курсовом введении экстракта *P. alba* уровень МК уменьшился на 37%, уровень ПВК увеличился на 39%, а содержание АТФ – на 41% по сравнению с данными в контроле. При курсовом введении экстракта *S. baicalensis* уровень лактата снизился практически на 40%, а уровни ПВК и АТФ увеличились на 27% и 36% соответственно по сравнению с контрольными цифрами.

Таблица 10. Влияние компонентов «Тиреотона» на энергетические процессы в клетках головного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе (21 сутки)

Группы животных	Показатели			
	МК, мкмоль/г ткани	ПВК, мкмоль/г ткани	АТФ, мкмоль/г ткани	ПК, нмоль НАДН/мин/мг белка
Интактная, n=8 (H <sub>2</sub> O)	2,52±0,09	0,25±0,04	2,22±0,17	14,74±0,75
Контрольная, n=8 (гипотиреоз + H <sub>2</sub> O)	4,29±0,16*	0,16±0,02*	1,55±0,07*	6,68±0,38*
Опытная 1, n=8 (гипотиреоз + <i>P. alba</i> )	2,71±0,10**	0,26±0,08**	2,18±0,11**	11,24±0,54**
Опытная 2, n=8 (гипотиреоз + <i>R. rosea</i> )	3,41±0,20**	0,18±0,02	1,94±0,15	7,30±0,41
Опытная 3, n=8 (гипотиреоз + <i>S. baicalensis</i> )	2,58±0,10**	0,22±0,03**	2,12±0,14**	10,17±0,71**

Таким образом, проведенные исследования показали, что экстракты *S. baicalensis* и *P. alba* при экспериментальном гипотиреозе оказывают стимулирующее влияние на антиоксидантную и энергетическую функцию клеток головного мозга крыс, при этом экстракт *P. alba* обладал более выраженным энергопротективным действием, тогда как экстракт *S. baicalensis* – более выраженным антиоксидантным действием. Данные эффекты связаны с присутствующими в них веществами, главным образом содержанием флавоноидов и фенольных кислот в составе *S. baicalensis*, которые обладают антирадикальным действием, а в экстракте *P. alba* - веществ фенольной природы, таких как эпикатехин, процианидины, которые обладают антиокислительным и мембраностабилизирующим действием, и как следствие улучшают показатели энергетического обмена

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что «Тиреотон», используемый в экспериментально - терапевтической дозе 50 мг/кг для коррекции гипотиреоза, проявляет выраженную антиоксидантную активность, повышая активность каталазы и системы глутатиона, что, вероятно, обусловлено наличием комплекса биологически активных веществ фенольной природы (байкалин, байкалеин, вагонин), содержащихся в *S. baicalensis* (Неупокоева О.В., 2013). Данный вывод согласуется с работой Э.В. Архиповой (2012) в опытах *in vitro*. Наряду с этим, указанное средство оказывает стимулирующее влияние на энергетический метаболизм в головном мозге при экспериментальном гипотиреозе, уменьшая концентрации МК, ПВК и увеличивая содержание АТФ. Также на фоне введения «Тиреотона» происходит повышение активности ПК и  $H^+$ -АТФазы. Полученные данные согласуются с результатами А.А. Тороповой (2015). Это обусловлено, по-видимому, не только наличием в «Тиреотоне» экстракта *P. alba*, но и экстракта *S. baicalensis*, который обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствами, что приводит к частичному восстановлению окислительного фосфорилирования в результате снижения продукции АФК митохондриями под действием исследуемого фитосредства. Введение белым крысам «Тиреотона» при экспериментальном гипотиреозе нормализует показатели митохондриального дыхания, увеличивая сопряженность окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга крыс, что подтверждается повышением коэффициентов ДК, СД и отношения АДФ/О.

Установлено, что «Тиреотон» благодаря своим антиоксидантным и энергосберегающим свойствам, отличается нейропротективной активностью, восстанавливая баланс в системе биогенных моноаминов, ограничивая дистрофические процессы в головном мозге, увеличивая число функционально активных и снижая число регрессивных форм нейронов ядра, а также количество нормохромных нейронов. Результаты морфологических исследований согласуются с результатами Л.Д. Эркеновой (2012), Э.Ч. Тумуговой (2013), показавших развитие структурных изменений в ЦНС с поражением нейроцитов при экспериментальном гипотиреозе и дисбалансом в системе биогенных моноаминов. При введении «Тиреотона» наблюдали нормализацию активности СДГ, что также указывает на активацию процессов тканевого дыхания.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что растительное средство «Тиреотон», обладая антиоксидантными, гиполипидемическими, энергозащитными, антирадикальными и мембраностабилизирующими свойствами, способен тем самым повышать энергетический статус клеток головного мозга, обеспечивая нейропластичность при экспериментальном гипотиреозе у белых крыс.

## ВЫВОДЫ

1. Курсовое введение «Тиреотона» в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг на фоне экспериментального гипотиреоза оказывает выраженное нейропротективное влияние вследствие повышения концентрации восстановленного глутатиона и активности ферментов антиоксидантной защиты организма (каталаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза).

2. Введение «Тиреотона» при экспериментальном гипотиреозе ограничивает дистрофические процессы в коре больших полушарий головного мозга, увеличивая число функционально активных нейронов при одновременном снижении регрессивных форм нейронов, а также нормализует активность сукцинатдегидрогеназы, восстанавливая баланс в системе биогенных моноаминов.

3. «Тиреотон» стимулирует энергетический метаболизм в клетках головного мозга: повышает активность пируваткиназы,  $H^+$ -АТФазы, а также сопряженность процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного АТФ при экспериментальном гипотиреозе.

4. Сухие экстракты, входящие в состав «Тиреотона»: *P. alba*, *R. rosea* и *S. baicalensis*, оказывают выраженное влияние на антиоксидантный и энергетический статусы клеток головного мозга при экспериментальном гипотиреозе; при этом наибольшее повышение активности эндогенной антиокислительной системы обусловлено действием *S. baicalensis*, а активация процессов энергетического обмена – экстрактом *P. alba*.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Хамаева, Н.А. Влияние растительного средства «Тиреотон» на энергетический метаболизм головного мозга при экспериментальном гипотиреозе / Н.А. Хамаева, С.В. Лемза, А.А. Торопова, Е.В. Петров // **Сибирский медицинский журнал.** – 2014. – Т. 127, №4. – С. 100-103.

2. Хамаева, Н.А. Влияние «Тиреотона» на активность биоэнергетических ферментов в митохондриях головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / Н.А. Хамаева, С.В. Лемза, Е.В. Петров // **Материалы IV Всероссийской конференции с международным участием «Развитие традиционной медицины в России.** - Улан-Удэ, 2014. - С. 248-251.

3. Хамаева, Н.А. Влияние «Тиреотона» на уровень конечных продуктов гликолиза в клетках головного мозга при экспериментальном гипотиреозе / Н.А. Хамаева, А.А. Торопова // **Материалы IV Всероссийской конференции с международным участием «Развитие традиционной медицины в России.** - Улан-Удэ, 2014. - С. 210-212.

4. Гуляев, С.М. Влияние тиреотропного растительного средства на сосудистый эндотелий и структуру щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе / С.М. Гуляев, Э.В. Архипова, С.М. Николаев, С.В. Лемза, Н.А. Хамаева // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** –2014. - №3 (97). – С. 97-100.

5. Лемза, С.В. «Тиреотон» как фитокорректор дисфункций митохондрий мозга при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Лемза, Н.А. Хамаева, А.А. Торопова, Е.В. Петров // **Сибирский медицинский журнал.** – 2015. - №2. - С. 112-115.

6. Khamaeva, N.A. Effect of Tireoton on Glutathione system of rat brain cells in experimental hypothyreosis / N.A. Khamaeva, S.V. Lemza, A.A. Toropova // *Proceedings of International scientific conference dedicated to the 25th anniversary of Monos group.* – Ulaanbaatar, 2015. - P.53 – 54.

7. Лемза, С.В. Фитокоррекция энергетического статуса клеток головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Лемза, Н.А. Хамаева, Е.В. Петров // *Science of Europe.* – 2016. - Vol. 1, №8. — P. 36-40.

8. Разуваева, Я.Г. Морфофункциональная оценка нейропротективного влияния комплексного растительного средства при экспериментальном гипотиреозе / Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Н.А. Хамаева, С.В. Лемза // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2017. - №3. – С. 21-25.

9. Хамаева, Н.А. Активность сукцинатдегидрогеназы в клетках головного мозга у белых крыс при гипотиреозе: изменения под влиянием фитосредства / Н.А. Хамаева, Я.Г. Разуваева, С.В. Лемза, А.А. Торопова // **Морфология.** – 2017. – Т. 151, №3. – С. 112-113.

### Список сокращений

А – адреналин, АФК – активные формы кислорода, ВГ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза, ДА – дофамин, ДК – дыхательный контроль, ИА – индекс атерогенности, КБП – кора больших полушарий, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, МК – молочная кислота, МХ – митохондрии, НА – норадреналин, ОХС – общий холестерин, ПВК – пировиноградная кислота, ПК – пируваткиназа, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СД – стимуляция дыхания, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, СРО – свободнорадикальное окисление, Т4 – тетраодтиронин, ТГ – тиреоидные гормоны, ТГЦ – триацилглицериды, ЦНС – центральная нервная система, ЩЖ – щитовидная железа.