

биохимических, клеточных, паракринных и нейроэндокринных патомеханизмов возникновения, развития и роста опухолей гипофиза является необходимой теоретической основой создания принципиально новых эффективных подходов к их наиболее раннему выявлению, лечению и профилактике.

Дополнительную детальную информацию об успехах в изучении механизмов патогенеза опухолей гипофиза можно найти в ряде опубликованных в последнее время специальных обзорах [7—12].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А. А., Комолов И. С., Смирнова Н. Б. и др. // Бюл. exper. биол. — 1992. — Т. 113, № 4. — С. 406—409.
2. Булатов А. А., Мартынов А. В., Григорьян А. Л. и др. // Биохимия. — 1995. — Т. 60, Вып. 10. — С. 1637—1646.

3. Булатов А. А., Киселева А. Г., Горикова Т. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 5. — С. 19—24.
4. Булатов А. А., Осипова Т. А., Комолов И. С. и др. // Бюл. exper. биол. — 1998. — Т. 125, № 2. — С. 207—212.
5. Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Смирнова Н. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 40—43.
6. Комолов И. С., Булатов А. А., Осипова Т. А. и др. // Бюл. exper. биол. — 1997. — Т. 123, № 3. — С. 323—326.
7. Asa S. L., Ezzart S. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 798—827.
8. Clayton R. N., Boggild M., Bates A. S. et al. // Hormone Res. — 1997. — Vol. 47. — P. 185—193.
9. Farrel W. E., Clayton R. N. // Ann. Med. — 1998. — Vol. 30. — P. 192—198.
10. Gittoes N. J. L. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157. — P. 177—186.
11. Renner U., Pagotto U., Arzt E., Stalla G. K. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135. — P. 515—532.
12. Shimon I., Melmed S. // J. clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 1675—1681.

Поступила 25.03.99

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 618.2:613.863]-092.9

А. Г. Резников, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко, П. В. Сеницын, Л. И. Полякова

### РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА У САМЦОВ И САМОК КРЫС<sup>1</sup>

Отдел эндокринологии репродукции и адаптации (зав. — член-корр. НАН и АМН Украины А. Г. Резников)  
Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины

*Исследовано влияние стресса материнского организма, или так называемого пренатального стресса (ПС), на нейроэндокринную регуляцию репродукции и стресс-реактивности потомства крыс. ПС препятствовал формированию полового диморфизма содержания катехоламинов и активности ароматазы и 5 $\alpha$ -редуктазы андрогенов в преоптической области мозга и медиобазальном гипоталамусе 10-дневных крыс. Морфологическим эквивалентом функциональных нарушений, индуцированных ПС, явилось нивелирование половых различий объема ядер нейроцитов в супрахиазматическом ядре. У половозрелых пренатально стрессированных самцов и самок изменяется стресс- и адренергическая реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Отдаленные эффекты ПС рассматриваются как проявление нарушений гормон-нейротрансмиттерного импринтинга нейроэндокринной системы.*

*The effect of maternal stress or so-called prenatal stress (PS) on the neuroendocrine regulation of reproduction and stress reactivity of the progeny was studied. Prenatal stress prevented the formation of sex dimorphism of catecholamine content and aromatase and androgen 5 $\alpha$ -reductase activities in the preoptic region of the brain and mediobasal hypothalamus of 10-day-old rats. Leveling of sex-specific differences in the size of the neurocyte nuclei in the suprachiasmatic nucleus was the morphological equivalent of functional disorders induced by PS. Stress and adrenergic reactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal system was changed in prenatally stressed males and females. Remote effects of PS are regarded as a manifestation of disorders in the hormone neurotransmitter imprinting of the neuroendocrine system.*

Ранние стрессовые воздействия, а также гормонально-нейротрансмиттерный дисбаланс вызывают необратимые отдаленные изменения нейроэндокринной регуляции поведения, репродукции и эндокринной адаптации. Стрессирование самок крыс в течение последней недели беременности способно индуцировать у взрослых потомков мужского пола усиление агрессивного поведения, били или гомосексуальное поведение, а также измене-

ние аденокортикальной реакции на острый стресс [16—18]. У плодов женского пола развивающийся мозг менее чувствителен к стрессу материнского организма. Тем не менее у взрослых самок также отмечены некоторые изменения, которые выражаются в усилении агрессивного поведения и нарушении половой цикличности [8].

По данным литературы, морфологическим и биохимическим проявлением модифицированной нейроэндокринной регуляции репродукции и гормональной адаптации у взрослых пренатально стрессированных самцов является изменение плотности распределения глюкокортикоидных рецеп-

<sup>1</sup>Работа выполнена при поддержке Международного научного фонда Дж. Сороса (гранты UAP000 и UAP200).

торов гиппокампа, оборота катехоламинов в головном мозге, адренергической реактивности, а также размеров так называемых секс-диморфных ядер в преоптической области (ПО) мозга [3, 9, 11—14]. Вместе с тем фундаментальные нейробиологические механизмы, обуславливающие возникновение этих нарушений, остаются невыясненными.

В последние годы мы изучали влияние стресса материнского организма, условно именуемого пренатальным стрессом (ПС), на формирование зависимых от половой принадлежности особенностей моноаминергической системы мозга и метаболизма андрогенов в нейроэндокринных структурах, регуляторных механизмов секреции гонадотропинов, а также стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) у потомков крыс.

Известно, что индуцированное тестостероном развитие мужского типа нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов ассоциировано с уменьшением количества рецепторов эстрогенов в мозге и снижением адренергической реактивности, что в свою очередь приводит к снижению чувствительности нервного центра овуляции к эстрогенам [1]. В наших предыдущих исследованиях была установлена важная роль катехоламинов и эстрогенных метаболитов тестостерона, синтезируемых в гипоталамусе, как детерминант андрогензависимой нейрональной дифференциации в раннем онтогенезе крыс. Можно предположить, что влияние ПС на формирование половых различий нейроэндокринных функций у потомков также опосредовано изменениями метаболизма стероидов и моноаминергической системы в развивающемся мозге. Данная работа посвящена выяснению этого вопроса.

## Материалы и методы

Исследования выполнены на крысах линии Вистар 10-дневного и 3-месячного возраста, рожденных самками, которых в течение последней недели беременности (с 15-го по 21-й день) ежедневно подвергали иммобилизации в течение 1 ч. Контрольные группы представлены потомками интактных животных.

Содержание катехоламинов в ПО и медиобазальном гипоталамусе (МБГ) 10-дневных крыс определяли спектрофлуориметрическим методом [10]. Активность ферментов метаболизма тестостерона — ароматазы (эстрогенсинтаза, КФ 1.14.14.1) и 5 $\alpha$ -редуктазы (3-оксо-5 $\alpha$ -стероид: НАДФ<sup>+</sup>-ен-оксидоредуктаза, КФ 1.3.1.22) — изучали в надосадочной фракции (1000 г) 10% гомогената тканей ПО и МБГ. Образовавшиеся по окончании инкубации в присутствии НАДФ $\cdot$ Н-генерирующей системы метаболиты [<sup>1,2,6,7-<sup>3</sup>Н</sup>]-тестостерона выделяли при помощи двухмерной тонкослойной хроматографии. Более подробно методика описана в работе [4]. Активность ароматазы (АА) и 5 $\alpha$ -редуктазы выражали соответственно количеством образовавшихся в течение 1 ч <sup>3</sup>Н-эстрадиола и <sup>3</sup>Н-5 $\alpha$ -восстановленных метаболитов в расчете на единицу массы ткани. Морфометрический анализ расчетного объема ядер нейроцитов супрахиазматического и ростральной части аркуатного ядер проводили на фронтальных срезах гипоталамуса, окрашенных по Нисслю.

Стресс-реактивность ГНС изучали у интактных и пренатально стрессированных самцов и самок в стадии диэструса, подвергавшихся иммобилизации в течение 1 ч. Животных декапитировали немедленно после окончания острого стресса. В гипоталамусе определяли содержание норадrenalина (НА) и дофамина (ДА). Уровень кортикостерона в плазме крови измеряли спектрофлуориметрическим микрометодом [2].

Адренергическую реактивность ГНС изучали на ненаркотизированных, свободно передвигающихся в клетке животных. В III желудочек мозга через направляющую стальную канюлю, установленную под стереотаксическим контролем за 8—9 сут до основного эксперимента [6], в течение 1 мин вводили 10 мкг норадrenalина битартрата в 2 мкл апи-рогенного изотонического раствора NaCl. До этого, а также через 30, 60 и 90 мин после инфузии отбирали образцы крови объемом 0,5 мл с немедленным замещением равным объемом изотонического раствора NaCl, содержащего гепарин. Кровь отбирали из силикатикового катетера, введенного в правую наружную яремную вену под эфирным наркозом за 24 ч до эксперимента [7], для анализа содержания кортикостерона.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием критериев *t* Стьюдента и *U* Вилкоксона—Манна—Уитни.

## Результаты и их обсуждение

*Ранние постнатальные нейроэндокринные эффекты ПС.* У интактных 10-дневных крыс отмечены половые различия содержания НА, АА и 5 $\alpha$ -редуктазной активности в ПО (табл. 1). Концентрация НА и 5 $\alpha$ -редуктазная активность были более высокими у самок, чем у самцов (соответственно в 1,4 и 2 раза), ароматизация была в 1,5 раза интенсивнее у самок. В МБГ самцов содержание ДА было на 48,5% выше, чем у самок.

ПС препятствовал появлению половых различий содержания НА и АА в ПО, а также содержания ДА в МБГ. Концентрация НА в ПО пренатально стрессированных самцов 10-дневного возраста повышалась до уровня, характерного для интактных самок, в то время как содержание ДА в МБГ пренатально стрессированных самок возрастало до уровня, наблюдаемого у интактных самцов. Одновременно ПС приводил к появлению полового диморфизма содержания НА и 5 $\alpha$ -редуктазной активности в МБГ и вызывал значительное снижение АА в ПО у самцов и ее повышение у самок.

Морфологическим проявлением влияния ПС на половой диморфизм является изменение полового диморфизма нейроцитов в супрахиазматическом ядре (СХЯ) ПО, вовлеченном в регуляцию мужского полового поведения [11]. У интактных самцов 10-дневного возраста объем ядер нейроцитов СХЯ в среднем на 20% больше, чем у самок ( $233,4 \pm 6,8$  и  $193,4 \pm 10,1$  мкм<sup>3</sup> соответственно;  $p < 0,05$ ; см. рисунок, а). Под влиянием ПС отмечалось исчезновение половых различий в СХЯ за счет уменьшения числа больших нейроцитов у пренатально стрессированных самцов до уровня, присущего нормальным самкам ( $188,5 \pm 7,4$  мкм<sup>3</sup> у самцов и  $189,0 \pm 20,8$  мкм<sup>3</sup> у самок;  $p > 0,5$ ).

Влияние ПС на содержание катехоламинов и функциональный метаболизм тестостерона в дискретных структурах мозга крыс 10-дневного возраста

Показатель	Интактные		Пренатально стрессированные	
	самки	самцы	самки	самцы
<b>ПО</b>				
НА, нмоль/г ткани	4,39 ± 0,56	2,95 ± 0,18*	3,49 ± 0,44	4,71 ± 0,64**
ДА, нмоль/г ткани	3,98 ± 0,19	3,85 ± 0,36	3,05 ± 0,26*	5,94 ± 1,57
Ароматаза, пмоль эстрадиола/ч/г ткани	0,404 ± 0,055	0,616 ± 0,071*	0,423 ± 0,038	0,385 ± 0,052**
5α-Редуктаза, нмоль 5α-восстановленных метаболитов/ч/г ткани	14,34 ± 2,24	6,16 ± 1,86*	12,06 ± 1,83	18,63 ± 1,97***-****
<b>МБГ</b>				
НА, нмоль/г ткани	1,95 ± 0,15	2,56 ± 0,27***	1,73 ± 0,04	2,07 ± 0,14***
ДА, нмоль/г ткани	2,43 ± 0,14	4,72 ± 0,75*	3,26 ± 0,29*	3,84 ± 0,49*
Ароматаза, пмоль эстрадиола/ч/г ткани	0,289 ± 0,044	0,253 ± 0,040	0,313 ± 0,053	0,171 ± 0,046
5α-Редуктаза, нмоль 5α-восстановленных метаболитов/ч/г ткани	8,82 ± 2,20	8,25 ± 2,23	9,91 ± 1,40	22,45 ± 3,51***-****

Примечание. Звездочки — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий: одна — с интактными самками, две — с интактными самцами, три — с пренатально стрессированными самками.

Индукцированные ПС изменения в аркуатном ядре МБГ выразились в умеренном снижении функциональной активности нейроцитов ростральной части ядра, преимущественно у самок (см. рисунок, б). Об этом свидетельствовало уменьшение среднего объема ядер нейроцитов с  $406,2 \pm 47,4$  мкм<sup>3</sup> у интактных самок до  $287,2 \pm 13,4$  мкм<sup>3</sup> у пренатально стрессированных самок, у которых практически исчезли крупные нейроны с объемом ядра более 550 мкм<sup>3</sup> (с 20,5 до 1,8% от общего количества нейроцитов).

*Отдаленные эффекты ПС.* Согласно выдвинутой нами ранее концепции гормон-медиаторного импринтинга нейроэндокринной регуляции репродукции [5, 15], ранняя модификация полового диморфизма моноаминергической системы и метаболизма андрогенов в секс-диморфных областях мозга под влиянием ПС может детерминировать развитие длительных изменений секс-специфических характеристик репродуктивной функции и полового поведения у взрослых животных. Этот вывод подтверждается данными об индуцированном ПС снижении образования 5α-восстановленных метаболитов тестостерона в МБГ самцов 3-месяч-

ного возраста (с  $10,3 \pm 1,87$  нмоль 5α-восстановленных метаболитов/ч/г ткани у контрольных до  $5,57 \pm 0,55$  нмоль 5α-восстановленных метаболитов/ч/г ткани у пренатально стрессированных животных;  $p < 0,05$ ). АА у животных обоего пола и 5α-редуктазная активность у самок в изученных структурах не изменялись. Кариометрические исследования СХЯ выявили изменения, аналогичные тем, которые наблюдались у 10-дневных животных, но еще более выраженные. Объем ядер нейронов СХЯ у интактных самцов составил в среднем  $315,4 \pm 19,7$  мкм<sup>3</sup>, у самок —  $257,4 \pm 15,4$  мкм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), у пренатально стрессированных самцов и самок —  $192,3 \pm 14,5$  и  $210,9 \pm 11,2$  мкм<sup>3</sup> соответственно ( $p > 0,5$ ).

ПС нарушает состояние катехоламиновой системы головного мозга у взрослых животных. Выявлено повышение уровня ДА в гипоталамусе пренатально стрессированных самцов. При этом концентрация катехоламинов в гипоталамусе пренатально стрессированных самок не изменялась (табл. 2).

Исследование влияния ПС на адренергическую и стресс-реактивность ГГНС у половозрелых крыс показало наличие соответствующих отдаленных

Таблица 2

Содержание катехоламинов в гипоталамусе и уровень кортикостерона в плазме половозрелых пренатально стрессированных самцов и самок крыс после острого иммобилизационного стресса

Показатель	Интактные		Пренатально стрессированные	
	до иммобилизации	после 1 ч иммобилизации	до иммобилизации	после 1 ч иммобилизации
<b>Самцы</b>				
НА, нмоль/г ткани	8,36 ± 0,36	6,34 ± 0,17*	8,00 ± 0,17	7,21 ± 0,59
ДА, нмоль/г ткани	4,64 ± 0,20	4,82 ± 0,15	5,37 ± 0,21*	5,29 ± 0,49
Кортикостерон, нмоль/л	762,2 ± 20,2	1990,9 ± 34,6*	720,3 ± 24,9	1107,6 ± 31,5**
<b>Самки</b>				
НА, нмоль/г ткани	8,13 ± 1,04	6,05 ± 0,35*	8,41 ± 0,41	6,04 ± 0,34**
ДА, нмоль/г ткани	5,04 ± 0,46	4,60 ± 0,64	5,16 ± 0,50	4,16 ± 0,52
Кортикостерон, нмоль/л	1358,5 ± 302,3	2437,1 ± 278,3*	1879,9 ± 321,9	3260,5 ± 271,4**

Примечание. Звездочки — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий: одна — с исходным уровнем до острого стресса, две — после острого стресса.

Влияние введения НА в III желудочек мозга на содержание кортикостерона в плазме крови у пренатально стрессированных половозрелых самцов и самок крыс

Группа животных	Кортикостерон, нмоль/л			
	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин
<b>Самцы</b>				
Интактные	327,4 ± 33,1	431,0 ± 22,1*	372,2 ± 44,3	—
Пренатально стрессированные	410,0 ± 21,4	534,3 ± 17,8***	580,0 ± 21,1***	—
<b>Самки</b>				
Интактные	468,4 ± 37,3	768,8 ± 93,0*	639,2 ± 85,7	613,3 ± 94,6
Пренатально стрессированные	513,2 ± 118,8	434,3 ± 53,6**	495,8 ± 62,7	457,6 ± 129,9

Примечание. Звездочки — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий: одна — с базальным уровнем, две — с соответствующей группой интактных животных.

изменений [3, 17]. Инфузия НА в III желудочек мозга сопровождалась активацией ГГНС как у интактных самцов и самок, так и у пренатально стрессированных самцов (табл. 3). Однако в отличие от интактных крыс гормональная реакция на введение НА у самцов, которых подвергали действию ПС, была несколько сильнее и медленнее угасала после первичного подъема, что может быть обусловлено повышением чувствительности адренергических нейронов головного мозга. Пренатально стрессированные самки крыс, находившиеся в фазе диэструса, не отвечали на центральную НА-стимуляцию усилением секреции кортикостерона. В пред-

варительных экспериментах нами были получены данные об отсутствии влияния ПС на чувствительность коры надпочечных желез к кортикотропину, что дало нам основание рассматривать результаты исследований с интрацеребральным введением НА как отражение адренергической реактивности гипоталамического звена ГГНС [в печати].

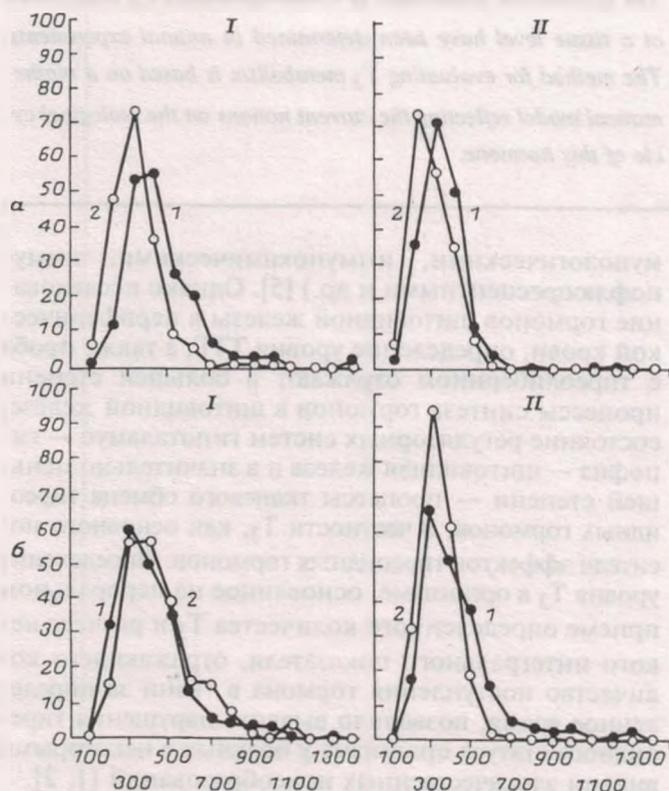
Иммобилизация в течение 1 ч (острый стресс), направленная на выявление резервных возможностей ГГНС, продемонстрировала типичную стрессовую реакцию катехоламинов гипоталамуса половозрелых интактных и пренатально стрессированных самок, которая характеризовалась уменьшением содержания НА в гипоталамусе (см. табл. 2). У пренатально стрессированных самцов стрессовая реакция катехоламинов гипоталамуса отсутствовала. Стресс-реактивность ГГНС, определенная по изменению содержания кортикостерона в плазме, у пренатально стрессированных самок была несколько повышенной, а у самцов — существенно сниженной по сравнению с интактными животными соответствующего пола. Полученные данные дают основание предположить, что эффект ПС на адаптивные реакции ГГНС у крыс реализуется зависимыми от пола механизмами.

Таким образом, ранние постнатальные изменения катехоламиновой системы мозга и метаболизма андрогенов в нейроэндокринных структурах, возникающие вследствие ПС, вовлечены в импринтинговые механизмы и детерминируют отдаленные изменения нейроэндокринной регуляции репродукции и стресс-реактивности ГГНС. Они демонстрируют потенциальную опасность дородового стресса для репродуктивного здоровья и адаптационного потенциала у потомков.

## Выводы

1. Ранние постнатальные изменения, индуцированные ПС, выражаются в нарушении формирования зависимых от пола различий содержания катехоламинов и функционального метаболизма андрогенов в ПО и МБГ крыс. Морфологическим эквивалентом функциональных нарушений является отсутствие половых различий объема ядер нейроцитов в секс-диморфных областях мозга, в частности в СХЯ.

2. Отдаленные последствия ПС проявляются в изменениях стресс- и адренергической реактивно-



Частотное распределение объема ядер нейроцитов СХЯ (а) и аркуатного ядра (б) гипоталамуса у интактных (I) и пренатально стрессированных (II) самцов (1) и самок (2) крыс 10-дневного возраста.

По осям ординат — количество нейроцитов; по осям абсцисс — объем ядер (в  $\mu\text{м}^3$ ).

сти ГГНС у взрослых самцов и самок крыс, имеющих диаметрально противоположную направленность. Их можно рассматривать как результат нарушений гормон-нейротрансмиттерного импринтинга нейроэндокринной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология пола. — М., 1981.
2. Балашов Ю. Г. // Физиол. журн. СССР. — 1990. — Т. 76, № 2. — С. 280—283.
3. Науменко Е. В., Дыгало Н. Н., Маслова Л. Н. // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск, 1990. — С. 40—54.
4. Резников А. Г., Акмаев И. Г., Фиделина О. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 57—61.
5. Резников О. Г. // Журн. АМН Укра@ни. — 1998. — Т. 4, № 2. — С. 216—233.
6. Antunes-Rodrigues J., McCann S. M. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.). — 1970. — Vol. 133. — P. 1464—1470.
7. Harms P., Ojeda S. R. // J. appl. Physiol. — 1974. — Vol. 36. — P. 391—392.
8. Herrenkohl L. R. // Science. — 1978. — Vol. 206. — P. 1097—1099.
9. Huttunen M. O. // Nature. — 1971. — Vol. 230. — P. 53—55.
10. Jacobowitz D., Richardson J. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1978. — Vol. 8. — P. 515—519.
11. Kerchner M., Ward I. L. // Brain Res. — 1992. — Vol. 81. — P. 244—251.
12. Maccari S., Piazza P. V., Kabbai I. et al. // J. Neurosci. — 1995. — Vol. 15. — P. 110—116.
13. McCormick C. M., Smythe J. W., Sharma S., Meaney M. J. // Develop. Brain Res. — 1995. — Vol. 84. — P. 55—61.
14. Peters D. A. V. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — Vol. 17. — P. 721—725.
15. Reznikov A. G. // Hormone-Neurotransmitter Imprinting in the Neuroendocrine Control of Reproduction. — Harwood, 1994. — Vol. 7, Pt 4.
16. Rohde W., Ohkawa T., Dobashi K. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 82. — P. 268—274.
17. Takahashi L. K., Baker E. W., Kalin N. H. // Physiol. Behav. — 1990. — Vol. 47. — P. 357—364.
18. Ward I. // Science. — 1972. — Vol. 175. — P. 82—84.

Поступила 20 04 99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 612.018:577.175.443].084:519.24

В. В. Шахтарин, Г. А. Петрова, С. Ю. Чекин, Г. М. Симакова

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЗМА ТРИЙОДТИРОНИНА В ОРГАНИЗМЕ

Отделение *in vitro* радионуклидной диагностики, лаборатория экспериментальной ядерной медицины МРНЦ РАМН. Обнинск

*Работа посвящена исследованиям, выполненным на экспериментальных животных (здоровых и тиреоидэктомированных кроликах) с целью количественного определения параметров метаболизма трийодтиронина ( $T_3$ ) на тканевом уровне. В основу предлагаемого способа оценки метаболизма  $T_3$  положена математическая модель, построенная на основе существующих представлений о биологическом цикле  $T_3$ .*

*The quantitative parameters of triiodothyronine ( $T_3$ ) metabolism at a tissue level have been determined in animal experiments. The method for evaluating  $T_3$  metabolism is based on a mathematical model reflecting the current notions on the biological cycle of this hormone.*

Трийодтиронин ( $T_3$ ) — один из гормонов щитовидной железы, являющийся, как известно, регулятором системного действия, контролирующим основной обмен, ядерный и цитоплазматический синтез белка, проницаемость клеточных и субклеточных мембран фосфолипидной природы, а также функциональное состояние и структурные особенности рибосом, митохондрий и плазматического ретикула. Содержание  $T_3$  в крови определяется, с одной стороны, скоростью его секреции щитовидной железой (контролируется по закону обратной связи тиреотропным гормоном гипофиза — ТТГ), с другой — скоростью реакции монойодирования тироксина [6]. Нарушения функционального состояния щитовидной железы, регуляторных механизмов в звене гипофиза — гипофиз — щитовидная железа приводят к развитию ряда самостоятельных нозологических форм заболеваний, а также наблюдаются при некоторых общесоматических и онкологических заболеваниях [3]. Основным методом исследования гипофизарно-тиреоидной системы организма является определение концентрации связанных с белками и свободных форм гормонов щитовидной железы, а также ТТГ в крови различными сатурационными методами (радиоим-

мунологическими, иммунохимическими, иммунофлюоресцентными и др.) [5]. Однако исследование гормонов щитовидной железы в периферической крови, определение уровня ТТГ, а также проба с тиреолиберинем отражают в большей степени процессы синтеза гормонов в щитовидной железе, состояние регуляторных систем гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа и в значительно меньшей степени — процессы тканевого обмена тиреоидных гормонов, в частности  $T_3$ , как основного носителя эффектов тиреоидных гормонов. Определение уровня  $T_3$  в организме, основанное на пероральном приеме определенного количества  $T_3$  и расчете некоего интегрального показателя, отражающего количество поступления гормона в ткани за определенное время, позволило выявить нарушения тиреоидного статуса организма у больных с некоторыми видами злокачественных новообразований [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась разработка метода количественной оценки метаболизма  $T_3$  на тканевом уровне с определением (в абсолютных единицах) потребности организма в  $T_3$  в единицу времени.