

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Расулова М.Т., Нишантаев М.К., Юлдашев Н.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

Целью исследования явилась оценка состояния монооксигеназной системы печени при экспериментальном гипо- и гипертиреозе у крыс. Гипотиреоз у крыс вызывали внутрибрюшинным введением мерказолила в дозе 1 мг на 100 г веса в течение 15 дней, а гипертиреоз - введением L-тироксина в дозе 400 мкг на 1 кг веса в течение 14 дней. При гипотиреозе показано снижение содержания общего трийодтиронина и существенное снижение содержания свободного тироксина. Содержание тиреотропного гормона оказалось повышенным в 2 раза. На этом фоне выявлено удлинение длительности гексеналового сна, снижение содержания цитохрома P-450 и b5, а также анилингидроксилазной и амидопирин-N-деметилазной активности микросом. При гипертиреозе показано повышение свободного трийодтиронина и тироксина, на фоне снижения содержания общего трийодтиронина. Содержание тиреотропного гормона оказалось сниженным. При этом выявлено снижение длительности гексеналового сна, снижение содержания цитохрома P-450 на фоне практического не изменения анилингидроксилазной и амидопирин-N-деметилазной активности микросом. Делается вывод об угнетении функционально-метаболической активности монооксигеназной системы печени при гипотиреозе и активации метаболической функции печени при гипертиреозе.

Ключевые слова: гипотиреозидизм, гипертиреозидизм, монооксигеназная система, тиреоидные гормоны, метаболическая функция печени.

ТАЖРИБАВИЙ ГИПО - ВА ГИПЕРТИРЕОЗДА ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗА ТИЗИМИНИНГ ФУНКЦИОНАЛ-МЕТАБОЛИК ҲОЛАТИ

Расулова М.Т., Нишантаев М.К., Юлдашев Н.М.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Таъқиқотнинг мақсади каламушларда тажрибавий гипо- ва гипертиреозда жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати баҳолашдир. Каламушларда гипотиреоз мерказолилин 15 кун давомида тананинг 100 г оғирлигига 1 мг миқдорда, гипертиреоз эса - тироксинни тананинг 1 кг оғирлигига 400 мкг миқдорда қорин ортига киритиш йўли билан чақирилди. Гипотиреозда умумий трийодтиронин миқдори камайиши ҳамда эркин тироксин миқдори сезиларли даражада камайиши кўрсатилди. Тиреотроп гормони миқдори деярли 2 барабар ортди. Бу ўзгаришлар фонида гексенал уйқуси давомийлигини узайиши, цитохром P-450 ва b5 миқдори, ҳамда микросомаларнинг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза фаолликлари камайиши аниқланди. Гипертиреозда эса умумий трийодтиронин миқдори камайиши фонида эркин трийодтиронин ва тироксин миқдори ортиши кузатилди. Бунда тиреотроп гормони миқдори эса камайган. Бу ўзгаришлар фонида гексенал уйқуси давомийлигини камайиши, микросомаларнинг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза фаолликлари деярли ўзгармагани ҳолида цитохром P-450 миқдори камайиши кузатилди. Гипотиреозда жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик фаоллигини эзилиши ҳамда гипертиреозда жигарнинг метаболик функциясининг кучайиши ҳақида ҳулоса чиқарилди.

Калит сўзлари: гипотиреозидизм, гипертиреозидизм, монооксигеназа тизими, тиреоид гормонлари, жигарнинг метаболик функцияси.

FUNCTIONAL METABOLIC STATE OF THE MONOOXYGENASE SYSTEM OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL HYPO- AND HYPERTHYROIDISM

Rasulova M.T., Nishantaev M.K., Yuldashev N.M.

Tashkent Pediatrics Medical Institut.

✓ Resume,

The aim of the study was to assess the state of the monooxygenase system of the liver in experimental hypo- and hyperthyroidism in rats. Hypothyroidism in rats was caused by intraperitoneal administration of mercazolil at a dose of 1 mg per 100 g of body weight for 15 days, and hyperthyroidism was caused by administration of L-thyroxine at a dose of 400 µg per 1 kg of body weight for 14 days. A decrease in the content of total triiodothyronine and a significant decrease in the content of free thyroxine are shown. The content of thyroid-stimulating hormones was 2 times higher. Against this background, a lengthening of the duration of hexenal sleep, a decrease in the content of cytochrome P-450 and b5, as well as anilinoxylase and amidopyrine-N-demethylase activity of microsomes were revealed. With hyperthyroidism, an increase in free triiodothyronine and thyroxine is shown, against a background of a decrease in the content of total triiodothyronine. The content of thyroid stimulating hormone was reduced. In this case, a decrease in the duration of hexenal sleep, a decrease in the content of cytochrome P-450 against the background of practically no change in the aniline hydroxylase and amidopyrine-N-demethylase activity of microsomes was revealed.

It is concluded that the functional and metabolic activity of the liver monooxygenase system is inhibited during hypothyroidism and the activation of the metabolic function of the liver during hyperthyroidism.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, monooxygenase system, thyroid hormones, metabolic function of the liver.

Актуальность

Нарушения функции щитовидной железы, проявляющейся как гипотиреоз или гипертиреоз, являются широко распространёнными патологическими состояниями. По результатам эпидемиологических исследований распространённость гипотиреоза в отдельных группах населения достигает 10-12 % [10], а гипертиреоз среди женщин встречается приблизительно 2 %, а среди мужчин - 0,2 % [15]. Так как тиреоидные гормоны через энергетический обмен прямо или косвенно влияют практически на все обменные процессы в организме, представлял интерес также их влияние на одного из главных метаболизирующих систем печени - монооксигеназную ферментную систему, локализованную в эндоплазматическом ретикуле гепатоцитов.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка состояния монооксигеназной системы печени при экспериментальном гипо- и гипертиреозе у крыс.

Материал и методы

Опыты проведены на 50 белых крысах-самцах массой 180-220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Протокол экспериментов соответствовал этическим нормам, изложенным в "Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных", а также в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

Гипотиреоз у 20 крыс вызывали внутрибрюшинным введением мерказолила в дозе 1 мг на 100 г массы тела в течение 15 дней [9]. Гипертиреоз у 20 крыс вызывали подкожным введением L-тироксина (Berlin Chemie AG-Menarini, Германия) в дозе 400 мкг/кг в течение 14 дней [7]. 10 крыс служили контролем.

Для оценки метаболической активности монооксигеназной системы печени проводили гексеналовый тест. Гексенал животным вводили в дозе 100 мг/кг, внутрибрюшинно. Учитывалась время между потерей и приобретением "рефлекса переворачивания". При этом животных помещали в термостатирующую камеру с температурой 26°C.

После пробуждения крысы забивались под эфирным наркозом путём декапитации и собиралась кровь. В сыворотке крови определяли содержание свободно-

го (Т3 св.) и общего трийодтиронина (Т3 об.), свободного (Т4 св.) и общего тироксина (Т4 об.), тиреотропного гормона (ТТГ) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA, при помощи тест систем фирмы "Human" (Германия) на микропланшетном фотометре MR96A (Mindray, Китай).

Печень крыс отмывали от крови 1,5 % раствором калия хлорида (KCl) из шприца, обсушивали фильтровальной бумагой и помещали в чашку Петри, стоящую на льду. Затем 0,5 г ткани измельчали и переносили в пробирки для гомогенизатора, куда предварительно наливалось 1,5 мл охлаждённого 1,5 % раствора KCl. Пробирки помещали в гомогенизатор на средней скорости (1000 об./мин). Гомогенат центрифугировали с помощью центрифуги PC-6 (РФ) при 10 000 g в течение 20 мин. Надосадок сливали в микроцентрифужные пробирки. К супернатанту добавляли 0,04 М раствора кальция хлорида (CaCl₂) в соотношении 1:5 по объёму и пипетировали. Полученный раствор центрифугировали при 3000 g в течение 15 мин. Полученный супернатант сливали, а к осадку, содержащему обогащённую фракцию микросом, добавляли 3 мл 0,1 М раствора с рН 7,4 трис-буфера и пипетировали. Таким образом была получена взвесь микросом [18] в котором определяли содержание и активность компонентов монооксигеназной системы.

Содержание цитохрома P-450 в микросомальной суспензии определяли по методу Т. Omura и R. Sato [19]. Содержание цитохрома b5 определяли после восстановления опытных образцов суспензии микросом при добавлении НАДН. Скорость п-гидроксилирования анилина в микросомальной фракции оценивали по образованию п-аминофенола, а N-деметилирования амидопирина в микросомально-цитозольной фракции по образованию формальдегида [5]. Содержание белка в пробах определяли по Lowry et.al. [21].

Полученные цифровые результаты были обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента.

Результат и обсуждения

Результаты исследований показали, что введение животным мерказолила в течение 15 дней приводило к статистически значимому снижению содержания общего Т3 на 39,4 % от контроля (табл. 1). При этом абсолютное значение уровня свободного Т3 хотя и было повышено на 16,5 % от контроля, однако это повышение оказалось статистически не значимым.

Таблица 1.

Показатели тиреоидного статуса крыс при введении мерказолила и тироксина

Группы	Т ₃ , об. нг/мл	Т ₃ , св. пг/мл	Т ₄ , об. нг/мл	Т ₄ , св. пг/мл	ТТГ, мЕД/л
Контроль	1,32±0,23	2,24±0,32	6,19±0,18	0,97±0,07	1,42±0,13
Мерказолил	0,80±0,004*	2,61±0,31	5,96±0,39	0,31±0,06*	4,14±0,22*
Тироксин	0,81±0,02*	3,56±0,78*	5,38±0,45	1,32±0,01*	0,89±0,09*

Примечание: здесь и в табл. 2: * - P < 0,05 по сравнению с контролем.

В содержании общего Т4 существенных изменений от контроля не выявили. Однако содержание свободного Т4 оказалось ниже контроля на 68,0 %. Снижение содержания тиреоидных гормонов происходи-

ло на фоне существенного увеличения содержания ТТГ: оно оказалось выше контроля на 191,5 %. Результаты свидетельствуют о развитии гипотиреоза у крыс при введении мерказолила.

При введении L-тироксина экспериментальным животным в дозе 400 мкг на кг веса в течение 14 дней наблюдается статистически значимое снижение содержания общего Т3 на 38,6 % (см. табл. 1). Количество свободного Т3 оказалось выше от контроля на 58,9 %. Хотя общее содержание Т4 было повышено на 13,1 % от контроля, это повышение оказалось статистически не значимым. Количество свободного Т4 было на 36,1 % выше от контроля. Повышение уровня тиреоидных гормонов происходило на фоне снижения уровня ТТГ: оно было на 37,3 % ниже, чем в контроле. Результаты свидетельствуют о развитии гипертиреоза у крыс при введении L-тироксина.

Таким образом, введение животным мерказолила привело к развитию у них гипотиреоза, а L-тироксина - гипертиреоза.

Изучение метаболической активности монооксигеназной системы печени с помощью гексеналового теста показало, что у животных с гипотиреозом длительность гексеналового сна оказалась равной $38,6 \pm 1,58$ минутам, тогда как у контрольной группы она была равна $28,0 \pm 0,87$ минутам, т.е. гексеналовый сон у крыс с гипотиреозом оказался удлинён на 37,9 % по сравнению с контрольным показателем (табл. 2). Значительное удлинение длительности гексеналового сна свидетельствует о существенном изменении функционального состояния монооксигеназной системы печени.

Таблица 2.

Содержание и активность компонентов микросомальной монооксигеназной системы печени при гипо- и гипертиреозе

Группы животных	Длительность гексеналового сна, мин.	Содержание микросомальных цитохромов, нмоль/мг белка		Активность микросомальных ферментов, нмоль/мин • мг белка	
		P-450	b5	Анилин-гидроксилаза	Амидопирин-N-деметилаза
Контроль	$28,0 \pm 0,87$	$0,99 \pm 0,09$	$0,41 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,08$	$2,79 \pm 0,16$
Гипотиреоз	$38,6 \pm 1,58^*$	$0,75 \pm 0,03^*$	$0,30 \pm 0,04^*$	$0,70 \pm 0,05^*$	$2,03 \pm 0,09^*$
Гипертиреоз	$18,3 \pm 1,73^*$	$0,35 \pm 0,02^*$	$0,40 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,04$	$2,83 \pm 0,07$

Результаты проведённых исследований показали, что содержание основного компонента монооксигеназной системы - цитохрома P-450 было снижено на 24,2 % от контрольного значения. Содержание цитохрома b5 было снижено от контрольного значения на 26,8 %. Анилингидроксилазная и амидопирин-N-деметилазная активность микросом у крыс с гипотиреозом оказалась ниже соответствующих контрольных значений на 25,5 и 27,2 % соответственно.

Результаты свидетельствуют как об снижении метаболизирующей функции печени, так и об ингибировании функциональной активности монооксигеназной системы эндоплазматического ретикула гепатоцитов при экспериментальном гипотиреозе.

Изучение метаболической активности печёночной монооксигеназной системы у крыс с гипертиреозом с помощью гексеналового теста показало, что продолжительность гексеналового сна составляла $18,3 \pm 1,73$ минуты, а у контрольной группы она равнялась $28,0 \pm 0,87$ минутам, т.е. длительность гексеналового сна у крыс с гипертиреозом снизилась на 34,6 % (см. табл. 2).

Результаты исследований показали, что у крыс с гипертиреозом содержание ключевого компонента печёночной монооксигеназной системы - цитохрома P-450 было снижено на 64,7 % по сравнению с контрольным значением. Содержание цитохрома b5 от контроля не отличалось. Активность анилингидроксилазы и амидопирин-N-деметилазы микросом печени у крыс с гипертиреозом также не отличалась от контрольных значений.

Результаты свидетельствуют об активации метаболизирующей функции печени, на фоне снижения уровня основного компонента монооксигеназной

системы - цитохрома P-450 при экспериментальном гипертиреозе.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о нарушении функционально-метаболического состояния монооксигеназной системы печени у крыс как при экспериментальном гипотиреозе, так и гипертиреозе. При этом нарушение функционирования монооксигеназной системы печени при гипотиреозе характеризовался удлинением длительности гексеналового сна, снижением как содержания микросомальных цитохромов, так и их активности. В то же время, нарушение функционирования монооксигеназной системы печени при гипертиреозе характеризовалось укорочением длительности гексеналового сна, снижением содержания цитохрома P-450, на фоне практического не изменения активности микросомальных ферментов.

Известно, что ведение животных таких тиреостатиков как мерказолил, метилтиоурацил, пропилтиоурацил вызывает у них состояние гипотиреоза. Мерказолил - $C_4H_6N_2S$ (1,3-Дигидро-1-метил-2Н-имидазол-2-тион) - это специфический синтетический тиреостатик, угнетающий активность йодпероксидазы, которая участвует в синтезе гормонов щитовидной железы [13]. Действительно, результаты наших исследований показали развитие гипотиреоза у экспериментальных крыс при введении им мерказолила. Так как нас интересовало функционально-метаболическое состояние монооксигеназной системы гепатоцитов на фоне гипотиреоза нами была изучена длительность гексеналового сна у экспериментальных животных. Известно, что наркотическое действие гексенала обусловлено только целой молекулой, а не его метаболитами [11]. Гексенал, являясь субстратом пер-

вого типа, метаболизируется в цитохром Р-450 зависимой монооксигеназной системе гепатоцитов: при этом гидроксилируется его циклогексильная группа и этот продукт далее окисляется до 3'-кетогексабарбитала. Последнее, в свою очередь, подвергается N-деметилированию. Определённая часть препарата также N-деметируется при атоме азота в третьем положении, что приводит к образованию норгексабарбитала. Именно поэтому активность цитохрома Р-450 определяет содержание целой молекулы гексенала, а длительность гексеналового сна, наоборот, определяет активность метаболическую функцию монооксигеназной системы печени.

В наших исследованиях было показано значительное удлинение длительности гексеналового сна у крыс с гипотиреозом, что свидетельствует об угнетении метаболической активности ферментов монооксигеназной системы гепатоцитов. Об удлинении длительности гексеналового сна у крыс с гипотиреозом сообщалось также в работе [4].

По литературным данным известно, что при мерказолиловом гипотиреозе наблюдаются значительные нарушения структуры печёночной ткани, выражающиеся в изменении внутридолькового кровотока, дистрофическими и некротическими поражениями гепатоцитов, торможении пролиферации и дифференцировки клеток [8]. Структурные нарушения наблюдаются даже после месяца отмены мерказолила. Однако, что является причиной структурных изменений: гипотиреоз или прямое влияние мерказолила на печёночную ткань остаётся неизвестной.

Однако в 2016 году появилось сообщение, раскрывающее некоторые стороны нарушения функционирования печени при введении мерказолила [22]. Метаболитом мерказолила является N-метилтиомочевина. Авторы *in vitro* исследования инкубировали этот метаболит с митохондриями печени интактных мышей, а также в *in vivo* исследования вводили его мышам и оценивали структурно-функциональные показатели их митохондрий. N-метилтиомочевина вызывал снижение активности сукцинатдегидрогеназы, увеличение образования митохондриальных активных форм кислорода, активацию перекисного окисления липидов и набухание наряду с коллапсом потенциала митохондриальной мембраны как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*. Он также снижал уровень глутатиона и АТФ. Эти исследования наводят на мысль о том, что нарушение функции печени могло обуславливать введение мерказолила.

В то же время в опытах на крысах было показано, что гипотиреоз снижает интоксикацию тиацетамидом - веществом, используемым в моделировании цирроза печени [17]. При этом сам тиацетамид не является гепатотоксичным, гепатотоксичностью обладают его метаболиты [12], которые образуются при участии цитохрома Р-450 2E1 [20]. Следовательно, можно сделать заключение о том, что именно гипотиреоз является причиной снижения активности монооксигеназной системы печени.

Результаты исследований метаболического статуса печени у гипертиреодных крыс были несколько неожиданными: метаболическая функция печени увеличивалась на фоне уменьшения цитохрома Р-450, в то время функциональное состояние монооксигеназной системы оставалось на уровне контроля.

Если учитывать усиленный метаболизм в организме при гипертиреозе, то этот факт действительно был

бы очень простым и понятным, но уменьшение длительности гексеналового сна идёт на фоне значительного уменьшения количества цитохрома Р-450, ответственного за метаболизм гексенала. Вообще снижение содержания цитохрома Р-450 при гипертиреозе было зарегистрировано и в ряде других исследований. Например, J.E. Leakey и соавт. (1982) обнаружили, что содержание цитохрома Р-450 снижается на фоне введения тироксина. Однако при этом активность монооксигеназной системы не снижалась [16]. Такие же результаты были получены в работе Н.Х. Абляевой (1989) [1]: гипертиреоз приводил к снижению содержания цитохрома Р-450 и к двукратному увеличению активности НАДФН-цитохром С-редуктазы. По результатам работы Н.Х. Абляевой, уменьшение содержания цитохрома Р-450 при гипертиреозе является результатом его деградации до цитохрома Р-420. В этом случае высокую функциональную активность печёночной монооксигеназной системы можно объяснить только с позиции повышения каталитической активности ферментов этой системы.

Действительно, в нормальных условиях в микрозомах только 5 % цитохрома Р-450 находится в активном состоянии [2]. Следовательно, хотя количество молекул цитохрома Р-450 уменьшается, функциональная активность монооксигеназной системы может поддерживаться или даже увеличиваться, если их каталитическая активность увеличивается. В этом случае увеличение метаболической активности печени можно объяснить за счёт повышения функциональной активности монооксигеназной системы.

С другой стороны, нельзя исключать непосредственное влияние высоких доз тироксина на мозг. Известно, что тироксин сам по себе является антигипотензивным фактором. Наблюдаемое при гипертиреозе уменьшение длительности гексеналового сна может быть следствием введения тироксина, которое и приводит к повышению уровня серотонина в больших полушариях головного мозга и в промежуточном мозге [6]. Избыточное содержание тиреоидных гормонов приводит к повышению возбудимости нейронов [3], что может и нарушить продолжительность сна [14].

Выводы

1. Изменения тиреоидного статуса организма в виде гипотиреоза или гипертиреоза приводят к нарушению функционально-метаболической активности монооксигеназной ферментной системы эндоплазматического ретикула гепатоцитов.

2. При гипотиреозе наблюдается снижение как метаболической, так и функциональной активности монооксигеназной ферментной системы эндоплазматического ретикула гепатоцитов.

3. При гипертиреозе на фоне количественного снижения цитохрома Р-450 и практического не изменения функциональной активности, наблюдается повышение метаболической активности монооксигеназной ферментной системы эндоплазматического ретикула гепатоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абляева Н.Х. Тиреоидная регуляция структурно-функциональной дифференцировки митохондрий и микросом в онтогенезе. Автореф. Дисс. Д.б.н. - Т, 1989; 54. [Ablyayeva N.X. Tiroidnaya regulatsiya strukturno-funktsionalnoy differentsirovki mitokondriy

- i mikrosom v ontogeneze. Avtoref. Diss. D.b.n. - Т, 1989; 54. (In Russ)]
2. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. М. "Наука". - 1983; 54. [Archakov A.I. Oksigenazi biologicheskikh membran. M. "Nauka". 1983; 54. (In Russ)]
 3. Васильева В.М., Баканов М.И. Биохимические изменения при неврологической патологии // Биомед. химия. - 2005; 51(6): 581 - 602. [Vasileva V.M., Bakanov M.I. Bioximicheskie izmeneniya pri nevrologicheskoy patologii // Biomed. ximiya. 2005; 51(6): 581 - 602. (In Russ)]
 4. Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф., Микулич А.Т. Об участии валина крови в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и терморегуляции. // Фундаментальные науки - медицине: материалы Междунар. науч. конф. (Минск, 17 мая 2013 г.). В 2 ч. Ч. 1. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т физиологии; редкол.: И.В. Залуцкий и др. - Минск: Беларус навука, 2013; 133-136. [Vismont F.I., Vismont A.F., Mikulich A.T. Ob uchastii valina krovi v mexanizmax realizatsii vliyaniya triyodtironina na protsessi detoksikatsii i termoregulyasii. // Fundamentalnie nauki - meditsine: materialy Mejdunar. nauch. konf. (Minsk, 17 maya 2013 g.). V 2 ch. CH. 1. / Nats. akad. nauk Belarusi, In-t fiziologii; redkol.: I.V. Zalutskiy i dr. - Minsk: Belarus navuka, 2013; 133-136. (In Russ)]
 5. Влияние фамотидина (Кваматела) на функциональное состояние системы биотрансформации ксенобиотиков / И.Л. Блинков, С.В. Желябовская, М.В. Журавлева, А.И. Шатихин // Клиническая фармакология и терапия. - 2000; 2: 43-46. [Vliyanie famotidina (Kvamatela) na funktsionalnoe sostoyanie sistemi biotransformatsii ksenobiotikov / I.L. Blinkov, S.V. Jelyabovskaya, M.V. Juravleva, A.I. Shatixin // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2000; 2: 43-46. (In Russ)]
 6. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы // Вестник ВГМУ. 2018; 17(3): 7-15. [Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A. Vliyanie yodsoderzhashix gormonov shitovidnoy jelezi na sentralniy otdel stress-limitiruyushey sistemi // Vestnik VGMU. 2018; 17(3): 7-15. (In Russ)]
 7. Зенков А.Л., Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Фагоцитарная активность перитонеальных клеток крыс при тиреотоксикозе в эффекторную фазу иммунного ответа // Медицинская иммунология. 2017; 19: Специальный выпуск, 31. [Zenkov A.L., Godovalov A.P., Shilov Yu.I. Fagotsitarnaya aktivnost peritonealnih kletok kris pri tireotoksikoze v effektornuyu fazu immunnogo otveta // Meditsinskayaimmunologiya. 2017; 19: Spetsialniy vipusk. 31. (In Russ)]
 8. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе // Сибирский медицинский журнал. 2010; 3: 70-73. [Makarova N.G., Vasileva L.S., Garmayeva D.V. Strukturapecheni pri eksperimentalnom gipotireoze // Sibirskiy meditsinskiy jurnal. 2010; 3: 70-73. (In Russ)]
 9. Мирошников С.В., Нотова С.В., Тимашева А.Б., Кван О.В., Мирошников С.В., Тимашева А.Б. Влияние экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза на элементный статус лабораторных животных // Современные проблемы науки и образования. 2013; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9336> (дата обращения: 23.08.2019. [Miroshnikov S.V., Notova S.V., Timasheva A.B., Kvan O.V., Miroshnikov S.V., Timasheva A.B. Vliyanie eksperimentalnogo tireotoksikoza i gipotireozanaelementniy status laboratornixjivotnix // Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya. 2013; 3: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9336> (data obrasheniya: 23.08.2019.) (In Russ)]
 10. Мохорт Т.В., Карлович Н.В. Гипотиреоз: распространённость, клиническая картина, диагностика, современные представления о целесообразности скрининга // Медицинские новости. 2004; 10: 50-58. [Moxort T.V., Karlovich N.V. Gipotireoz: rasprostranyonnost, klinicheskaya kartina, diagnostika, sovremennye predstavleniya o selesoobraznosti skringinga // Meditsinskie novosti. 2004; 10: 50-58. (In Russ)]
 11. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: руководство. М.: Медицина, 1991; 512. [Starkova N.T. Klinicheskaya endokrinologiya: rukovodstvo. M.: Meditsina, 1991; 512. (In Russ)]
 12. Осипов Б.Б. и др. Токсико-алиментарная модель цирроза печени у крыс / Б.Б. Осипов, А.Н. Лычиков, А.Г. Скуратов, А.А. Призенцев // Проблемы здоровья и экологии. 2018; 1(55): 62-66. [Osipov B.B. i dr. Toksiko-alimentarnaya model sirroza pecheni u kris / B.B. Osipov, A.N. Lizikov, A.G. Skuratov, A.A. Prizensev // Problemi zdorovya i ekologii. 2018; 1(55): 62-66. (In Russ)]
 13. Черкашенко О.С. Влияние триазавирина на активность ферментов детоксикации // WWW.MEDLINE.RU, том 12, Фармакология, май, 2011; 458-463. [Cherkashenko O.S. Vliyanie triazavirina na aktivnost fermentov detoksikatsii // WWW.MEDLINE.RU, tom 12, Farmakologiya, may, 2011; 458-463. (In Russ)]
 14. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы: рук-во для врачей. В 2-х т./Н.Н. Яхно; под ред Н.Н. Яхно. - М.: Медицина, 2005; 2: 512. [Yaxno N.N. Bolezni nervnoy sistemi: ruk-vo dlya vrachev. V 2-x t./N.N. Yaxno; pod red N.N. Yaxno. - M.: Meditsina, 2005; 2: 512. (In Russ)]
 15. Abraham-Nordling M., T'rring O., Lantz M. et al. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. Eur J Endocrinol. 2008; 158: 823-827.
 16. Leakey J.E., Mukhtar H., Fouts J.R., Bend J.R. Thyroid hormone-induced changes in the hepatic monooxygenase system, heme oxygenase activity and epoxide hydrolase activity in adult male, female and immature rats // Chem. Biol. Interact. - 1982; 40(3): 257-264.
 17. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // Quart. J. Med. - 2002; 95(9): 559-569.
 18. Nikolic D., van Breemen R.B. New metabolic pathways for flavanones catalyzed by rat liver microsomes // Drug. Metab. Dispos. 2004; 32(4): 387-397.
 19. Omura T., Sato R. The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes. I. Evidence for Its Hemoprotein Nature // J. Biol. Chem. 1964; 239: 2370-2378.
 20. Potentiation of thioacetamide liver injury in diabetic rats is due to induced CYP2E1 / T. Wang et al. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 2000; 294(2): 473-479.
 21. Protein measurement with the Folin Phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. 1951; 193: 265-275.
 22. The Postulated Hepatotoxic Metabolite of Methimazole Causes Mitochondrial Dysfunction and Energy Metabolism Disturbances in Liver / N. Hossein, A. Jamshidzadeh, R. Heidari, N. Aboli, M. M. Ommati, F. Jafari, M. Zarei, B. Asadi. // Pharmaceutical Sciences. 2016; 22: 217-226.

Поступила 09.09. 2019