

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

На правах рукописи

КОЗЫРКО

Елена Васильевна

ТИРЕОИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИИ

03.03.01 — физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор П.Д. Шабанов

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор Н.И. Тапильская

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Распространенность тиреоидной патологии.....	17
1.2. Гипоталамо-гипофизарная регуляция синтеза йодотиронинов.....	18
1.3. Влияние тиреоидных гормонов на метаболизм в тканях.....	21
1.4. Метаболизм тиреоидных гормонов в нейральных тканях.....	24
1.4.1. Структурные дефекты центральной нервной системы, вызванные индукцией гипотиреоза.....	24
1.4.2. Роль тиреоидных гормонов в нейрогенезе.....	25
1.4.3. Влияние тиреоидных гормонов на клеточную миграцию.....	26
1.4.4. Влияние тиреоидных гормонов на процессы миелинизации.....	29
1.5. Метаболизм тиреоидных гормонов в ЦНС.....	30
1.5.1. Общие механизмы метаболизма йодотиронинов.....	30
1.5.2. Метаболизм тиреоидных гормонов в ЦНС плода.....	31
1.5.3. Экспрессия и тканеспецифичное распределение дейодиназ.....	32
1.6. Роль различных изоформ дейодиназ в метаболизме ТГ в тканях головного мозга.....	33
1.6.1. Роль дейодиназы 2-ого типа в тканях головного мозга.....	33
1.6.2. Роль дейодиназы 3-ого типа в тканях головного мозга.....	35
1.7. Транспорт ТГ в центральной нервной системе.....	37
1.7.1. Барьеры головного мозга.....	37
1.7.2. Клеточные транспортеры для гормонов щитовидной железы.....	38
1.7.3. Регуляция метаболизма йодотиронинов в тканях головного мозга.....	39
1.7.4. Рецепторы ТГ в ЦНС.....	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Общий дизайн экспериментальных исследований.....	45

2.1.1. Экспериментальные модели гипо- и гипертиреоза.....	45
2.1.1.1. Животные и их содержание	45
2.1.1.2. Регистрация беременности	47
2.1.1.3. Лекарственные субстанции для индукции гипо- и гипертиреоза.....	48
2.1.1.4. Постановка экспериментов	48
2.2. Методы иммуногистохимических исследований	49
2.2.1. Выявление комплекса антиген-антитело на гистологических препаратах	49
2.2.2. Окраска авидин-биотиновым методом.....	49
2.2.3. Фиксация	50
2.2.4. Депарафинирование и обезвоживание	50
2.2.5. Дополнительная обработка срезов перед окрашиванием	51
2.2.6. Определение уровней экспрессии.....	53
2.2.7. Статистическая обработка результатов иммуногистохимического исследования.....	54
2.3. Биохимические методы исследования биогенных аминов.....	54
2.4. Выполнение электронной микроскопии	55
2.4.1. Изготовление препаратов для выполнения электронной микроскопии.....	55
2.4.2. Выполнение электронограмм	56
2.5. Изучение свободного поведения лабораторных животных.....	56
2.5.1. Методология изучения свободного поведения лабораторных животных	56
2.6. Методы клинических исследований	57
2.6.1. Общий дизайн клинического исследования	57
2.6.2. Критерии включения и исключения из исследования.....	58
2.6.3. Предварительное анкетирование перед включением в исследование	59
2.6.4. Исследование распространенности депрессивных расстройств ..	60

2.6.5. Лабораторное обследование родильниц	62
2.6.6. Клиническая характеристика родильниц, включенных в исследование	62
2.6.7. Статистические методы клинического исследования	68
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	69
3.1. Изменение массы тела лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом	69
3.1.1. Изменение окраса шерсти лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом	71
3.1.2. Результаты исследования индивидуального поведения в тесте «открытое поле» лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом	72
3.1.3. Содержание моноаминов в различных структурах головного мозга при измененном тиреоидном статусе	77
3.2. Экспрессия маркеров пролиферации и ангиогенеза.....	83
3.3. Электронная микроскопия коры головного мозга.....	85
3.3.1. Контроль	85
3.4. Гипотиреоз	89
3.5. Гипертиреоз	108
3.6. Распространенность послеродовой депрессии.....	121
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	138
4.1. Обсуждение результатов экспериментальных исследований	138
4.1.1. Изменение фенотипа под влиянием длительно протекающего тиреоидного статуса.....	139
4.1.2. Изменение свободного поведения лабораторных животных при влиянии длительно протекающего тиреоидного статуса.....	144
4.1.3. Морфо-функциональные изменения в ЦНС под влиянием медикаментозно индуцированного гипо- и гипертиреоза	147
4.2. Обсуждение результатов клинического исследования	152

ВЫВОДЫ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	191
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к часто встречающейся патологии человека и занимают первое место среди всех болезней эндокринной системы, при этом данная патология имеет определенные гендерные особенности: женщины болеют в 5–10 раз чаще мужчин [3, 9]. Истинная распространенность тиреоидной патологии меняется от региона к региону. При исследовании нарушений функции ЩЖ есть разночтения в критериях определения манифестного и субклинического гипо- и гипертиреоза, формирования выборки и в структуре изучаемой популяции по возрасту, полу, генетическим и средовым особенностям [14], при этом гипотиреоз является широкораспространенной эндокринопатией, имеющей гендерные, возрастные и эндемические особенности.

Депрессия — широкораспространенное заболевание, приводящее к снижению качества жизни, социальной дезадаптации, длительной нетрудоспособности, нарушению семейных отношений и сопровождающееся суицидальным риском. Одной из наиболее социально значимых форм депрессии является послеродовая депрессия у женщин [100, 122, 169]. Уже с первых минут своего существования плод начинает бороться за выживание, оказывая мощное позитивное влияние на организм матери, изменяя гормональный баланс женщины и адаптируя ее к эффективному вынашиванию плода и родам [97, 132]. Хотя роды и являются физиологическим механизмом появления на свет млекопитающих, разрешение от родов приводит к резкой депривации позитивного, подкрепляющего влияния плода на организм матери и зачастую сопровождается функциональными расстройствами настроения и самочувствия, известными как послеродовая депрессия [38, 146, 209]. Патогенез депрессий активно изучается, но имеющиеся к настоящему времени данные не дают полной картины развития этого заболевания. Так, распространенная теория дофаминергической природы депрессии строится в основном на данных фармакологического анализа, свидетельствующих, что

истощение серотонинергической и дофаминергической систем сопровождается депрессивным поведением, и наоборот, препараты стимулирующие накопление моноаминов в мозге, обладают выраженным антидепрессивным действием. Одним из факторов, стимулирующих развитие депрессии, является дефицит тиреоидных гормонов [194, 198].

Тиреоидные гормоны по геномному и негеномному механизмам, активируя более ста генов, регулируют множество процессов в организме, включая энергетический обмен, кальциевый гомеостаз, память и поведение. Одной из мишеней ТГ являются клетки нервной системы. ТГ стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток мозга, экспрессию факторов роста, синтез белков внеклеточного матрикса и т. п. [82, 127, 136]. Поэтому изучение механизмов тиреоид-ассоциированных депрессий является актуальной задачей биологии и медицины.

Открытие и изучение постнатального нейрогенеза как реализации потенциала нейросекреторных клеток также вызвало переоценку целого ряда устоявшихся представлений, касающихся восстановительных процессов в ЦНС [136]. ТГ, свободно проникая через гематоэнцефалический барьер, влияют на все этапы морфогенеза нейрональных клеток, включая миграцию и дифференцировку клеток. В экспериментальных работах на культурах клеток продемонстрирован широкий спектр действия йодотиронинов на основные типы нейральных тканей: усиление пролиферации клеток глиомы, изменение экспрессии генов миелина и белков внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как ламинин и фибронектин, полимеризация актина, экспрессия ростовых факторов (фактора роста фибробластов, сосудисто-эндотелиального фактора роста), миграция глиальных клеток [83, 150, 82].

На сегодняшний день представляет особый интерес изучение тиреоидного статуса в связи с негеномными эффектами тиреоидных гормонов и полученными в эксперименте данными об их влиянии на нейральные ткани в целом. Также следует уделить внимание влиянию измененного тиреоидного статуса на функционирование ЦНС матери и новорожденного.

Степень разработанности темы исследования

Физиологические и патофизиологические механизмы расстройств психоэмоциональной сферы включают разные представления на уровне системы, такие как: нарушения динамики синтеза нейромедиаторов (ацетилхолина, моноаминов), гормонов и/или их рецепторов, нарушение экспрессии факторов ангиогенеза и синтеза цитокинов и т. д. Однако при множестве разрозненных или сопряженных экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных комплексная картина патофизиологических отклонений в настоящее время отсутствует [20, 169].

Существующие представления о влиянии ТГ на органы и ткани постоянно дополняются новыми данными, что связано как с появлением современных методов исследования, так и с дополнением существующих представлений негеномными эффектами йодотиронинов и тканеспецифичных систем метаболизма гормонов ЩЖ. Мета-анализ эпидемиологических данных продемонстрировал, что гипотиреоз является фактором риска развития глубокой депрессии [194]. Также известно, что при гипотиреозе и/или его последствиях нарушаются процессы ангиогенеза в ЦНС, пищевое поведение, термогенез и вегетативные функции, что провоцирует клиническую манифестацию депрессивных расстройств. Также при гипотиреозе происходит снижение синтеза проопиомеланокортина, являющегося предшественником эндорфинов, и некоторых провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, может приводить к «закреплению» депрессивных нарушений [198, 209].

Однако данных о влиянии гипо- и гипертиреоза на экспрессию специфических белков нейральных тканей, на синтез и метаболизм моноаминов в настоящее время крайне мало. Результаты исследований о влиянии длительно индуцированного гипо- и гипертиреоза на ультраструктурные изменения клеточных элементов центральной нервной системы в литературе отсутствуют.

Цель исследования

Изучить на экспериментальных моделях у лабораторных животных и в клинической практике нарушение нейрогенеза и психоэмоционального состояния центральной нервной системы при дисфункциях щитовидной железы как одном из звеньев патогенеза послеродовой депрессии.

Задачи исследования

1. Изучить поведение животных (мышей), гестационный период которых протекал в условиях медикаментозно индуцированного гипо- и гипертиреоза.
2. Изучить уровни экспрессии маркеров нейро- и ангиогенеза в структурах головного мозга у мышей с измененным тиреоидным статусом в течение 40 недель.
3. Изучить содержание моноаминов и их метаболитов в различных структурах головного мозга мышей при измененном тиреоидном статусе.
4. Изучить ультраструктуру коры головного мозга мышей при измененном тиреоидном статусе.
5. Определить распространенность послеродовой депрессии, частоту и характер психовегетативных нарушений у женщин в послеродовом периоде при измененном тиреоидном статусе.
6. Изучить особенности течения послеродовой депрессии у родильниц при гипотиреозе.

Научная новизна

При экспериментально вызванном гипо- или гипертиреозе существенно меняется поведение экспериментальных мышей линии СЗН-А, предрасположенной к гормонозависимым опухолям. Экспериментальный

гипотиреоз, вызванный введением пропилтиоурацила, характеризуется осветлением окраса животных, замедлением общего обмена, снижением исследовательской активности и эмоциональности. При гипертиреозе, вызванном введением повышенных доз L-тироксина, изменения носили противоположный характер: окрас животных был более темного тона, общий обмен у них повышался, в поведении отмечали гиперактивность и гиперэмоциональность. Указанные изменения регистрировали как у взрослых животных, так и у потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом. Нейрохимические изменения в головном мозге мышей при гипо- и гипертиреозе, оцененные по содержанию и обмену дофамина и серотонина в различных отделах головного мозга, были умеренными, в то время как экспрессия факторов ангиогенеза VEGF и GFAP в структурах головного мозга менялась более существенно. В частности, при гипотиреозе отмечена тенденция к снижению синтеза серотонина, а при гипертиреозе, напротив, повышение обмена дофамина в головном мозге, что в целом укладывается в представления о повышении общего обмена при гипертиреозе. Экспрессия VEGF коррелирует с уровнем тиреоидных гормонов, повышалась при гипертиреозе и снижалась при гипотиреозе. Экспрессия GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) снижалась при гипотиреозе и не менялась при гипертиреозе. При ультраструктурных исследованиях коры головного мозга в нейронах отмечают признаки усиления белок-синтезирующей активности. Выявлены изменения ядер в структуре и локализации гетерохроматина, найдено большое количество полирибосом в цитоплазме и канальцев эндоплазматического ретикулума, развитый комплекс Гольджи. В нейрональных клетках регистрировали также повышение количества митохондрий, и они иногда имели нечеткую структуру матрикса и крист. Ядра астроцитов отличались наличием ядрышкоподобных телец, контактирующих с кариолеммой, а в их цитоплазме обнаруживалось либо небольшое количество органелл вблизи ядра, либо большая часть цитоплазмы имела дистрофические изменения. В большинстве олигодендроцитов также имелись признаки высокой

функциональной активности, что характеризовалось высоким насыщением цитоплазмы необходимыми органеллами.

Таким образом, выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов как у взрослых животных, так и у их потомства, отражается на всех сферах функциональной активности животных: двигательной и исследовательской активности, эмоциональности, обмене серотонина и дофамина в структурах головного мозга, экспрессии факторов ангиогенеза VEGF и GFAP, наконец, проявляется многочисленными ультраструктурными изменениями в головном мозге животных, мышей линии СЗН-А. У женщин по характерному изменению уровня ТТГ и ТГ как во время беременности, так и в ПРП возможны как формирование групп риска по развитию послеродовой депрессии, так и профилактика данной патологии.

Полученные данные в большинстве своем оригинальны и не имеют аналогов в научной литературе.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении изменений в поведении, обмене нейромедиаторов и экспрессии факторов нейрогенеза (GFAP) и ангиогенеза (VEGF) при изменении тиреоидного статуса по типу гипо- и гипертиреоза у мышей линии СЗН-А, предрасположенной к гормонозависимым опухолям. У таких животных меняется фенотип (окрас шерсти), масса тела, обмен моноаминергических медиаторов (серотонина, дофамина) в головном мозге, выраженность экспрессии маркеров нейрогенеза и ангиогенеза. Данные подтверждаются детальными ультраструктурными морфологическими исследованиями коры головного мозга животных. Практическое значение работы заключается в использовании полученных данных для выявления причин скрытой патологии у родильниц по типу депрессии, у которых лабораторными методами диагностирован гипотиреоз или гипертиреоз. Важно отметить, что изменение

тиреоидного статуса независимо от направленности этих изменений (гипо- или гипертиреоз) у беременных и родильниц рассматривается как фактор риска развития депрессивных состояний. Это позволило автору профилактировать депрессивные состояния у родильниц своевременным назначением патогенетического лечения как с помощью гормонотерапии, так и средств коррекции психоэмоциональных расстройств (антидепрессанты). Кроме того, полученные в работе данные о влиянии йодотиронинов на состояние высшей нервной деятельности (ВНД) у потомства, рожденного от матерей с измененным тиреоидным статусом, предполагают дополнительное обследование беременных на выявление нарушений функций щитовидной железы с целью профилактики нарушений психоэмоциональной сферы как у беременных, так и у новорожденных.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явилось выявление изменений фенотипа, поведения, обмена моноаминов, экспрессии факторов нейрогенеза и ангиогенеза у животных (мышей линии СЗН-А) при изменении тиреоидного статуса. Создание экспериментальной модели на животных легло в основу интерпретации полученных данных от беременных и родильниц с субклиническими формами гипо- и гипертиреоза. Работа выполнена с использованием экспериментального, морфологического (иммуногистохимический метод и электронная микроскопия), клинического (данные анамнеза, объективного статуса, лабораторного, гормонального обследования), психологического (анкетирование с использованием стандартных опросников) и статистического методов. Объектом исследований явились животные с измененным гормональным статусом, а также клинический материал и данные психологического анкетирования у беременных с различным тиреоидным статусом.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Изменение тиреоидного статуса по типу гипо- и гипертиреоза у мышей линии СЗН-А влияет на фенотип, двигательную, исследовательскую и эмоциональную деятельность как взрослых животных, так и потомства, рожденного от самок с измененным гормональным статусом.
2. Активность серотонинергической и дофаминергической систем головного мозга при изменении тиреоидного статуса у мышей претерпевает незначительные изменения.
3. У половозрелых инбредных самок линии СЗН-А и у их потомства при изменении тиреоидного статуса по типу гипо- и гипертиреоза заменяются показатели нейрогенеза и ангиогенеза: экспрессия VEGF коррелирует с уровнем тиреоидных гормонов, повышаясь при гипертиреозе и снижаясь при гипотиреозе, а экспрессия GFAP снижается при гипотиреозе и не меняется при гипертиреозе.
4. Наличие клинически не выраженного гипотиреоза является фактором риска развития послеродовой депрессии у родильниц.

Степень достоверности и апробация результатов

Экспериментальные данные, полученные на модели лабораторных животных (мышей СЗН-А) с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом, содержат достаточное количество наблюдений ($n = 406$). В экспериментальном исследовании применен разносторонний подход, позволяющий использовать различные современные методы оценки влияния измененного статуса на состояние ЦНС лабораторных животных: иммуногистохимическое исследование, исследование содержания уровней моноаминов, электронная микроскопия. Научные положения документированы

наглядными (схемы, рисунки) и аналитическими (таблицы и рисунки, содержащие диаграммы и графики) материалами. На основании результатов проведенных исследований дополнены представления о влиянии тиреоидных гормонов на функционирование ЦНС, в том числе в эмбриональном и постнатальном периоде. Также проведено обследование беременных и родильниц ($n = 326$), находящихся на лечении в Перинатальном центре ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в соответствии с Действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи, которое было дополнено психологическим тестированием и выполнением гормонального обследования. О достоверности полученных результатов свидетельствует значительное количество наблюдений: проведено психологическое консультирование и выполнено лабораторное обследование у 326 родильниц, которые были отобраны согласно дизайну исследования из 1421 женщины.

Материалы, вошедшие в диссертацию, доложены на XII и XV всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2011; 2013), 1-м национальном конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2013), всероссийской научной конференции «Фармакология нейропротекторов» (Санкт-Петербург, 2015), конференции молодых ученых Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, 2014), XXI всероссийском научном конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 2015), научных заседаниях отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (2015, 2017).

Работа рассмотрена и одобрена комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ.

Апробация диссертации прошла на заседании отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены и реализованы:

- в практической деятельности врачей-специалистов клинических баз ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- в системе подготовки врачей-специалистов на кафедре фармакологии и доказательной медицины с курсом фармакоэкономики, кафедре патофизиологии, кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Связь темы диссертации с плановой тематикой
научно-исследовательской работы учреждения

Экспериментальная и клиническая часть работы выполнена в рамках плановой научной работы кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 — в журналах, рекомендованных ВАК, 11 тезисов, в которых достаточно полно изложены материалы диссертации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах работы и состоял в планировании и дизайне экспериментов, их непосредственном выполнении, обработке полученных результатов, обсуждении результатов, написании статей и тезисов, написании диссертации и автореферата. Доля участия автора в получении и накоплении результатов — 100%, в проведении экспериментального исследования — 80%, в изучении распространенности ПРД — 80%, в проведении анкетирования родильниц — 100%, в проведении иммуногистохимического исследования — 50%, исследовании уровня моноаминов — 50%, изучении ультраструктурных изменений — 50%, статистическом анализе — 100%.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 204 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 218 наименований, в том числе 66 отечественных и 152 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 66 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность тиреоидной патологии

Около трети населения Земли проживает в регионах йодного дефицита [22]. При потреблении йода меньше 50 мкг в сутки зоб, как правило, имеет эндемическое распространение, а если оно оказывается меньше 25 мкг — могут встречаться случаи йододефицитного гипотиреоза [51]. Распространенность зоба в регионах тяжелого йодного дефицита может превышать 80% [3]. Программы йодной профилактики доказали свою эффективность в плане уменьшения распространенности и профилактики зоба, а также предотвращения развития кретинизма у детей [51]. Однако при узловом зобе может развиваться функциональная автономия ЩЖ, приводящая к развитию тиреотоксикоза, распространенность которого в этой связи может значительно возрасти в начале осуществления программ массовой йодной профилактики, особенно среди лиц старше 40 лет [140]. Кроме того, на этом фоне может возрасти распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и, как исхода данного заболевания, гипотиреоза [52].

По данным одного из самых показательных исследований NHANES III (США), распространенность гипотиреоза в общей популяции составила 4,6% (0,3% манифестного и 4,3% субклинического), что соответствует числу в более чем 9,5 млн человек с неучтенной недостаточностью ЩЖ, распространенность гипертиреоза составила 1,3% (0,5% манифестного и 0,8% субклинического), что означает 2 млн 600 тыс. человек с неучтенным гипертиреозом. По данным ставшего хрестоматийным Колорадского исследования (США, n = 3 655 714 чел.), на незарегистрированное 1 клиническое проявление недостаточности ЩЖ приходится 20 случаев субклинического гипотиреоза, а на 1 выявленный случай гиперфункции ЩЖ приходится 15 случаев субклинического гипертиреоза [14].

В целом, сходная с вышеуказанными исследованиями тенденция прослеживается в регионах как с нормальным потреблением йода, так и

в йододефицитных районах, однако в основе тиреоидной патологии, как правило, лежит иммунопатологический процесс, который, в свою очередь, является следствием генетического полиморфизма и/или других детерминированных факторов, различающихся в зависимости от этнического состава популяции.

1.2. Гипоталамо-гипофизарная регуляция синтеза йодотиронинов

В рамках целого макроорганизма уровень ТГ в периферических тканях и крови определяет выработку гипоталамического тиреолиберина, который в свою очередь регулирует биосинтез и освобождение в портальную систему гипофиза тиреотропного гормона (ТТГ). В основе данной регуляции секреции ТТГ лежит механизм отрицательной и положительной обратной связи. Лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликул-стимулирующий гормон (ФСГ), ТТГ и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) представляют собой сложные гликопротеиды, состоящие из а- и в-субъединиц [11]. Структура а-субъединицы ЛГ, ФСГ, ТТГ и ХГЧ совпадает, однако в-субъединица специфична для каждого гормона. Обнаруженное структурное сходство позволило сделать вывод о происхождении этих гормонов из одного предшественника в процессе эволюции и о возможности воздействия изменений содержания одних гормонов на другие [4]. Так как ЛГ, ФСГ участвуют в регуляции репродуктивной функции, а ХГЧ в раннем периоде эмбрионального развития, то предполагается, что йодотиронины оказывают значительное влияние на физиологию репродуктивного периода и интранатального развития [52]. На тесную взаимосвязь щитовидной железы и репродуктивной системы указывает и возникновение тиреоидной патологии после родов, частота которой, по данным различных авторов, составляет от 5 до 22% [41]. При этом с равной частотой возникают в зависимости от генетически детерминированной патологии иммунной системы диаметрально противоположные нарушения функции щитовидной железы [61].

В гипоталамо-гипофизарной оси регуляции синтеза йодотиронинов тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ, тиролиберин) стимулирует синтез не только ТТГ, но и ПРЛ гипофиза, поэтому дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит к изменению синтеза пролактина [4, 52]. Поэтому на фоне первичного гипотиреоза происходит усиление продукции ТРГ, что приводит к транзиторной гиперпролактинемии. В настоящее время представления о функции пролактина в организме человека расширены: данный гормон регулирует водный баланс, оказывает иммуномодулирующие эффекты (см. таблицу 1) [61, 147]. Установлено, что наряду с клетками гипофиза способностью вырабатывать ПРЛ обладают клетки децидуальной ткани, иммунной системы и некоторых других органов и систем [57].

Таблица 1 — Физиологическая и патологическая роль пролактина у мужчин и женщин

У женщин	У мужчин
Физиологические эффекты	
<ul style="list-style-type: none"> • В период беременности подготавливает молочные железы к лактации. После родов уровни эстрогенов и прогестерона, блокирующих действие ПРЛ на молочную железу, резко снижаются, начинается лактогенез и лактация. • В послеродовом периоде стимулирует образование молока в молочных железах, усиливая главным образом синтез белков молока (казеина, α-лактальбумина) и жира при содействии плацентарного лактогена, инсулина и кортизола. • Поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона. • Наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула 	<ul style="list-style-type: none"> • Потенцирует действие ЛГ и ФСГ, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза. • Увеличивает массу яичек и семенных канальцев. • Усиливает обменные процессы в яичке. • ПРЛ тормозит образование дигидротестостерона из тестостерона в предстательной железе за счет торможения активности 5α-редуктазы, что приводит к стимуляции секреции предстательной железы по сравнению с ее ростом. • Потенцирует действие тестостерона на предстательную железу и семенные пузырьки. • Влияет на углеводный обмен в сперматозоидах, способствует

У женщин	У мужчин
Физиологические эффекты	
<p>и овуляцию.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В амниотической жидкости контролирует транспорт воды и ионов через амнион и таким образом регулирует объем и состав амниотической жидкости. Плацентарное происхождение ПРЛ в амниотической жидкости подтверждает независимая от гипофиза регуляция продукции ПРЛ фетоплацентарным комплексом. 	<p>образованию цАМФ, окислению глюкозы и повышению активности мальтазы.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Усиливает подвижность сперматозоидов и их таксис к яйцеклеткам. • В семенных пузырьках выполняет роль ионофора кальция, который запускает метаболические процессы и увеличивает подвижность сперматозоидов после эякуляции.
Патологические эффекты при гиперпролактинемии	
<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ через снижение синтеза кисспептина, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ и ановуляции. • Блокада рецепторов ЛГ в яичниках. • Вмешательство в позитивную обратную связь эстрогенов (гиперпролактинемия угнетает стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов). • Ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению продукции эстрогенов. • Ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы. 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижаются уровни тестостерона в результате ингибирования пульсаторного выделения ГнРГ. • В результате блокады 5α-редуктазы увеличенными уровнями ПРЛ происходит редукция конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что приводит к гипогонадизму. • Ослабление либидо и потенции. • Нарушение сперматогенеза: <ul style="list-style-type: none"> а) сперматогенный арест (олигоспермия); б) нарушение подвижности и качества сперматозоидов.

1.3. Влияние тиреоидных гормонов на метаболизм в тканях

ТГ имеют широкий спектр воздействий на весь человеческий организм с момента раннего эмбрионального развития [66], обеспечивая тканеспецифичную экспрессию тиреоид-зависимых генов [10, 98, 140, 168], при этом профиль индуцированной экспрессии генов может сильно отличаться в различных тканях и зависит, в том числе, от тканевого метаболизма йодотиронинов [103]. Конверсия Т4 в Т3 и/или rТ3 происходит под действием фермента тканевой дейодиназы (DIO). Существует 3 типа DIO, которые экспрессируются в различных тканях [140].

Таблица 2 — Негеномные эффекты тиреоидных гормонов

Эффект	Внутриклеточный мессенджер
Ионный обмен:	
Активность Ca^{2+} -АТФазы [51, 98]	PKC
Активность Na^+/K^+ -АТФазы [55, 168]	MAPK, PI-3-K
Активность Na^+/H^+ -антипорта [85]	MAPK
Полимеризация актина [165, 199, 202]	FAK*
Транслокация внутриклеточных белков из цитоплазмы в ядро [91, 99]	MAPK
Неоангиогенез [12, 15, 98, 102, 128]	MAPK
Пролиферация опухолевых клеток [168]	MAPK
Активация ядерных рецепторов к эстрогену (в отсутствие эстрогенов) [68, 69, 73]	MAPK
Экспрессия специфических генов (HIF-1, ZAKI-4) [103, 176]	PI-3-K
Стимуляция митохондриального дыхания и активности цитохром С оксидазы [170]	нет данных

* — киназа фокальной адгезии, ** — Т₂ – 3',3'-дийодо-L-тиронин и 3,5-дийодо-L-тиронин.

Геномный (классический) механизм действия ТГ включает их связывание внутри клетки со специфическим рецептором (TR) [136]. TR локализуется в ядре, образуя гетеродимерный комплекс с X-рецептором ретиноевой кислоты (RXR). От гетеродимерного комплекса при взаимодействии с Т3 отсоединяется корепрессорный белок и происходит присоединение коактиваторов, что облегчает связывание этого комплекса с TRE (thyroid hormone response elements, промоторный участок гормонозависимых генов), после чего происходит транскрипция [140].

В конце XX века P.J. Davis с соавторами были описаны негеномные механизмы действия ТГ, начало которым дают рецепторы плазматических мембран для Т3 и Т4, расположенные на интегрине $\alpha V\beta 3$ (CD51/CD61) [199]. Данный интегрин экспрессируется на поверхности лейкоцитов [103], тромбоцитов и клеток эпителия и эндотелия, обеспечивая взаимодействие между клетками [98]. Негеномные механизмы включают стимуляцию ТГ без участия транскрипции генов митоген-активируемой протеин-киназы [103], фосфотидил-инозитол-3-киназы [91, 168] и серин-треониновой киназы [151, 178], тем самым способствуя пролиферации опухолевых клеток [58, 99] и изменению пластического обмена, в основном углеводного — переходу преимущественно на анаэробный тип клеточного дыхания [2, 3]. Также йодотиронины в дозозависимой манере способны стимулировать экспрессию тканеспецифичных провоспалительных генов [197], тем самым обеспечивая системное провоспалительное действие, что на тканевом и органном уровне приводит к иммунопатологическому процессу, в том числе за счет влияния на функциональные свойства микроглии [181] или, при длительном воздействии, к структурным изменениям [46]. Учитывая системное провоспалительное действие ТГ, предполагается, что длительный гипертиреоз может способствовать возникновению хронической воспалительной реакции [68, 73, 183], которая делает клетки более восприимчивыми к малигнизации [154].



Рисунок 1 — Схема активации внутриклеточных мессенджеров при негеномных эффектах тиреоидных гормонов

В настоящее время накоплено достаточно эпидемиологических [9], экспериментальных [18] и клинических [12, 17, 37] данных о том, что длительно протекающий гипертиреоз приводит к увеличению частоты злокачественных новообразований и усилению биологической агрессивности, при этом именно негеномно реализуемое проангиогенное действие [81] йодотиронинов лежит в основе ускорения «естественной истории развития опухоли». Однако в патогенезе опухолевой прогрессии возможно также пролиферативное [98, 167, 168] и/или иммунопатологическое действие ТГ [45, 53, 58]. В связи с имеющимися данными онкологами проводится поиск методов лечения опухолей индукцией гипотиреоза тиреостатиками [49, 50] и/или антагонистами мембранного рецептора йодотиронинов — тетрайодотироуксусной кислоты [16]. С другой стороны, имеются попытки использовать проангиогенное действие ТГ в регенеративной медицине [15].

Однако метаболизм и конечные эффекты йодотиронинов в нейральных тканях представляют крайний интерес для исследователей в связи с тем, что ЦНС является основной мишенью для ТГ, а также по причине сложной системы регуляции метаболизма йодотиронинов.

1.4. Метаболизм тиреоидных гормонов в нейральных тканях

1.4.1. Структурные дефекты центральной нервной системы, вызванные индукцией гипотиреоза

Нейральные ткани центральной нервной системы, особенно головного мозга, в состоянии длительно протекающего гипотиреоза характеризуются появлением множественных структурных дефектов, степень обратимости которых в настоящее время не изучена [94]:

- Увеличение плотности клеток в коре головного мозга за счет уменьшения нейропиля [27, 161].
- Существенное снижение количества клеток в областях со значительным содержанием клеток, образованных в постнатальном периоде, таких как обонятельная луковица и гранулярные слои гиппокампа и мозжечка [172].
- Уменьшение количества ГАМК-эргичных интернейронов в мозжечке с накоплением предшественников нейронов [194].
- Уменьшение в коре головного мозга числа модулирующих кортикальные сети и синтезирующих ГАМК быстроразрядных парвальбумин-экспрессирующих интернейронов [124].
- Задержка дендритного и/или аксонального роста, а также созревания в некоторых специфических типах клеток: холинергические клетки [133], клетки Пуркинье мозжечка [111] и пирамидальные клетки коры V слоя [82].

При этом следует отметить, что изменение числа дендритных корешков, наблюдаемое в коре головного мозга и в гиппокампе после развития суб- и декомпенсированного гипотиреоза у взрослых, является обратимым при лечении тироксином [108].

1.4.2. Роль тиреоидных гормонов в нейрогенезе

Считается, что гормоны щитовидной железы участвуют главным образом на поздних этапах развития нервной системы, таких как миграция и терминальная дифференцировка нейронов и глии. Однако роль гормонов щитовидной железы в пролиферации и дифференцировке предшественников нервных клеток в эмбриональных нейрогенных областях была продемонстрирована у головастиков в стадии премеаморфоза [95], а также в связи с влиянием материнских гормонов щитовидной железы на развитие центральной нервной системы новорожденных [178]. В эмбриональном периоде пролиферация предшественников нервных клеток, происходящая в субвентрикулярной зоне (СВЗ), приводит к расширению неокортекса, при этом данный процесс полноценен только при нормальных концентрациях Т4, действующего, в основном, через негеномные механизмы, опосредованные воздействием на интегрин $\alpha_v\beta_3$ [205].

В нескольких исследованиях было продемонстрировано влияние тиреоидного гормона на нейрогенез у взрослых животных [150, 196]. Взрослые животные, подвергшиеся в раннем неонатальном периоде дефициту йодотиронинов, впоследствии имели нарушения нервно-психического статуса, отставание в умственном развитии и депрессивные симптомы. Нейрогенез происходит в основном в двух местах: в СВЗ и субгранулярной зоне (СГЗ). В СВЗ, расположенной под поверхностью боковых желудочков, происходит генерация обонятельных луковиц интернейронов у взрослых грызунов. В СГЗ, примыкающей к зернистому слою зубчатой извилины, генерируются гранулярные

нейроны. Гипотиреоз подавляет, в то время как заместительная гормональная терапия тиреоидными гормонами стимулирует, нейрогенез в этих двух областях [179]. В СВЗ гормон Т3 обеспечивает дифференцировку предшественников нейронов [149], а также усиливает миграционную способность нервных стволовых клеток (нейробластов), при этом данный процесс коррелирует с репрессией гена SOX2 [171]. Воздействие Т3 на эмбриональный нейрогенез и постнатальный нейрогенез взрослых опосредуется преимущественно посредством воздействия на изоформу тиреоидного рецептора TR α 1 [95], однако в исследовании R. Karoor et al. сообщалось о данном влиянии посредством активации TR β [151].

Другая нейрогенная ниша у взрослых особей может находиться в гипоталамических таницитах — эпендимных клетках, выстилающих стенки 3-го желудочка [87]. Эти клетки функционально связаны с контролем ЦНС за насыщением, массой тела и энергетическим балансом, при этом активность данных клеток зависит от уровней тиреоидных гормонов [130]. В этой области образующаяся локально ретиноевая кислота является ингибитором пролиферации таницитов. Следует отметить, что активность альдегиддегидрогеназы (ALDH1A1) — одного из ферментов, необходимых для синтеза ретиноевой кислоты, — индуцируется гормонами щитовидной железы и глюкокортикоидами [125]. Таким образом, стимуляция йодотиронинами данной области запускает механизм, посредством которого Т3 влияют на нейрогенез в этой области и регулируют пищевое поведение и массу тела объекта.

1.4.3. Влияние тиреоидных гормонов на клеточную миграцию

Гормоны щитовидной железы оказывает важное влияние на миграцию клеток в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке. Среди возможных механизмов — активация синтеза тиреоид-зависимых генов в клетках радиальной глии. Радиальная глия происходит из нейроэпителиальных клеток, удлинение и

рост которых происходят по мере утолщения эпителия мозга эмбриона. Эти клетки оказывают широкое влияние на все процессы, выходящие за пределы их топической локализации, обеспечивая своего рода плацдарм, который служит для последующей миграции клеток [157]. Кроме давно описанных структурно-каркасной и вспомогательных функций, данные клеточные элементы в норме активно функционируют, генерируя предшественники нейрональных клеток: олигодендроцитов, астроцитов и эпендимальных клеток [115, 190]. В экспериментальном исследовании на модели лабораторных животных (крысы) продемонстрировано, что при гипотиреозе нарушаются процессы клеточной дифференцировки в некоторых отделах ЦНС: созревание радиальной глии в головном мозге плодов гипотиреоидных крыс задерживается в сравнении с аналогичными процессами в гиппокампе. Авторами был сделан вывод, что установленная хронологическая диссоциация процессов дифференцировки глиальных клеток при протекающем гипотиреозе не только влияет на последующую миграцию нейронов, но также может нарушать процессы локального нейрогенеза, что в целом должно способствовать структурно-морфологическим изменениям функциональных элементов ЦНС [157].

В коре головного мозга гормоны щитовидной железы необходимы для формирования правильного расположения шестислойной структуры, образованной своевременной миграцией клеток, происходящих из нейроэпителия желудочков. Дефицит гормонов щитовидной железы в период развития коры приводит к формированию менее дифференцированных корковых слоев из-за нарушений клеточной миграции [80].

Йодотиронины регулируют экспрессию по меньшей мере двух генов, экспрессируемых клетками Кахаля–Ретциуса: генов *Reln* и *Ptgds* [71]. Одним из механизмов, посредством которого гормоны щитовидной железы могут влиять на миграцию нейронов в коре головного мозга, является регуляция экспрессии гена *Reln*. Конечный продукт этого гена — гликопротеин рилин — представляет собой компонент внеклеточного матрикса, продуцируемый нейронами, расположенными в первом слое коры головного мозга, в клетках Кахаля–

Ретциуса [2, 180]. С другой стороны, данный белок участвует в регулировании миграции и позиционирования нейтральных стволовых клеток в период фетального и раннего постнатального развития, обеспечивая структурное и хронологическое создание неокортекса. Во взрослом мозге рилин регулирует позиционирование нейронов, образуемых в процессе постнатального нейрогенеза. Также имеется множество данных, что рилин принимает участие в развитии дендритов и дендритных шипиков, моделировании синаптической пластичности, процессах долговременной потенциации, что на уровне ЦНС обеспечивает протекание нормальных процессов памяти и обучения. Также изменение экспрессии и/или полиморфизм рилина ассоциирован с высоким риском развития шизофрении [89], болезни Альцгеймера и другой неврологической или психиатрической патологии [198]. Ген *Ptgds* кодирует простагландин D2-синтазу, который кроме нейровоспаления принимает участие во множестве протекающих в ЦНС процессах, включая модуляцию синаптической пластичности, регуляцию температуры тела, физиологию сна и восприятие запаха [207]. Таким образом, клетки Кахаля–Ретциуса, являющиеся мишенью действия тиреоидных гормонов, играют важную роль в миграции предшественников нейронов в гиппокампе и в формировании синаптических связей [107].

Процессы миграции нейронов и/или их предшественников в коре головного мозга чрезвычайно чувствительны к уровню гормонов щитовидной железы, и даже незначительный недостаток связан с последующими миграционными дефектами. Например, транзиторный материнский гипотиреоз у беременных крыс на 12–15-е сутки существования эмбриона вызвал значительное изменение топической локализации клеток в неокортексе и гиппокампе плодов при выполнении последующего анализа в возрасте 40 дней жизни [74, 117]. По другим данным, умеренный дефицит гормонов щитовидной железы в период гестации вызывал нейрональные эктопии в мозолистом теле и способствовал развитию аудиогенных судорог [129]. Мозжечок у грызунов является органом-мишенью для действия тиреоидных гормонов [75]. Гормоны щитовидной железы участвуют в поздней фазе миграции гранулярных клеток из внешнего зародышевого слоя

(EGL или ВЗС) во внутренний гранулярный слой (IGL или ВГС). Характерной особенностью гипотиреоидного мозжечка является задержка миграции гранулярных клеток, таким образом, что ВЗС сохраняется за пределами P20 [110]. Этот процесс происходит постнатально у грызунов и завершается в течение 20 дней постнатального периода, когда ВЗС исчезает. Подтвержденными клеточными мишенями для гормонов щитовидной железы являются также клетки Пуркинье и глия Бергмана [117]. Пролиферирующие гранулярные клетки мигрируют через молекулярный слой вдоль волокон глиальных клеток Бергмана, когда те выходят из клеточного цикла. Основным фактором контроля этого процесса является фактор Sonic Hedgehog (белок, который у человека кодируется геном SHH), экспрессируемый клетками Пуркинье. Кодирующий ген SHH является транскрипционной мишенью для T3 [109, 125].

1.4.4. Влияние тиреоидных гормонов на процессы миелинизации

При гипотиреозе отмечается замедление и снижение интенсивности отложения миелина [187, 209], в то время как в отношении процессов миелинизации при гипертиреозе имеются крайне противоречивые данные [146]. У лабораторных животных, выношенных в условиях индукции гипотиреоза у их матерей, во взрослом возрасте количество миелинизированных аксонов было аномально низким, хотя у большинства миелинизированных аксонов толщина миелиновой оболочки была нормальной. Йодотиронины оказывают важное влияние на дифференцировку миелин-продуцирующих олигодендроцитов. При гипотиреозе (по мере развития заболевания) замедляется дифференцировка олигодендроцитов и снижается степень экспрессии генов, участвующих в синтезе компонентов миелиновой оболочки. В конечном итоге, при длительно протекающем гипотиреозе низкая степень экспрессии закрепляется даже в условиях последующей заместительной гормональной терапии химическими аналогами тиреоидных гормонов. Полученные в период перинатального

нейрогенеза дефекты миелинизации могут сохраняться у взрослых животных несмотря на то, что у взрослых особей олигодендроциты не являются мишенями для гормонов щитовидной железы. Вероятно, существует еще один или несколько механизмов, опосредующих воздействие тиреоидных гормонов на миелинизацию, которые связаны с влиянием на созревание аксонов. С другой стороны, при гипотиреозе нарушаются процессы созревания аксонов [80], а небольшие диаметры аксонов у гипотиреоидных особей препятствуют достижению их критической величины, достаточной для миелинизации [187].

1.5. Метаболизм тиреоидных гормонов в ЦНС

1.5.1. Общие механизмы метаболизма йодотиронинов

Концентрации T4 и T3 в головном мозге контролируются очень стойкими регуляторными механизмами, включающими секрецию гормонов щитовидной железы, транспорт в головной мозг, экспрессию дейодиназ (ферментов, задействованных в активации и деактивации тиреоидных гормонов) и, в частности у плода, трансплацентарное поступление тироксина. T3 быстро распределяется между пулами плазмы, печени или почек, тогда как процесс распределения мозгового пула проходит медленнее. В эксперименте при постоянном введении только T3 взрослым гипотиреоидным крысам в тканях печени и почек концентрации T3 нормализуются при введении более низких доз, чем это требуется для головного мозга. Когда же вводится только T4, концентрация T3 в тканях головного мозга зависит от дозы T4, для чего требуются более высокие концентрации T4 в сравнении с плазмой или печенью [189]. Также постоянное введение T4 поддерживает концентрацию T3 после дейодинации в тканях головного мозга в достаточно узком физиологическом диапазоне: концентрация T3 в условно физиологическом диапазоне не зависит от дозы T4. Таким образом, происходит физиологический контроль за избыточными

концентрациями Т3, однако при сверхвысоких концентрациях йодотиронинов начинают реализовываться их негеномные эффекты. Эти экспериментальные данные иллюстрируют важность тканезависимых Т4-дейодиназ в контроле концентраций Т3 в головном мозге [207].

1.5.2. Метаболизм тиреоидных гормонов в ЦНС плода

Как минимум у большинства грызунов мозг плода непроницаем для Т3, поэтому весь мозговой Т3 продуцируется благодаря действию Т4. Материнский Т4, проходя через гематоплацентарный и эмбриональный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), генерирует Т3 локально в мозге плода. Материнский Т3 также проходит плаценту и достигает большинства эмбриональных тканей, но только не головного мозга [197]. Причина, по которой мозг плода у крыс непроницаем для Т3, неизвестна и не обусловлена низкой экспрессией транспортера тиреоидных гормонов Mct8 (монокарбоксилат 8) [135]. У зародышей крыс большая часть поступления мозгового Т3 происходит от действия Т4, однако у крыс в постнатальном периоде и взрослых особей мозговой Т3 восполняется частично из крови и частично в результате локальной дейодинизации Т4. В отсутствие DIO2 мозговой Т3 составляет около 50% от нормальных значений [120], что свидетельствует о том, что каждый из источников Т3 вносит почти равнозначный вклад в нормальную концентрацию Т3 в мозге [182].

До начала постоянного функционирования щитовидной железы единственным источником тиреоидных гормонов является материнская щитовидная железа. Гормоны щитовидной железы присутствуют в эмбрионах крысы уже через 3 дня после имплантации, а в крови плода задолго до начала функционирования щитовидной железы [191]. Во время внутриутробного развития содержание гормонов увеличивается пропорционально росту железы у плода, в то время как поступление материнского гормона уменьшается. Попытка определения количественного состава материнских и плодовых

йодотиронинов была предпринята в экспериментальном наблюдении: у новорожденных крыс к рождению количество эмбрионально синтезированных гормонов составило не более 17,5% [74, 135]. У человеческих эмбрионов тироксин присутствует в целомической жидкости желточного мешка уже на 6-й неделе внутриутробного развития [82], а в тканях головного мозга плода Т4 и Т3 присутствуют в значительных количествах к 10-й неделе после зачатия [89]. К рождению около 30–50% Т4, присутствующего у новорожденных, имеет материнское происхождение [132].

1.5.3. Экспрессия и тканеспецифичное распределение дейодиназ

Основными типами дейодиназ, присутствующих в головном мозге, являются DIO2 и DIO3, которые, в свою очередь, являются продуктами генов DIO2 и DIO3 соответственно [82], при этом активность DIO1 преимущественно проявляется в мозжечке [155]. DIO2 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме с каталитическим участком, открывающимся в просвет. DIO1 и DIO3 прикреплены к плазматической мембране с каталитическим участком, находящимся во внутриклеточном компартменте. Более ранние исследования демонстрировали, что каталитический участок DIO3 находится на наружной части клеточной мембраны [123], имея доступ к внеклеточным йодотиронинам. Однако наличие данной структуры DIO3 в головном мозге плода приводило бы, с одной стороны, к быстрой конверсии Т4 в Т3 и, с другой стороны, к быстрой инактивации Т3, поступающего напрямую из паренхимы головного мозга через кровотоки, что минимизировало геномные эффекты йодотиронинов за счет снижения поступления Т3 к ядру [135]. Однако к настоящему времени считается, что йодотиронины проникают внутрь клетки, после чего происходит дейодинирование под действие DIO, каталитический участок которых связан с внутренней стороной клетки [123].

DIO2 и DIO3 экспрессируются в разных типах клеток ЦНС: DIO2 синтезируется преимущественно в астроцитах, DIO — в нейронах. В астроцитах синтез активного T3 происходит из T4, тогда как в нейронах происходит конверсия T4 и T3 до rT3 и T2 соответственно. В некоторых клеточных связях баланс между активностями DIO2 и DIO3 регулируется через ген Shh, который усиливает деградацию DIO2 и индуцирует экспрессию [127].

1.6. Роль различных изоформ дейодиназ в метаболизме ТГ в тканях головного мозга

1.6.1. Роль дейодиназы 2-го типа в тканях головного мозга

Кроме астроцитов, экспрессирующих DIO2, данный фермент экспрессируется в бурой жировой ткани и тканях гипофиза, при этом в данных структурах более 50% общего T3 происходит в результате локального дейодинирования T4. Например, в головном мозге взрослой крысы локальная продукция T3 из T4 составляет до 80% связанного с ядерными рецепторами T3 [203]. Активность DIO2 в головном мозге внутриутробно развивающихся плодов крыс заметно увеличивается к концу гестации, при этом происходит 18-кратное увеличение содержания мозгового T3, несмотря на незначительное увеличение концентрации T3 в плазме [127]. Общая активность DIO2 очень чувствительна к концентрации T4 в сыворотке крови и увеличивается при гипотиреозе [166]. В условиях йодного дефицита повышенная активность DIO2 поддерживает концентрацию тканевого T3 в пределах нормы, несмотря на значительное снижение концентраций T4 в плазме. T4 возбуждает активность DIO2 в результате негеномного воздействия на клеточный цитоскелет посредством сопутствующего действия полимеризации актина [165, 199, 202, 203], а также посредством активации убиквитин-содержащих протеасом [204]. Активность DIO2 также регулируется на уровне мРНК, но не так значительно [138].

Самые высокие уровни экспрессии DIO2 в тканях головного мозга имеют место в таницитах гипоталамуса [139], которые частично выстилают сосудистые сплетения желудочков и, в частности, дно третьего желудочка [138, 139]. Данные клетки, длинные отростки которых углубляются в гипоталамус, участвуют в метаболизме смежных с гипофизом структур, включая гипоталамус и срединное возвышение [194]. Считается, что танициты являются практически единственными клетками, экспрессирующими цереброспецифические мембранные анионные транспортеры: MCT8 (monocarboxylate transporter) и OATP1C1, соответственно, которые локализуются на люминальной и аблюминальной мембране эндотелиоцитов. Данные ферменты осуществляют АТФ-зависимый транспорт тироксина в головной мозг, при этом дефицит и/или несостоятельность данных ферментов вызывают синдром Аллана–Херндона–Данли, характеризующийся выраженными ментальными нарушениями. После поглощения T4 и его конверсии в T3 последний высвобождается в спинномозговую жидкость (СМЖ) или, транспортируясь по аксонам таницитов, секретируется в межклеточное пространство, достигая ядра гипоталамуса. Вероятно, T3 достигает таким образом паравентрикулярного ядра (ПВЯ), где он регулирует продукцию тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ) [139]. T3, продуцируемый таницитами, может также участвовать в регуляции метаболизма клеток передней доли гипофиза [164]. Активация гена DIO2 в базальном отделе гипоталамуса связана с фотопериодизмом и сезонным размножением птиц и млекопитающих [186].

DIO2 экспрессируется в астроцитах во всех отделах головного мозга [138, 139], прежде всего в таницитах, клетках-предшественниках олигодендроцитов [92], являясь одним из 50 генов «домашнего хозяйства» астроцитов [144]. В нейронах уровень экспрессии DIO2 отсутствует или крайне низкий, однако в некоторых интернейронах отмечаются высокие уровни, особенно в условиях гипотиреоза [138]. У мышей, нокаутированных по гену DIO2 [120], концентрация T3 в мозге была крайне низкой аналогично индукции гипотиреоза у лабораторных животных. К тому же мыши с сохранной функцией DIO2 имеют минимальные

неврологические нарушения в молодом возрасте, а также отсутствие нарушений в тестах локомоции, памяти, тревоги и т. д. Напротив, у взрослых мышей без DIO2 наблюдаются тяжелые моторные нарушения центрального или мышечного происхождения [123].

Однако, при стройности и логике метаболизма гормонов щитовидной железы в тканях головного мозга, некоторые факты остаются не до конца понятными. Например, на мышцах без экспрессии DIO2 было обнаружено, что экспрессия некоторых генов, чувствительных к T3, таких как NRG1 (RC3 / нейрогранин), не изменялась в отсутствие DIO2, несмотря на то, что у данных лабораторных животных концентрации T3 в тканях головного мозга были аналогичны таковым при индуцированном гипотиреозе. Фактически было обнаружено, что в отсутствие DIO2, но при достаточной концентрации T3 в кровотоке экспрессия наиболее позитивно регулируемых генов в коре головного мозга не изменяется. С другой стороны, многие отрицательно регулируемые гены показывают уровень экспрессии, подобный состоянию гипотиреоза [144]. Возможно, высокие внутриклеточные концентрации T3 необходимы более для репрессии гена, нежели для его индукции, и поэтому необходимость в дополнительном T3 появляется за счет действия DIO2. У мышей с одновременным отсутствием DIO1/DIO2 имеются минимальные неврологические нарушения [136].

1.6.2. Роль дейодиназы 3-го типа в тканях головного мозга

DIO3 инактивирует тиреоидные гормоны посредством дейодирования внутреннего кольца, при этом тироксин конвертируется в реверсивный трийодтиронин (rT3) [156]. Наиболее высокая активность DIO3 отмечается в плаценте и в некоторых тканях плода и сразу же резко снижается после рождения [27, 136, 161], при этом в сравнении с другими изоформами DIO в плаценте человека на протяжении всего гестационного периода активность DIO3 в 200 раз

выше, чем активность DIO2 [163]. Несмотря на то, что *in vitro* в культивируемых астроцитах экспрессия DIO3 может индуцироваться факторами роста, *in vivo* DIO3 экспрессируется только в нейронах [82].

DIO3 играет важную роль в регулировке содержания T3 в развивающихся тканях. Например, при метаморфозе головастика DIO3 отрицательно коррелирует с реактивностью тканей и концентрацией гормонов щитовидной железы [173]. Основная роль плацентарной DIO3 у млекопитающих сводится к контролю за передачей материнских гормонов щитовидной железы плоду [3, 41, 66]. Уровни экспрессии DIO3 достаточно высокие в матке в месте имплантации плодного яйца и в клетках эндометрия [119]. Крайне примечательно, что в головном мозге новорожденных крыс дискретная и интенсивная экспрессия DIO3 происходит в нейронах, расположенных в областях, вовлеченных в половую дифференциацию мозга [95, 190]. Предполагается, что эти области нуждаются в защите от возможного пагубного действия T3 в критические периоды половой дифференциации мозга [7]. Геномные эффекты в клетках головного мозга на T3 усиливаются именно в отсутствие DIO3: T3 индуцирует экспрессию DIO3 на уровне транскрипции, а повышенная активность DIO3 уменьшает влияние T3 на экспрессию генов и, следовательно, защищает мозг от избыточного содержания T3 [144]. Влияние T3 на ген DIO3 избирательно опосредуется подтипом TR α 1-рецептора [79, 125].

Мыши с нокаутированным геном DIO3 [142, 143] имеют выраженные изменения в системе взаимодействия тиреоидных гормонов даже при значительно повышенных концентрациях гормона щитовидной железы в сыворотке крови в перинатальном периоде. Системное гипертиреоидное состояние сопровождается явлениями гипотиреоза в центральной нервной системе, поддерживаемого на протяжении взрослой жизни. В тканях головного мозга экспрессия тиреоид-зависимых генов в отсутствие DIO3 повышается в раннем постнатальном периоде, а затем снижается сопоставимо тиреоидному статусу [145].

1.7. Транспорт ТГ в центральной нервной системе

1.7.1. Барьеры головного мозга

Прохождению веществ из крови в мозг препятствуют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и гематоликворный барьер (ГЛБ) [82]. ГЭБ образован эндотелиальными клетками мозговых капилляров, которые связаны плотными соединениями, вследствие чего различные вещества способны проникать в паренхиму головного мозга только за счет межклеточного транспорта. Так как практически весь нейропилль, окружающий капилляры головного мозга, образован конечными ветвями астроцитов, было высказано предположение, что мембраны астроцитов полностью покрывают капиллярную поверхность, оставляя некоторые поверхности капиллярной стенки в контакте с интерстициальной жидкостью [136]. Согласно другим предположениям, астроциты полностью покрывают капилляры, оставляя лишь узкие пространства для свободной диффузии [174]. Вне зависимости от истинной картины Т4 и Т3 способны проникать через ГЭБ, либо достигая отростков астроцитов, либо проникая непосредственно в интерстициальную жидкость через промежутки между астроцитами [114].

ГЛБ сформирован эпителиальными клетками, выстилающими желудочковую часть сосудистого сплетения. Общее содержание гормонов щитовидной железы в ликворе в десять раз меньше в сравнении с их концентрацией в сыворотке крови [142, 146], при этом фракции свободных йодотиронинов в несколько раз выше в спинномозговой жидкости вследствие низкой концентрации белка, тем самым концентрации свободных гормонов ЩЖ в ликворе имеют тот же диапазон, что и в сыворотке крови [182]. Некоторыми авторами было высказано предположение, что транстиретин (ТТР), являющийся основным белком ликвора у многих видов, играет основную роль в транспорте Т4 в сосудистом сплетении [189], однако экспериментальные исследования на модели нокаутированных лабораторных животных (мыши) продемонстрировали,

что скорость передачи Т4 из плазмы в ткани, включая головной мозг, не изменяется в отсутствие транстиретина [116].

В целом, на основании экспериментальных данных считается, что 80% йодотиронинов проникает через ГЭБ, 20% — через ГЛБ [86].

1.7.2. Клеточные транспортеры для гормонов щитовидной железы

Транспортировка гормонов ЩЖ через мембрану плазматических клеток обеспечивается несколькими классами белков-переносчиков [83]. Исследования А.М. Dumitrescu et al. и Е.С. Friesema et al. независимо друг от друга продемонстрировали, что мутация, связанная с несостоятельностью монокарбоксилатного транспортера 8 (МСТ8), вызывает снижение концентраций гормонов щитовидной железы в тканях головного мозга, что в итоге приводит к тяжелым неврологическим проявлениям, — данный факт окончательно доказал роль йодотиронинов в нормальном функционировании центральной нервной системы [161, 197]. Мембранные транспортеры для гормонов щитовидной железы относятся к нескольким семействам, включая монокарбоксилатные (МСТ) транспортеры МСТ8 и МСТ10 (гены SLC16A2 и SLC16A10), полипептиды транспортеров органических анионов (ОАТР, особенно ОАТР1С1, SLCO1C1), крупные нейтральные переносчики аминокислот (LAT-1 и LAT-2, продукты генов SLC7A5 и SLC7A8), котранспортер таурохолат натрия (SLC10A1 или NTCP). МСТ8 и МСТ10 наиболее специфичны для транспорта йодотиронинов, однако имеют более высокое сродство к Т3, чем к Т4 [123]. МСТ10, в основном, является транспортером для ароматических аминокислот (триптофан, тирозин, фенилаланин), но также контролирует приток и отток гормонов щитовидной железы. МСТ10, по всей видимости, незначительно влияет на транспорт гормона щитовидной железы в ткани головного мозга [184].

Транспортеры тиреоидных гормонов имеют широкий спектр распределения в тканях, при этом в одних и тех же тканях, как правило, экспрессируется

несколько различных белко-переносчиков [83, 185]. У грызунов высокие уровни экспрессии MCT8, транспортирующего как T4, так и T3, имеют место в эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга, образующих ГЭБ, а также на апикальной границе эпителиальных клеток сосудистого сплетения [135]. Данный белок также экспрессируется на мембране астроцитов, таницитов, нейронов и предшественников олигодендроцитов [83]. У человека MCT8 экспрессируется в эндотелиальных клетках ГЭБ, в астроцитах, нейронах, клетках-предшественниках олигодендроцитов и в течение некоторого времени в новообразованных олигодендроцитах.

OATP1C1 является преимущественно транспортером T4, поэтому разница в уровнях экспрессии MCT8 и OATP1C1 важна для понимания различий между транспортом T4 и T3 через ГЭБ. OATP1C1, транспортер T4, предпочтительно экспрессируется в эндотелиальных клетках ГЭБ и в астроцитах, это имеет принципиальное значение, так как DIO2 продуцируется главным образом в астроцитах. Данные по экспрессии транспортера и дейодиназы, а также наблюдения за влиянием T3 и T4 на экспрессию генов в продуцируемых транспортерах позволяют создать анатомическую и функциональную интеграцию транспорта и конверсии йодотиронинов [175, 183].

1.7.3. Регуляция метаболизма йодотиронинов в тканях головного мозга

Специфическая экспрессия DIO2 в астроцитах позволяет выдвинуть гипотезу о том, что в головном мозге T4 (условно прогормон) метаболизируется в T3 именно в астроцитах, после чего происходит транспорт последнего в нейроны в ответ на местные потребности [138]. Эта гипотеза впоследствии была дополнена представлением о том, что DIO3 присутствует в нейронах [173], что обеспечивает контроль над концентрацией T3 за счет активной деградации йодотиронинов в случае избыточного количества T3.

В.С. Freitas et al. в эксперименте на культурах клеток подтвердили тот факт, что Т3, продуцируемый в астроцитах, в конечном итоге влияет на экспрессию генов нейронов. На модели лабораторных животных (мыши, нокаутированные по гену МСТ8) представлены доказательства того, что данные механизмы действительно имеют место «in vivo» [118]. Эти мыши имеют избирательное ограничение в накоплении Т3 в головном мозге, при условии, что накопление Т4 производится в пределах нормы [175, 183]. Также выключение гена МСТ8 нарушало воздействие экзогенного Т3 на экспрессию тиреоид-зависимых генов в нейральных тканях, в то время как действие Т4 не нарушалось, по совокупности чего экспрессия тиреоид-зависимых генов в МСТ8 нокаутированных лабораторных животных в целом оставалась нормальной [144]. По совокупности экспериментальных наблюдений возможно сформулировать гипотезу о том, что в отсутствие МСТ8 Т4 проникает через ГЭБ и астроцитарную мембрану посредством OATP1C1, трансформируясь в Т3 локально. Доказательством того, что основным транспортером выступает OATP1C1, является то, что лабораторные животные, нокаутированные и по МСТ8, и по OATP1C1, имеют профиль экспрессии генов, характерный для гипотиреоза [175]. Доказательством участия DIO2 в конверсии йодотиронинов является то, что у лабораторных животных с двойным нокаутом (по МСТ8 и DIO2) имеется также близкая к гипотиреоидной картина экспрессии гена [144]. Связь астроцитов и нейронов, участвующих в транспорте, метаболизме и конечном воздействии гормонов щитовидной железы, напоминает другие формы взаимосвязей между глией и нейронами [174], такие как метаболизм глюкозы или образование глутамата и ГАМК. Другой пример паракринного взаимодействия имеет место в ушной улитке (Cochlea), в которой DIO2 присутствует в соединительной ткани, тогда как рецептор Т3 экспрессируется в сенсорном эпителии и спиральном ганглии [90].

1.7.4. Рецепторы ТГ в ЦНС

Для понимания роли рецепторов в головном мозге необходимо знание их тканеспецифичной и топической экспрессии с учетом всех изоформ в процессе эмбриогенеза и постнатального развития [213]. У крыс нуклеарный белок рецептора тиреоидного гормона, измеренный при помощи анализа связей Т₃, присутствует в мозге на 13–14-е сутки эмбрионального развития, т. е. за несколько дней до начала функционирования щитовидной железы [209]. Затем содержание белка рецептора увеличивается и достигает максимума на 6-е сутки постнатального периода [110]. Максимальная функциональная активность мозговых рецепторов йодотиронинов сопоставима с параллельным увеличением в плазме и цитозоле общего и свободного Т₃, при этом максимум достигается на 15-е сутки постнатального периода [215]. При анализе мРНК все рецепторные изоформы гормонов ЩЖ экспрессируются в головном мозге, однако преобладающей изоформой является ТР α 1, широко распространенная в ЦНС от 14-го дня эмбриогенеза до периода взрослой жизни [218]. С E19 до P0 ТР α 1 присутствует во внешней части коры головного мозга и в зоне СА1 гиппокампа. В поздних периодах эмбриогенеза ТР α 1 экспрессируется в грушевидной коре, верхнем колликуле и пирамидальном слое гиппокампа, а также в грануляционном слое зубчатой извилины. У взрослых крыс экспрессия ТР α 1 отмечается в коре головного мозга, мозжечке, гиппокампе, стриатуме и обонятельной луковице. Структура экспрессии ТР β 1 в период развития несколько отличается от структуры ТР α 1: низкая экспрессия в эмбриональном периоде, возрастающая в постнатальном периоде и сохраняющаяся таковой в последующем на протяжении взрослой жизни. мРНК ТР β 1 может быть обнаружена с E15–16 в нейроэпителии в верхней части тегментального ядра. С период между E17 и E20 в головном мозге присутствуют только низкие уровни экспрессии ТР β 1, в основном, в пирамидальном слое гиппокампа. В P0 наблюдается резкое увеличение экспрессии в прилежащих структурах, стриатуме и гиппокампе. С периода P7 ТР β 1 начинает экспрессироваться в коре головного мозга. В одних и

тех же клетках могут экспрессироваться как TR α 1, так и TR β 1, однако, как правило, в количественном выражении в одних типах клеток одна из изоформ экспрессируется в большей степени. Например, в мозжечке дифференцированные грануляционные клетки экспрессируют TR α 1, тогда как клетки Пуркинье экспрессируют TR β 1. С другой стороны, недавние исследования на культуре клеток [113] продемонстрировали, что TR α 1 экспрессируется во всех «постмитотических» нейронах, за исключением клеток Пуркинье и нескольких типов глиальных клеток.

В количественном отношении преобладающим рецепторным белком в структурах головного мозга является TR α 1, на долю которого приходится около 70–80% всех рецепторных подтипов. После открытия TR α 1 и TR β 1 позднее была обнаружена TR β 2 изоформа тиреоидных рецепторов, первоначально рассматриваемая как гипофизарно-специфическая [146], однако позднее мРНК данного типа была выявлена в нескольких областях мозга, таких как ростральный хвост, гиппокамп и гипоталамус [123]. На самом деле белок TR β 2 составляет примерно 10% от общего содержания рецепторного белка в различных тканях, включая головной мозг [163]. При иммуногистохимическом исследовании белок TR β 2 был широко распространен в головном мозге, в регионах, где мРНК не была обнаружена: II–VI слои коры головного мозга и клетки Пуркинье мозжечка [89, 194]. Количественные исследования концентраций TR мРНК и белков в различных тканях проводились, эти данные коррелировали с ранее полученными результатами [82].

В головном мозге человека рецепторный белок, измеренный при помощи реакции на связывание с T3, присутствует в небольших концентрациях у плода, начиная с 10-й недели развития [118], когда, в свою очередь, мРНК-рецепторы T3 могут быть обнаружены в течение первого триместра [180]. Концентрация рецепторного белка возрастает практически десятикратно в период с 10-й по 16-ю неделю эмбриогенеза. За это время мозг умножает свою массу и общее содержание ДНК примерно в 5 раз, при этом общее содержание рецептора T3 мозга увеличивается в 500 раз. Данные процессы совпадают с периодом активной

пролиферации нейробластов [216]. Говоря о функциональной значимости, Т3 также присутствует в головном мозге с 10-й недели беременности в достаточных концентрациях, что приводит к заполнению рецептора примерно на 25% [132]. В то же время в других органах, таких как печень и легкие, даже с более высокой концентрацией рецепторов, на 18-й неделе присутствовал только Т4. Это указывает на то, что во втором триместре беременности основным источником Т3 для мозга плода является локальное дейодинирование Т4, опосредованное DIO2. По результатам патологоанатомического исследования установлено, что количество Т3 повышается в коре головного мозга во втором триместре параллельно с увеличением активности DIO2. Различная активность дейодиназ определяет количество Т3, присутствующее в разных областях мозга. Например, в мозжечке высокая активность DIO3 сохраняет низкие концентрации Т3, в то время как активность DIO2 в коре головного мозга приводит к увеличению концентрации Т3 [197]. Эти данные крайне актуальны в контексте патогенеза неврологического кретинизма и последствий материнской гипотироксинемии в развитии мозга плода.

В нейральных тканях рецепторы Т3 были обнаружены в нейронах, астроцитах и олигодендроцитах [216]. В дорзальных корневых ганглиях сенсорные нейроны и клетки Шванна экспрессируют рецепторы к Т3 [84], однако в последних это происходит временно [148]. Исследования, проводившиеся *in vivo*, показали, что изоформы TR локализуются совместно с маркерами олигодендроцитов, а не с астроцитарными маркерами [84], другие исследования свидетельствуют о том, что первоначально астроциты крыс не экспрессируют рецепторы Т3, а только лишь изоформу TR α 2 [95, 117]. Недавно были представлены доказательства экспрессии TR α 1-кодирующего гена в некоторых типах глиальных клеток [74, 127]. Транскриптомические исследования клеток, выделенных из коры головного мозга, позволяют оценивать относительное содержание TR α 1 и TR β мРНК. Исходя из последних данных, полученных с помощью изучения транскриптома молекулярно-генетическими методами [82], оценены относительные количества подтипов TR и их изоформ в различных

нервных клетках, астроцитах, нейронах, клетках-предшественниках олигодендроцитов (ОРС), новообразованных олигодендроцитах, миелинизирующих олигодендроцитах, микроглиях и эндотелиальных клетках коры головного мозга. Полученные лабораторные данные демонстрируют избыток продуктов мРНК генов *Thra* и *Thrb*, то есть $TR\alpha 1$, $TR\alpha 2$ и $TR\beta 1$, $TR\beta 2$ мРНК соответственно, при этом все нейрональные клетки содержат TR , но содержание $TR\alpha 1$ более значимо в олигодендроцитах и нейронах, а $TR\beta$ — в астроцитах [214].

Таким образом, изучение влияния тиреоидных гормонов в свете новых знаний о геномных и негеномных эффектах, особенностях метаболизма, влиянии на профиль экспрессии генов, а также конечных эффектах на уровне тканей ЦНС и всей ЦНС является перспективным направлением, которое позволит расширить фундаментальные и клинические представления о роли йодотиронинов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн экспериментальных исследований

2.1.1. Экспериментальные модели гипо- и гипертиреоза

Исследование проведено в соответствии с ранее полученными экспериментальными данными по индукции медикаментозно измененного тиреоидного статуса [10].

2.1.1.1. Животные и их содержание

Исследование выполнено на самках мышей линии СЗН-А (поставщик — ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область, Рапполово), а также на их потомстве обоих полов поколения P1. Возраст лабораторных животных составил 36 ± 11 сут, масса 18–22 г.

В исследовании тест-системой являлись животные с медикаментозно индуцированным гипер- и гипотиреозом, а также их потомство поколения P1. Питание и содержание лабораторных животных соответствовало нормам приказа МЗ СССР 1179 от 10 октября 1983 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник». Обращение с животными соответствовало международным стандартам. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению экспериментальных исследований на животных [47].

Карантин

Продолжительность карантина (периода акклиматизации) для всех лабораторных животных (мышей) составляла 14 дней. В течение периода акклиматизации проводили ежедневный осмотр каждого лабораторного

животного (общее состояние и поведение) не менее двух раз в день. Перед непосредственным началом эксперимента мыши линии СЗН-А, не соответствующие критериям в течение карантина, исключались из протокола, а оставшиеся особи, отвечающие критериям включения, были распределены на три равные группы с помощью метода рандомизации.

Содержание животных

Клетки с животными были помещены в отдельные комнаты, на каждое животное приходилось не менее 97 см². Световой режим предполагал двенадцатичасовой фотопериод: 12 час — свет, 12 час — темнота, при освещенности не более 325 люкс при измерении на расстоянии 1 м от пола. Температура воздуха поддерживалась в пределах (не выходила за пределы) 19–25 °С, относительная влажность — в диапазоне 50–70%. Температура и влажность воздуха регистрировались ежедневно не менее 2 раз в сутки. При значимом изменении погодных условий контролировался воздухообмен в помещении с помощью анемометра, а также путем измерения содержания в воздухе углекислого газа и аммиака. Уровень шумности не превышал 20 дБ. Режим проветривания обеспечивал смену около 15 объемов помещения в течение часа, концентрацию СО₂ не более 0,15 объемных %, аммиака — не более 0,001 мг/л.

Наблюдение за животными

Ежедневно на протяжении всего эксперимента каждое лабораторное животное осматривалось не реже одного раза в сутки. Каждый осмотр включал в себя оценку общего состояния животного(-ых) и оценку общего поведения [42].

Для взвешивания животных использованы электронные весы ВЛР-500 с пределом взвешивания 200 г и точностью взвешивания $\pm 0,1$ г.

В процессе наблюдения за животными проводилась оценка шерсти животного, при этом шкала оценки включала шесть визуально различимых вариантов окраса [43]: 0 — серый с небольшой примесью коричневого; 1 — светло-коричневый; 2 — равномерно-коричневый (характерный для здоровых половозрелых самок мышей линии СЗН-А — агути); 3 — насыщенно-коричневый; 4 — насыщенно-коричневый с примесью черного; 5 —

с выраженной черной окраской (меланисты). Степень проявления определенного варианта окраса выражали полуколичественным способом. Если окрас данной градации отсутствовал, то ставили «-». Если окрас данной градации был максимально выражен — «+++» [43].

Результаты осмотра были занесены в лабораторные карты, причем на каждое животное заполнялась индивидуальная карта наблюдения.

2.1.1.2. Регистрация беременности

В течение эксперимента самки мышей линии СЗН-А содержались отдельно от самцов. После получения основных результатов эксперимента по 8 половозрелых самок из каждой группы, отобранных для получения потомства P1, отсаживали в отдельные клетки по 4 самки в течение 4–5 дней с продолжением индукции гипер- и гипотиреоза соответственно и исследовали у них эстральный цикл методом цитологического анализа влагалищных мазков. К концу контрольного срока к нормально циклирующим самкам подсаживали самца и продолжали ежедневные исследования их влагалищных мазков. Наступление беременности у опытных мышей регистрировали с момента прекращения циклических колебаний клеточного состава их влагалищного содержимого и установления монотонной цитологической картины мазка. После этого данных животных отсаживали до появления потомства в отдельные для каждой самки клетки с продолжением медикаментозной индукции соответствующего тиреоидного статуса.

2.1.1.3. Лекарственные субстанции для индукции гипо- и гипертиреоза

L-тироксин был предоставлен РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь, г. Минск).

Пропилтиоурацил был закуплен у компании «Merck» (Германия).

Таблица 3 — Описание групп экспериментальных животных

Номер группы	Название группы	Кол-во животных в группе	Пероральное введение исследуемых или референтных веществ
I	Гипертиреоидная	74	L-тироксин
II	Гипотиреоидная	74	Пропилтиоурацил
III	Контрольная	58	Дистиллированная вода

2.1.1.4. Постановка экспериментов

Животные контрольной (третьей, эутиреоидной, 58 самок) группы получали чистую воду из автопоилок *ad libitum*.

У лабораторных животных первой (гипертиреоидной) группы (74 самки) воспроизведена модель экспериментального пропилтиоурацилового гипотиреоза путем замены воды в автопоилке на 0,01% раствор L-тироксина. По расчетным данным каждое животное получало примерно 200–250 мкг L-тироксина на 100 г массы тела в сутки [10].

У лабораторных животных второй (гипотиреоидной) группы (74 самки) воспроизведена модель экспериментального пропилтиоурацилового гипотиреоза путем замены воды в автопоилке на 0,5% раствор пропилтиоурацила. По расчетным данным каждое животное получало примерно 1,9–2,2 мг пропилтиоурацила на 100 г массы тела в сутки.

2.2. Методы иммуногистохимических исследований

2.2.1. Выявление комплекса антиген-антитело на гистологических препаратах

Для визуализации реакции взаимодействия антител с антигеном антитела снабжаются меткой, которая видна под микроскопом. В качестве метки выступают ферменты, после выявления активности которых происходит доступная визуализация локализации антигена, для чего используется пероксидаза хрена — фермент, расщепляющий H_2O_2 . Метод выявления активности пероксидазы основан на окрашивании хромогена, который выступает в роли донора электронов, в присутствии перекиси водорода [26].

2.2.2. Окраска авидин-биотиновым методом

Биотин является низкомолекулярным витамином, который связывается в высокой пропорции с высокомолекулярными соединениями (Ig, пероксидаза хрена). Авидин — это гликопротеин, получаемый из яичного белка. Метод основан на способности авидина или стрептавидина связываться с биотином, а биотина, в свою очередь, с иммуноглобулинами и ферментными маркерами [26]. В качестве вторичных (связующих) антител используют биотинилированные антитела.

Этапы ABC (авидин-биотин-пероксидазный комплекс) метода:

1. Производится инкубация с первичными антителами; промывка в ТБС — забуференный физиологический раствор на Трис-HCl буфере pH 7.4 (три смены по 3 минуты).
2. Далее производится инкубация со вторичными «биотинированными» антителами; промывка в ТБС (три смены по 3 минуты).

3. В завершение производится инкубация с авидин-биотин-пероксидазным комплексом; промывка в ТБС (три смены по 3 минуты).

2.2.3. Фиксация

При заливке в парафин в качестве фиксатора используется 10-процентный раствор забуференного формалина, в котором фиксируют кусочки тканей в течение от 6 до 24 часов, после чего они промываются в проточной водопроводной воде в течение 2–3 часов; погружаются в этанол на 1 час, затем на 2 часа и на 1 час, производится 3 смены 96% этанола по 30 минут в каждой, затем кусочки тканей помещаются в этанол на ночь, далее на 20 минут в смесь абсолютный этанол/ксилол (1:1 по объему), далее помещаются в три смены ксилола при 37 °С по 20 минут в каждой, затем кусочки тканей помещаются в смесь ксилол/парафин (1:1 по объему) при 56 °С на 20–25 минут, затем в парафин 1 при 56 °С 1 час, далее в парафин 2 при 56 °С 1 час, и, наконец, производится заливка. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм наклеиваются на стекла, обработанные яичным альбумином, и сушатся менее суток при 37 °С [26].

2.2.4. Депарафинирование и обезвоживание

Стекла с парафиновыми срезами помещаются в термостат с температурой 60 °С на 10–20 минут, из термостата стекла быстро переносятся в свежий ксилол (2 раза по 3 минуты), помещаются в абсолютный этанол (2 раза по 3 минуты), затем в этанол 96% (2 раза по 3 минуты), споласкиваются в воде и переносятся в ТБС, проводится иммуногистохимическое окрашивание.

2.2.5. Дополнительная обработка срезов перед окрашиванием

Демаскировка антигенов направлена на восстановление оригинальной структуры белка, которая изменилась в ходе фиксации и заливки в парафин. Для этого используется нагревание: производится депарафинирование и обезвоживание парафиновых срезов, стекла укладываются в пластиковый контейнер для предметных стекол, который помещается в сосуд с 0,01 М цитратным буфером (рН 6,0), производится кипячение в течение 20–30 минут, остывает 15–20 минут, затем буфер споласкивается и помещается в ТБС на 5 минут, производится иммуногистохимическое окрашивание.

До начала иммуногистохимического окрашивания рассчитывается объем разведенных антител, который потребуется.

С каждого парафинового блока гистологического материала (операционный материал опухоли молочной железы) с помощью микротома Leica SM 2000R были получены гистологические срезы толщиной около четырех микрон.

Предварительное депарафинирование срезов проводили с помощью водяной бани Гистобат LEICA HI1210, после чего материал наносили на предметные стекла с поли-L-лизинным покрытием фирмы Menzel и высушивали при температуре 35–36 °С в течение 50–60 минут.

Дальнейшее депарафинирование срезов выполняли экспозицией в двух порциях ортоксилла по 2 минуты в каждом растворе, после чего стеклопрепараты отмывали и обезвоживали в двух 96% спиртах с экспозицией по 5 минут в каждом и 70% спирте с экспозицией 10 минут. Для удаления примесей стеклопрепараты отмывали в дистиллированной воде.

Демаскировка антигенов выполнялась в цитратном буфере в условиях водяной бани при температуре 95 °С с экспозицией 40 минут, после чего стеклопрепараты остывали до комнатной температуры вместе с буферным раствором, в котором проводили демаскировку, затем стекла промывали в Трис-буфере в течение 10 минут. Демаскированные срезы обводили парафиновым карандашом, повторно опускали в Трис-буфер (ТБSpH 7.4) с экспозицией

10 минут и обрабатывали 3% перекисью водорода в течение 20 минут для подавления активности эндогенной пероксидазы. В дальнейшем срезы снова промывали в Трис-буфере, где они оставались в течение 10–14 часов в холодильнике при температуре +4–6 °С.

Первые антитела для предупреждения неспецифического связывания разводили при помощи специального буферного раствора (Antibody Diluent with Background Reducing Components, фирма-производитель DakoCytomation). Специфичность, разведение и фирмы-производители первых антител указаны в таблице 4.

Экспозицию первых антител при постоянной температуре 30 °С, поддерживаемой с помощью нагревательной платы LEICA HI220, производили в течение 60 минут, в дальнейшем стеклопрепараты промывали в Трис-буфере в течение 10–15 минут.

Таблица 4 — Разведение первых антител

Антитело	Клон	Рабочее разведение	Фирма-производитель
VEGF	Rabbit poly	RTU	Abcam
GFAP	Rabbit poly	RTU	DAKO
PDGFR- α	Rabbit poly	1:200	Abcam

Связывание первых антител с клетками опухоли определяли при помощи полимерной системы визуализации EnVision (Dako, Glostrup, Дания), в качестве хромогена использовался 3,3'-диаминобензидин. После реакции с диаминобензидином стеклопрепараты промывали в дистиллированной воде в течение 2 минут и подвергали дополнительной (фоновой) окраске гематоксилином Майера в течение 1–2 минут, снова отмывали в воде в течение 15 минут, дегидрировали в 96% спиртовых растворах с экспозицией 10 минут, осветляли при помощи смеси карболовой кислоты (фенола) и ксилола (соотношение 1:4) в течение 5 минут и ксилола в течение 5 минут. После

осветления срезы заключали в специальные среды Ultramount, Faramount, AqueousMountingMedium, Ready-to-Use фирмы DAKO.

2.2.6. Определение уровней экспрессии

Подсчет клеток, в которых экспрессировались исследуемые агенты, проводился при увеличении $\times 400$ в исследуемом образце.

Далее подсчет для большей достоверности проводился по двум рекомендованным методикам: количественным или полуколичественным способом. Однако интерпретация результатов проводилась в основном по полуколичественной методике [5].

При подсчете количественным способом нами подсчитывался удельный вес клеток (%), в которых экспрессировался данный антиген. Частоту (удельный вес) клеток, положительных по иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами на экспрессию определяемых антигенов, выражали в процентах (%), при этом оценивалось не менее 10 полей зрения ($400\times$).

При подсчете полуколичественным способом нами определялась интенсивность иммуногистохимического окрашивания, оцениваемого в не менее 10 подлежащих областях при 400-кратном усилении. Система подсчета включает в себя интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-балльной шкале и долю (%) окрашенных клеток и представляет собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность окраски соответствовала баллам: 0 — нет окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание, 3 — выраженное окрашивание. Интенсивность окрашивания градуировали полуколичественно с использованием H-SCORE и рассчитывали по уравнению: $H\text{-SCORE} = \sum P_i (i + 1)$, где i — интенсивность окрашивания 1, 2 или 3 (слабое, умеренное или выраженное, соответственно), P_i — удельный вес клеток с различной интенсивностью (от 0 до 100%). H-SCORE

вычисляли путем произведения суммы удельного веса (%) от клеток с различной интенсивностью на интенсивность окрашивания [26].

2.2.7. Статистическая обработка результатов иммуногистохимического исследования

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов SSPS Statistics 17.0 for Windows [5]. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m), среднеквадратического отклонения (q). Так как полученные сравниваемые значения экспрессии не соответствовали нормальному распределению, статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий экспрессии использовали парный U_d -критерий (Вилкоксона). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

2.3. Биохимические методы исследования биогенных аминов

В опытах по изучению содержания дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в вентральной области покрышки, прилежащем ядре, медиальной префронтальной коре, стриатуме и гипоталамусе животных декапитировали на 10–12-е сутки после окончания гестации, мозг извлекали. Из правой и левой половины мозга на льду выделяли определенные морфологические структуры, взвешивали на торсионных весах и помещали в 0,01 М раствор соляной кислоты: стриатум — в 50 мкл, гиппокамп и обонятельный бугорок — в 100 мкл, кору больших полушарий — в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью прибора

УЗДН-2Т, центрифугировали в течение 10 мин при 15000 g. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Концентрации норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованиллиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией с помощью стандартных наборов. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex (250,0 × 4,6 мм) с сорбентом SphereClone 5 $\mu\text{ODS}(2)$ и амперометрический детектор LC-4C BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза включала 5,5 мМ цитратно-фосфатный буфер с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ ЭДТА и 8% ацетонитрила (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 минут.

2.4. Выполнение электронной микроскопии

2.4.1. Изготовление препаратов для выполнения электронной микроскопии

Для электронно-микроскопического исследования брали кусочки сенсорного отдела коры головного мозга мышей (I–V зоны), которые фиксировали в растворе 2,5% глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4). Постфиксацию осуществляли в 1% растворе четырехоксида осмия, приготовленном на фосфатном буфере с сахарозой (рН 7,4) и далее обрабатывали по стандартным методикам [39].

2.4.2. Выполнение электронограмм

Перед выполнением электронной микроскопии полутонкие эпонаралдитовые срезы докрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля и/или методом серебрения [34] и оценивали в световом микроскопе, а ультратонкие срезы контрастировали азотнокислым свинцом по Рейнольдсу и уранилацетатом, после чего изучали в электронном микроскопе JEM-100 (Япония). Всего исследовано 840 отсканированных электронограмм. В подписях к рисункам увеличение указано при съемке.

2.5. Изучение свободного поведения лабораторных животных

2.5.1. Методология изучения свободного поведения лабораторных животных

Методология экспериментального изучения различных компонентов двигательных и эмоциональных форм поведения у грызунов сводится, в основном, к исследованию стандартного набора тестов, изучающих поведение животных в «открытом поле», агрессивность, игровое поведение, функциональную асимметрию [6, 20, 35, 60].

На 18-й неделе после начала фармакологического воздействия исследовали поведение мышей в тесте «открытое поле». Установка «открытое поле» представляла собой квадратную площадку размером 60 × 60 см с бортиками высотой 25 см, разделенную на 16 квадратов. По всей площади «открытого поля» равномерно располагались 9 отверстий (норок) диаметром 20 мм. Тестирование проводили в звукоизолированной комнате при дневном освещении. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. В начале тестирования животное помещали в центр «открытого поля» [60]. В процессе визуального наблюдения регистрировали следующие показатели поведения: количество пересеченных квадратов

(горизонтальная двигательная активность, или локомоция), число подъемов на задние лапы, или вертикальная двигательная активность (стойка на задних лапах с опорой на стенку или без опоры), которая считается показателем исследовательской активности; количество актов «груминга» (чистка собственного тела: чесание, вылизывание и выкусывание); число заглядываний в отверстие (частота проявления норкового рефлекса) [13, 63, 64].

2.6. Методы клинических исследований

2.6.1. Общий дизайн клинического исследования

Для достижения задачи было выполнено проспективное исследование (дизайн представлен на рисунке 2) по изучению распространенности ПРД среди родильниц, находившихся на лечении в акушерском отделении Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России с 02 марта 2015 по 31 октября 2016 г.



Рис. 2 — Общий дизайн исследования распространенности послеродовой депрессии

Пациентки включались в исследование согласно критериям включения и исключения из исследования.

2.6.2. Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения в исследование

Социальные: возраст матери в момент родоразрешения от 20 до 39 лет включительно, возраст мужа менее 55 лет, постоянное или временное проживание в Санкт-Петербурге или Ленинградской области в период включения в исследование. *Медицинские:* наличие одноплодной беременности, роды в сроке 37–42 недель гестации, оценка новорожденного по шкале Апгар 7 и более на 5-й минуте, отсутствие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе, отсутствие любых соматически значимых заболеваний, которые могут повлиять на течение беременности, родов и послеродового периода.

Критерии исключения из исследования

Социальные: возраст одного из родителей менее 20 лет, возраст матери 40 лет и старше, разница в возрасте между родителями более 25 лет, возраст мужа 55 лет и старше, проживание в течение 12 недель после родов за пределами Санкт-Петербурга и Ленинградской области, наличие ребенка-инвалида и/или гибель новорожденного и/или ребенка в анамнезе. *Медицинские:* многоплодная беременность, преждевременные роды ранее 37 недель беременности, оценка новорожденного по шкале Апгар 6 и ниже баллов на 5-й минуте, преждевременные роды (ранее 32-й недели) в анамнезе, наличие верифицированного до беременности заболевания щитовидной железы, требующего хирургического лечения, оперированного ранее и/или требующего назначения постоянной лекарственной терапии, наличие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе, ранее выявленное злокачественное новообразование, включая *са in situ* любой локализации, болезни крови, тромбоэмболия в анамнезе, острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе, вирусные гепатиты В и С в любой фазе заболевания, включая наличие значимого титра антител у пациентов, сахарный диабет до беременности, ожирение II и более степени, наличие любых соматически значимых заболеваний, которые могут повлиять на течение беременности, родов и послеродового периода (на усмотрение исследователей).

2.6.3. Предварительное анкетирование перед включением в исследование

Для исключения родильниц с очевидными факторами риска и/или соответствующим преморбидным фоном всем родильницам, соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения ($n = 927$), на 2–3-й день послеродового периода после подписания информированного согласия проводили анкетирование ($n = 814$).

Анкета содержала 5 вопросов:

1. Имелись ли у Вас ранее периоды длительного беспокойства и/или тревоги?
2. Имеются ли у Вас заболевания щитовидной железы?
3. Обращались ли ранее Вы или Ваши близкие родственники (отец, мать, родные братья или сестры) за медицинской помощью к психиатру?
4. Проживаете ли Вы совместно со своими родственниками (отец, мать) или родственниками мужа?
5. Были ли у Вас черепно-мозговые травмы и/или сотрясение головного мозга в анамнезе?

Пациентки, давшие хотя бы один положительный ответ на вопрос, содержащийся в анкете, исключались из исследования.

2.6.4. Исследование распространенности депрессивных расстройств

Для скринингового выявления депрессивных расстройств у оставшихся пациенток ($n = 384$) использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Пациентки с высоким уровнем тревоги и/или депрессии проходили дальнейшее тестирование по следующим психометрическим опросникам:

1) Эдинбургская шкала постнатальной депрессии (EPDS) (Приложение 2, опросник 1);

2) Скрининг-шкала постпартальной депрессии С.Т. Бека (PDSS), С.Т. Бек, R.K. Gable [38] (Приложение 2, опросник 2).

В силу существующих методологических неточностей адаптированных с англоязычных версий опросников [1, 38] диагноз ПРД устанавливали при получении данных за нарушение психоэмоциональной сферы по двум вышеуказанным психометрическим опросникам:

— при получении 13 и более баллов по EPDS;

— при получении данных за нарушение сна/питания, повышенную тревогу/отсутствие чувства безопасности по скрининг-шкале постпартальной депрессии С.Т. Бека.

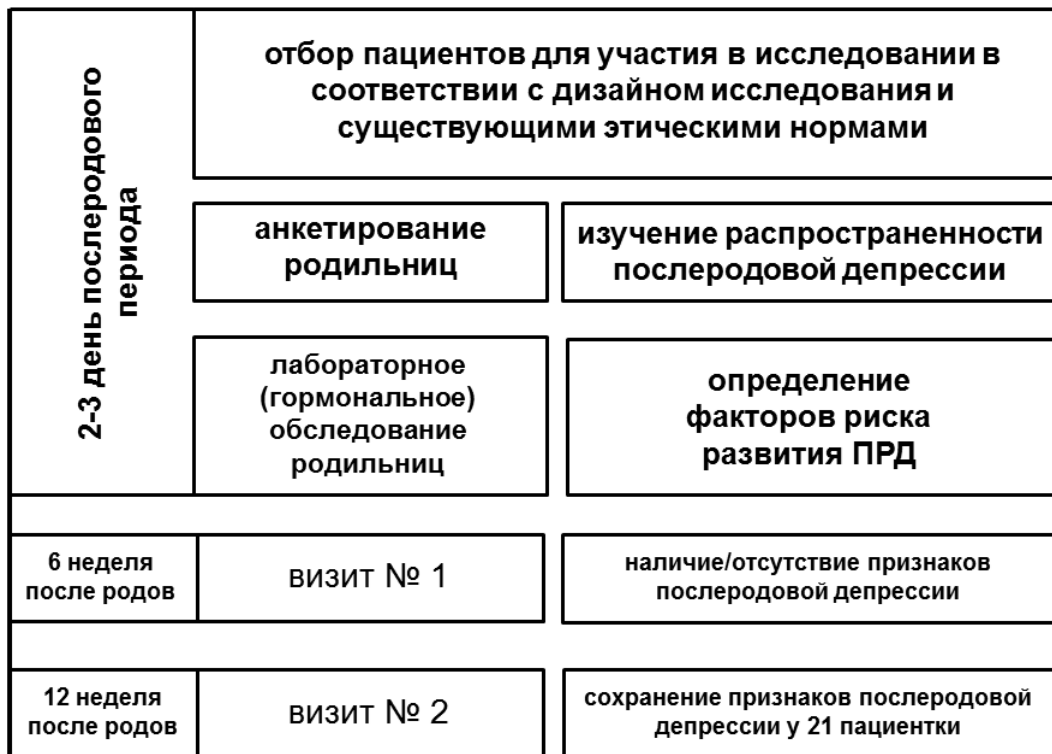


Рис. 3 — Отбор пациентов для изучения распространенности послеродовой депрессии и лабораторных маркеров

С целью стандартизированной оценки уровня депрессии и динамики течения заболевания применялась шкала Монтгомери–Асберг (MADRS). Одновременно оценивали выраженность тревоги по шкале личностной и ситуативной тревожности Спилберга–Ханина (STAI), а также тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [38].

Далее пациентки для подтверждения диагноза давали согласие на консультирование врачом-психиатром, который подтверждал и/или исключал наличие ПРД. Пациентки, не давшие согласие на консультацию врача-психиатра, исключались из исследования.

2.6.5. Лабораторное обследование родильниц

У всех пациенток на 2–5-й день послеродового периода проводился забор венозной крови с последующим определением:

- уровня тиреотропного гормона (ТТГ), референсные значения тест-системы 0,4–4,0 мкМЕ/мл;
- уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), референсные значения тест-системы 0–10,0 МЕ/мл;
- уровня антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), референсные значения тест-системы 0–4,0 МЕ/мл.

2.6.6. Клиническая характеристика родильниц, включенных в исследование

Наблюдение за родильницами с диагностированной ПРД происходило в соответствии с дизайном исследования (рисунок 2) на 6-й и 12-й неделе послеродового периода.

Таблица 5 — Распределение родильниц, включенных в исследование, по возрасту

Обследуемая группа	Количество пациентов, n	Средний возраст пациентов, лет	Минимальный возраст*, лет	Максимальный возраст*, лет
ПРД «+»	37	27,5 ± 3,2	20	38
ПРД «-»	347	29,1 ± 2,6	21	39
Все группы**	384	28,6 ± 3,0	20	39

Примечание: * — критерии включения в исследование: возраст матери в момент родоразрешения от 20 до 39 лет включительно.

** — статистически достоверных различий в среднем возрасте пациенток групп сравнения не выявлено.

Как следует из таблицы 5, средний возраст пациенток I группы составил 27,5 ± 3,2 года, II группы — 29,1 ± 2,6 года, при этом достоверных статистических

различий по возрасту между группами и по распределению между возрастными группами (см. таблицу 6) не было.

Таблица 6 — Распределение родильниц, включенных в исследование, по возрастным группам

Группа пациентов	Количество пациентов всего, n	Возрастные группы родильниц, n (%)			
		20–24 года	25–29 лет	30–34 года	35–39 лет
ПРД «+»	37	9 (24,3%)	16 (43,2%)	7 (18,9%)	5 (13,5%)
ПРД «-»	347	67 (19,3%)	151 (43,5%)	81 (23,3%)	48 (13,8%)
Все группы**	384	76 (19,8%)	167 (43,5%)	88 (22,9%)	53 (13,8%)

Примечание: * — критерии включения в исследование: возраст матери в момент родоразрешения от 20 до 39 лет включительно.

Соматический анамнез пациентов каждой группы подробно представлен в таблице 7.

Таблица 7 — Соматический статус родильниц, включенных в исследование

Параметр	Значения		
	Все группы (n = 384)	ПРД «+» (n = 37)	ПРД «-» (n = 347)
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
ИМТ* на 2–3-й день послеродового периода, кг/м ²			
18,5–20,0**	1 (6,7)	0	1 (2,6)
20,1–24,5	80 (6,7)	9 (7,9)	71 (2,6)
25,0–29,9	241 (34,4)	22 (5,3)	219 (36,0)
30,0–34,9	63 (58,9)	7 (86,8)	56 (61,4)
Заболевания сердечно-сосудистой системы			
НЦА	8 (2,1)	0 (0)	8 (2,3)
ГБ I ст.	30 (7,8)	4 (10,8)	26 (7,4)
Другие заболевания	14 (3,6)	3 (8,1)	11 (3,2)
Всего	51 (13,3)	7 (18,9)	44 (12,7)
Хронические заболевания системы дыхания***			
Хронический бронхит	16 (4,2)	2 (5,4)	14 (4,04)

Параметр	Значения		
	Все группы (n = 384)	ПРД «+» (n = 37)	ПРД «-» (n = 347)
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
Бронхиальная астма	8 (2,1)	0 (0)	8 (2,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)
Другие заболевания	4 (1)	1 (2,7)	3 (1,1)
Всего	29 (7,6)	3 (8,1)	26 (7,5)
Хронические заболевания системы пищеварения			
Хронический гастродуоденит	27 (7)	6 (16,2)	21 (6,1)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)
Дисфункциональные расстройства желудочно- кишечного тракта и желчевыводящих путей	4 (1,2)	0 (0)	4 (1,2)
Желчнокаменная болезнь	8 (2,1)	1 (2,7)	7 (2)
Другие	11 (3,1)	2 (5,4)	9 (2,6)
Всего	53 (13,8)	9 (24,3)	44 (12,7)
Хронические заболевания мочевыделительной системы			
Хронический пиелонефрит	21 (5,5)	2 (5,4)	19 (5,5)
Мочекаменная болезнь	8 (2,1)	1 (2,7)	7 (2)
Другие заболевания	11 (2,9)	2 (5,4)	9 (2,6)
Всего	40 (10,4)	5 (13,5)	35 (10,1)
Хронические заболевания эндокринной системы			
Имеются#	17 (4,4)	0 (0)	17 (4,9)
Хронические заболевания ЛОР-органов			
Имеются	38 (9,9)	6 (16,2)	32 (9,2)
Хронические заболевания органа зрения			
Близорукость	26 (6,8)	4 (10,8)	22 (6,3)
Дальнозоркость	4 (1)	0 (0)	4 (1,2)
Другие нарушения аккомодации	5 (1,3)	2 (5,4)	3 (0,9)

Параметр	Значения		
	Все группы (n = 384)	ПРД «+» (n = 37)	ПРД «-» (n = 347)
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
Другие	8 (2,1)	5 (13,5)	3 (0,9)

Примечание: * — критерии включения в исследование: ожирение II и более степени;

** — в настоящее время не существует референсных значений для родильниц в раннем послеродовом периоде;

*** — здесь и далее данные по наличию сопутствующих заболеваний получены из материалов обменной карты беременной;

— критерии исключения из исследования: наличие верифицированного до беременности заболевания щитовидной железы, требующего хирургического лечения, оперированного ранее и/или требующего назначения постоянной лекарственной терапии, сахарный диабет до беременности.

Как следует из таблицы 7, заболевания сердечнососудистой системы имели место у 51 (13,3%) беременной: у 7 (18,4%) из основной группы и 44 (12,7%) из группы сравнения. Заболевания органов дыхания отмечали 29 (7,6%) беременных: 3 (7,9%) из основной группы и 26 (7,5%) из группы сравнения. Хронические заболевания органов пищеварения отмечали 53 (13,8%) пациентки: 9 (7,9%) из основной группы и 44 (12,7%) из группы сравнения. Хронические заболевания мочевыделительной системы были ранее зарегистрированы у 40 (10,4%) пациенток: 5 (38) из основной группы и 35 пациенток из группы сравнения.

Наличие вредных привычек (табакокурение и употребление алкоголя) и степень их выраженности у пациенток исследуемых групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Вредные привычки рожениц, включенных в исследование

Параметр	Значения		
	Все группы (n = 384)	ПРД «+» (n = 37)	ПРД «-» (n = 347)
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
Табакокурение			
Не курят	220 (57,2)	27 (73)	293 (84,4)
Прекратили табакокурение с наступлением беременности	42 (10,9)	8 (21,6)	34 (9,8)
До 10 сигарет в сутки	22 (5,7)	3 (8,1)	19 (5,5)
Более 10 сигарет в сутки	2 (0,5)	—	2 (0,6)
Употребление алкоголя			
Не употребляют	253 (65,9)	35 (95)	218 (62,8)
Прекратили употребление алкоголя с наступлением беременности	119 (30,9)	—	119 (34,3)
Умеренно	7 (1,8)	2 (5,4)	6 (1,7)
Регулярное	5 (1,3)	1 (2,7)	4 (1,2)

Примечание: достоверных различий по удельному весу признака между группами не выявлено.

Как представлено в таблице 8, распространенность табакокурения среди пациенток, включенных в исследование, составила 66 (17,2%) человек, при этом полностью отказались от табакокурения в период гестации 42 (63,6% от курящих) беременные. Регулярное употребление алкоголя (не менее 1 раза в неделю) отмечалось у 131 (34,1%) пациентки до беременности, однако с наступлением беременности полное употребление алкоголя прекратили 119 (90,8% от регулярно употребляющих алкоголь) человек. Продолжали регулярное употребление алкоголя в период гестации 12 (3,1%) беременных.

Гинекологический статус пациенток, включенных в исследование, представлен в таблице 9.

Таблица 9 — Гинекологический статус рожениц, включенных в исследование

Параметр	Значения		
	Все группы (n = 384)	ПРД «+» (n = 37)	ПРД «-» (n = 347)
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
Гинекологические заболевания в анамнезе			
Хронические воспалительные заболевания женских половых органов	2 (0,5)	—	2 (0,6)
Эндометриозная болезнь*	5 (1,3)	1 (2,7)	4 (1,2)
Гиперпластические процессы тела матки и шейки матки**	23 (5,9)	4 (10,8)	17 (4,9)
Миома матки***	29 (7,6)	3 (8,1)	26 (7,5)
Доброкачественные новообразования яичника**	10 (2,6)	1 (2,7)	9 (2,6)
Эрозия шейки матки	23 (5,9)	2 (5,4)	21 (0,6)
Другие гинекологические заболевания	17 (4,4)	1 (2,7)	16 (4,6)
Возраст менархе, лет			
12–14	175 (45,6)	9 (24,3)	166 (47,9)
14–16	189 (49,2)	27 (72,9)	162 (46,7)
После 16	20 (5,2)	1 (2,7)	19 (5,4)
Количество беременностей			
1†	154 (40,1)	25 (67,6)	129 (37,2)
2	174 (45,3)	9 (24,3)	165 (47,6)
3	53 (13,8)	3 (8,1)	50 (14,4)
4 и более	3 (0,8)	—	3 (0,9)
Возраст первых родов			
до 20 лет	7 (1,8)	1 (2,7)	6 (1,7)
от 21 до 30 лет	337 (87,8)	35 (95)	302 (87)
После 30 лет	41 (10,7)	2 (5,4)	39 (11,2)
Наличие искусственных абортов в анамнезе			
Нет	303 (78,9)	32 (86,5)	271 (78,1)
От 1 до 3	78 (20,3)	6 (16,2)	72 (20,7)

Параметр	Значения		
	Все группы (n = 384)	ПРД «+» (n = 37)	ПРД «-» (n = 347)
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
Более 3 аборт	4 (1)	—	4 (1,2)

Примечание: * — без учета аденомиоза, ** — в анамнезе, *** — клинически незначимая (с учетом критериев включения и исключения из исследования); † — включая настоящую беременность.

Как следует из таблицы 9, самой распространенной гинекологической патологией выявлена миома матки, которая отмечалась в анамнезе и/или была подтверждена объективными методами диагностики у 29 пациенток (7,6%), гиперпластические процессы в анамнезе и эрозию шейки матки отмечали по 23 пациентки (6,0%).

2.6.7. Статистические методы клинического исследования

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов SPSS Statistics 17.0 for Windows [5]. Методы описательной статистики включали в себя оценку средней (\bar{X}) и среднеквадратичной ошибки (m). Так как преобладающее большинство рассматриваемых и сравниваемых параметров в группах или в группе во времени не соответствовали нормальному распределению, статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли ранговый U-критерий Манна–Уитни, при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона и/или для проверки первого метода точный метод Фишера. При сравнении сопряженных групп использовали парный U_d-критерий (Вилкоксона). Анализ взаимосвязи между двумя признаками проводили с помощью τ -критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изменение массы тела лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом

Реакция на изменение тиреоидного статуса характеризовалась двухфазным изменением массы тела. В начале эксперимента гипотиреоидные животные отставали по весу, а гипертиреоидные — опережали.

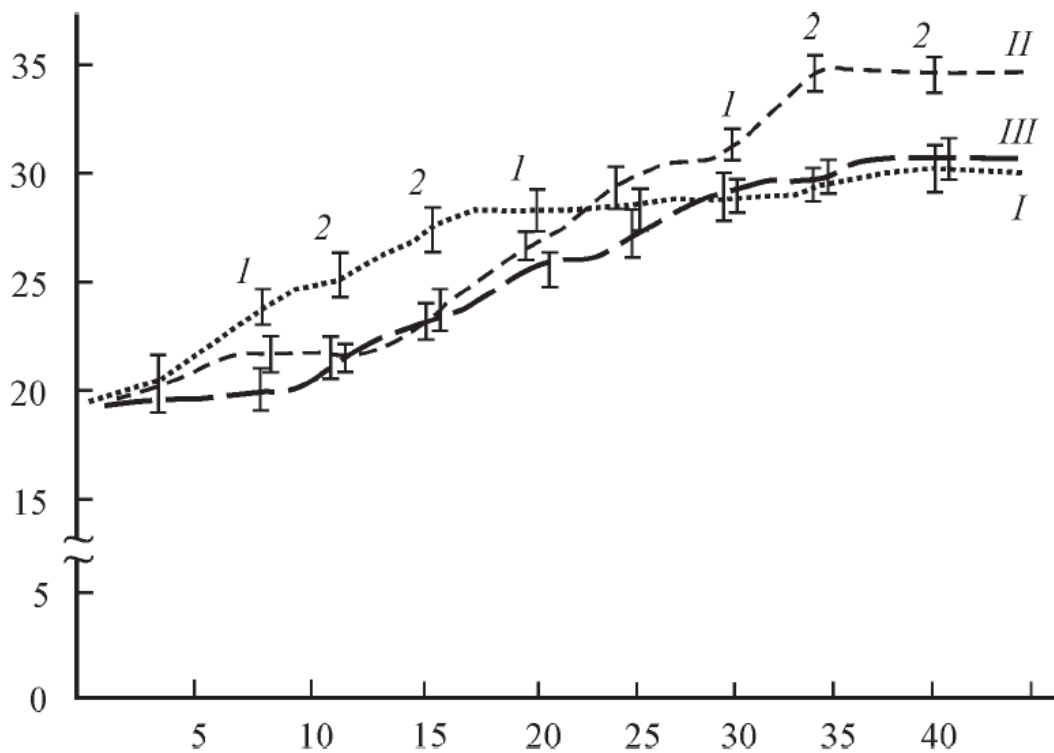


Рис. 4 — Динамика изменения массы тела лабораторных животных в течение эксперимента, условные обозначения: I — гипертиреоидная группа, II — гипотиреоидная группа; III — группа сравнения (условно эутиреоидная). 1 — достоверность различия в группе с наибольшим средним значением массы тела по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$; 2 — достоверность различия в группе с наибольшим средним значением массы тела по отношению к группе сравнения при $p < 0,01$

Однако с 18–21-й недели ситуация изменилась: гипертиреоидные начали отставать по весу, а гипотиреоидные — опережать. В течение 5 первых недель

эксперимента средняя масса тела во всех группах экспериментальных животных достоверно не различалась (рис. 4). С 6-й по 18-ю неделю эксперимента средняя масса тела мышей с индуцированным гипертиреозом была достоверно выше, чем у животных с индуцированным гипотиреозом, достигая максимума на 11-й неделе: $25,2 \pm 0,7$ и $21,3 \pm 0,4$ г соответственно ($p < 0,01$). С 6-й по 28-ю неделю масса гипертиреоидных мышей также превышала массу мышей контрольной группы, при этом максимальные различия были зарегистрированы на 12-й неделе эксперимента: $25,6 \pm 0,6$ г и $22,0 \pm 0,5$ г соответственно ($p < 0,01$). С 28-й недели эксперимента средняя масса мышей гипер- и эутиреоидной групп достоверно не различалась до окончания эксперимента. С 28-й недели до завершения эксперимента средняя масса тела животных гипотиреоидной группы достоверно превышала среднюю массу тела гипер- и эутиреоидных животных (рисунок 4). Максимальная разница в массе тела между животными с индуцированным гипо- и гипертиреозом была зарегистрирована на 32-й неделе эксперимента и составила $32,7 \pm 0,6$ и $27,9 \pm 0,4$ г соответственно ($p < 0,01$). Максимальная разница в массе тела между животными гипо- и эутиреоидной групп была зарегистрирована на 31-й неделе эксперимента и составляла $32,8 \pm 0,7$ и $28,2 \pm 0,4$ г, соответственно ($p < 0,01$). В момент завершения эксперимента средняя масса тела животных гипер-, гипо- и эутиреоидной (контрольной) групп составила соответственно $2,4 \pm 0,6$ г, $33,1 \pm 0,7$ г и $29,5 \pm 0,5$ г (рисунок 5).

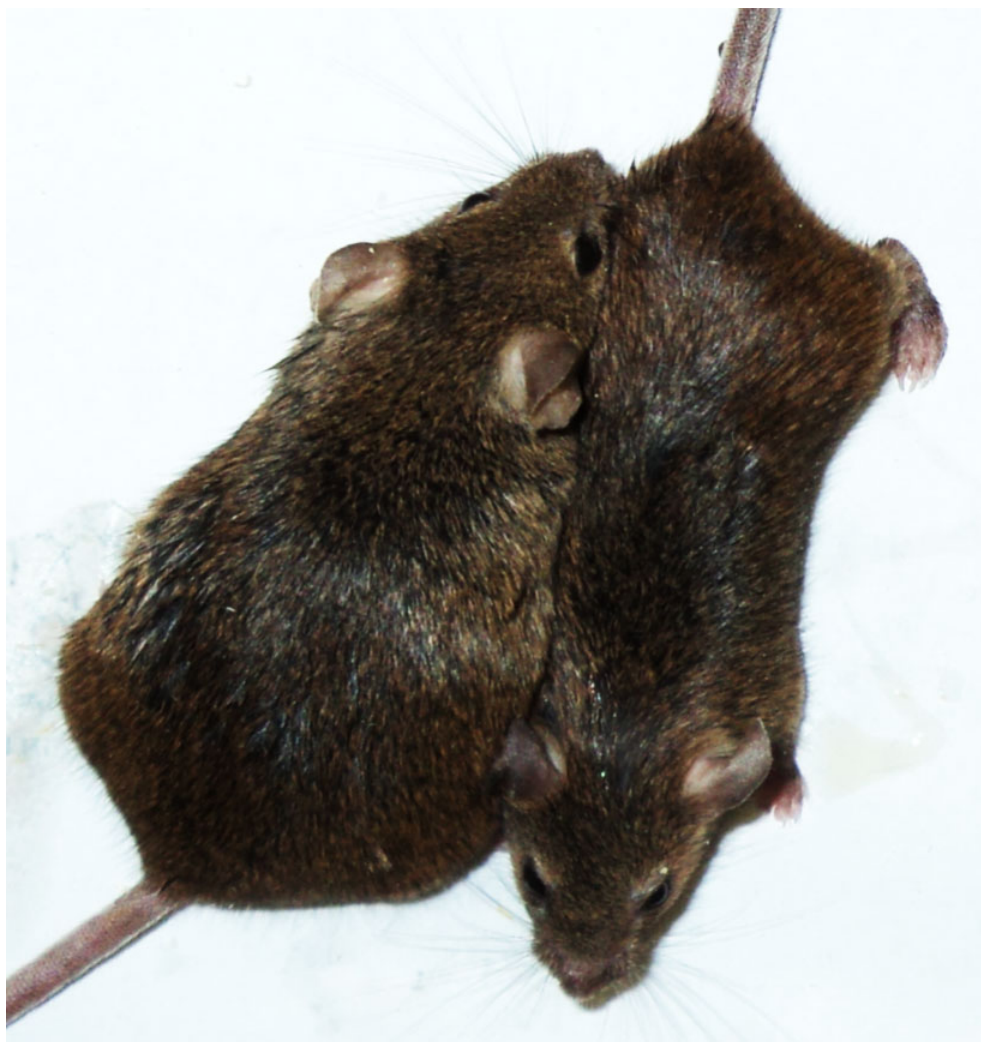


Рис. 5 — Мыши линии СЗН-А гипотиреодной (слева) и эутиреодной групп (справа) на 18-й неделе эксперимента

3.1.1. Изменение окраса шерсти лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом

На рисунках 5 и 6 показаны типичные мыши эу-, гипо- и гипертиреодной групп (рисунки 5, 6). Потемнение шерсти у мышей гипертиреодной группы было замечено на 16-й неделе эксперимента. У животных с индуцированным гипотиреозом на этом этапе исследования окрас шерсти не отличался от такового у мышей эутиреодной группы. Однако к 18-й неделе уже отмечалось уменьшение интенсивности окраски у гипотиреодных мышей по сравнению с эутиреодными. Максимальные различия в окрасе шерсти гипер-, гипо- и

эутиреоидной группы были достигнуты к 18-й неделе эксперимента и оставались стабильными на всем протяжении исследования. На рисунке видно исчезновение агути-окраса у гипертиреоидной мыши-меланиста и более светлые бока у гипотиреоидной мыши (рисунок 6).

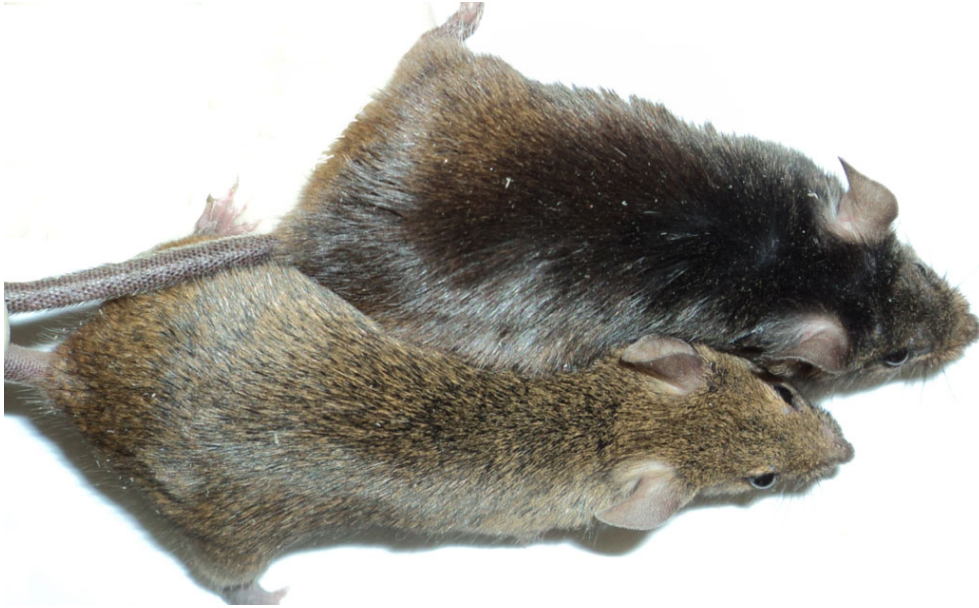


Рис. 6 — Мыши линии СЗН-А гипертиреоидной (вверху) и гипотиреоидной (внизу) групп на 18-й неделе эксперимента

3.1.2. Результаты исследования индивидуального поведения в тесте «открытое поле» лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипо- и гипертиреозом

Обращает на себя внимание тот факт, что количественные показатели практически всех компонентов исследовательской активности у гипотиреоидных мышей выше, чем у эутиреоидных, а у гипертиреоидных выше, чем у гипотиреоидных и, соответственно, эутиреоидных (см. таблицы 10–12). Данная закономерность наиболее выражена для локомоции (горизонтальной исследовательской активности), в меньшей степени — для подъемов на задние лапы (вертикальная исследовательская активность) и в еще меньшей степени — для заглядываний в отверстия (норковый рефлекс). Так, например,

горизонтальная исследовательская активность у гипертиреозидных мышей значительно отличалась от локомоции эутиреозидных и гипотиреозидных мышей, соответственно, $p < 0,05$ и $p < 0,01$. По вертикальной исследовательской активности группы гипо- и гипертиреозидных мышей достоверно не отличались между собой, однако этот показатель был существенно выше для обеих указанных групп относительно эутиреозидных мышей ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ для гипо- и гипертиреозидной групп соответственно). У гипертиреозидных мышей норковый рефлекс проявлялся чаще, чем у эутиреозидных животных ($p < 0,05$), и с высоким уровнем значимости отличался от гипотиреозидных животных ($p < 0,01$). При этом следует отметить, что, по нашим наблюдениям, самым продолжительным элементом поведения была локомоторная активность.

В отношении элементов поведения, на наш взгляд, характеризующих эмоциональное напряжение, наблюдаемая картина была несколько иной. Показатели эмоциональности у гипертиреозидных мышей были выше относительно эутиреозидных и гипотиреозидных животных ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Необходимо отметить, что данные различия выявлялись исключительно за счет числа проявлений груминга, в то время как количество уринаций и дефекаций у всех групп животных было приблизительно одинаковым (таблица 10).

Таблица 10 — Количество проявлений различных элементов поведения в открытом поле за 3 минуты у самок мышей линии СЗН-А с различным тиреоидным статусом на 3-й неделе эксперимента

Показатель	Эутиреоидные животные	Гипотиреоидные животные	Гипертиреоидные животные
Локомоция	47,3 ± 3,1	49,4 ± 3,1	47,3 ± 3,1
Подъем на задние лапы	7,5 ± 1,6	6,5 ± 2,4	9,1 ± 2,1
Заглядывания в отверстия	3,1 ± 0,9	3,8 ± 0,9	4,1 ± 1,1
Исследовательская активность	57,4 ± 1,9	60,1 ± 1,4	56,6 ± 1,8
Груминг	3,4 ± 0,9	4,0 ± 0,8	3,7 ± 1,1
Уринация	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,3
Дефекация	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,6	2,0 ± 0,8
Эмоциональность	5,7 ± 0,7	5,7 ± 0,9	6,2 ± 0,4

Примечание: достоверных различий между группами не получено.

Таблица 11 — Количество проявлений различных элементов поведения в открытом поле за 3 минуты у самок мышей линии СЗН-А с различным тиреоидным статусом на 18-й неделе эксперимента

Показатель	Эутиреоидные животные (n ₁ = 15)	Гипотиреоидные животные (n ₂ = 10)	Гипертиреоидные животные (n ₃ = 8)
Локомоция	47,3 ± 3,1	54,7 ± 2,4	63,3 ± 1,9 ““” **
Подъём на задние лапы	7,0 ± 1,3	17,3 ± 2,1**	20,4 ± 3,4***
Заглядывания в отверстия	3,1 ± 0,9	4,7 ± 0,5	6,6 ± 0,4*“ “
Исследовательская активность	57,4	76,7	90,3
Груминг	3,4 ± 0,9	2,5 ± 0,6	5,4 ± 0,4*“ “
Уринация	0,6 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3
Дефекация	1,7 ± 0,6	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,5
Эмоциональность	5,7	5,0	8,5

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,005, “p < 0,05, ““p < 0,01;

* — отличия от эутиреоидных, “ — отличия от гипотиреоидных

Таблица 12 — Количество проявлений различных элементов поведения в открытом поле за 3 минуты у самок мышей линии СЗН-А с различным тиреоидным статусом на 40-й неделе эксперимента

Показатель	Эутиреоидные животные ($n_1 = 11$)	Гипотиреоидные животные ($n_2 = 8$)	Гипертиреоидные животные ($n_3 = 7$)
Локомоция	$48,1 \pm 4,2$	$38,2 \pm 3,2$	$65,9 \pm 2,1$ **, ****
Подъем на задние лапы	$9,2 \pm 1,6$	$7,4 \pm 2,3$	$19,3 \pm 2,9$ **, ****
Заглядывания в отверстия	$5,1 \pm 1,4$	$1,3 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,8$ “
Исследовательская активность	62,4	46,9	92,0
Груминг	$3,4 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,4$ *
Уринация	$0,9 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,6$ *, “
Дефекация	$1,7 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,4$ “
Эмоциональность	6,0	6,1	9,4

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$, “ $p < 0,05$, **** $p < 0,01$;

* — отличия от эутиреоидных, “ — отличия от гипотиреоидных.

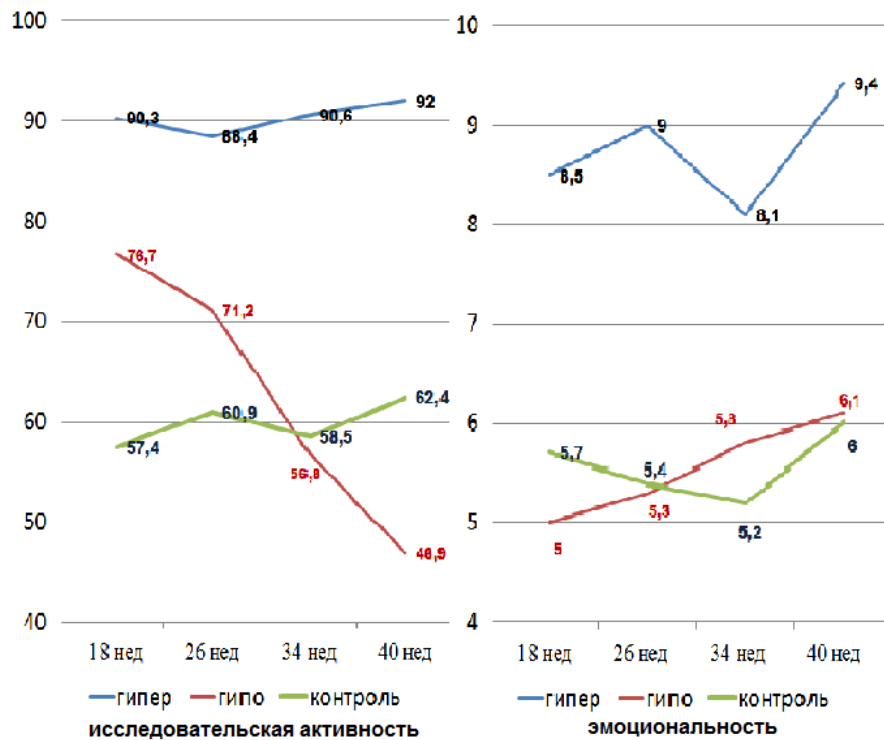


Рис. 7 — Динамика исследовательской активности и эмоциональности у мышей линии СЗН-А при различном тиреоидном статусе

Все зарегистрированные элементы поведения сгруппированы нами в две категории, одна из которых характеризует исследовательскую активность мышей, а вторая — их эмоциональность. Сразу следует отметить, что груминг чаще всего относят к мотивационной категории «самообеспечение». Однако этот элемент поведения, часто появляющийся у животных в незнакомой стрессирующей ситуации, иногда трактуют как «смещенную активность». В данном конкретном случае мы склонны считать груминг именно «смещенным», неадекватным ситуации элементом поведения, который наряду с уриной и дефекацией отражает повышенное эмоциональное напряжение животных [35, 60].

Обращает на себя внимание тот факт, что количественные показатели практически всех компонентов исследовательской активности у гипертиреоидных мышей выше, чем у остальных двух групп на протяжении эксперимента. Данная закономерность наиболее выражена для локомоции (горизонтальной исследовательской активности), в меньшей степени — для подъемов на задние лапы (вертикальная исследовательская активность) и в еще меньшей степени — для заглядываний в отверстия (норковый рефлекс) (таблицы 10–12). Обращает на себя внимание постепенное снижение исследовательской деятельности в гипотиреоидной группе на протяжении всего эксперимента (рисунок 7), что более всего выражено для норкового рефлекса (таблицы 10–12) [13].

В отношении элементов поведения, на наш взгляд, характеризующих эмоциональное напряжение, в исследуемом наблюдении картина несколько отличалась. Показатели для гипотиреоидных и эутиреоидных мышей практически не различались на протяжении всего эксперимента, тогда как показатели эмоциональности у гипертиреоидных мышей были выше относительно остальных двух групп также на протяжении всего эксперимента (таблицы 10–12, рисунок 7).

3.1.3. Содержание моноаминов в различных структурах головного мозга при измененном тиреоидном статусе

Таблица 13 — Содержание моноаминов в медиальной префронтальной коре, стриатуме, обонятельном бугорке и гиппокампе у самок мышей линии СЗН-А при медикаментозно измененном тиреоидном статусе

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
ГИПЕРТИРЕОЗ				
ДА	0,199 ± 0,029	5,452 ± 0,407 ^{*,#}	2,348 ± 0,621 ^{*,#}	8,328 ± 0,263 ^{*,#}
ДОФУК	0,044 ± 0,019	0,699 ± 0,088	0,837 ± 0,115	0,854 ± 0,183
ГВК	0,059 ± 0,006 ^{*,##}	0,488 ± 0,087	0,308 ± 0,068	0,219 ± 0,035
НА	0,197 ± 0,086	0,367 ± 0,071 ^{**,#}	0,862 ± 0,167 ^{*,##}	0,811 ± 0,081
5-НТ	1,984 ± 0,043 [#]	2,126 ± 0,038	1,174 ± 0,051	2,075 ± 0,328 [#]
5-ГИУК	2,611 ± 0,175 [#]	5,214 ± 0,231 [#]	7,071 ± 0,852	7,423 ± 0,598 [#]
ГИПОТИРЕОЗ				
ДА	0,051 ± 0,09	9,075 ± 0,480	5,928 ± 0,811	4,411 ± 0,393
ДОФУК	0,034 ± 0,116	0,717 ± 0,105	0,765 ± 0,231	0,522 ± 0,234
ГВК	0,015 ± 0,004 [*]	0,601 ± 0,055	0,305 ± 0,068	0,085 ± 0,029 [*]
НА	0,148 ± 0,026	0,096 ± 0,034	0,153 ± 0,088	0,754 ± 0,090
5-НТ	1,217 ± 0,263 [*]	2,439 ± 0,169	3,059 ± 1,209	1,173 ± 0,148 [*]
5-ГИУК	1,419 ± 0,140 [*]	2,130 ± 0,241 [*]	5,266 ± 0,959	3,262 ± 0,348 [*]
КОНТРОЛЬ				
ДА	0,051 ± 0,011	8,182 ± 0,360	4,871 ± 0,461	5,016 ± 0,663
ДОФУК	0,027 ± 0,098	0,549 ± 0,088	0,783 ± 0,142	0,541 ± 0,094
ГВК	0,039 ± 0,010	0,428 ± 0,102	0,308 ± 0,068	0,203 ± 0,076
НА	0,271 ± 0,012	0,109 ± 0,078	0,304 ± 0,064	0,631 ± 0,1091
5-НТ	1,948 ± 0,026	2,296 ± 0,271	1,660 ± 0,178	1,704 ± 0,209
5-ГИУК	2,414 ± 0,263	4,639 ± 0,731	5,759 ± 0,933	6,880 ± 0,254

Примечание: * p < 0,05, ** p < 0,01, # p < 0,05, ## p < 0,01;

* — отличия от эутиреоидных, # — отличия от гипотиреоидных

По содержанию НА в коре головного мозга и гиппокампе в исследуемых группах достоверных различий не выявлено (см. таблицу 14). Достоверное повышение НА выявлено в стриатуме и обонятельном бугорке в группе лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипертиреозом, гипотиреоидная группа по содержанию данного нейромедиатора не отличалась от группы контроля [44].

При сравнении уровней НА в симметричных структурах головного мозга отмечалась асимметрия по этому показателю в обонятельном бугорке во всех группах лабораторных животных — увеличение данного нейромедиатора в правом обонятельном бугорке, в других структурах (коре головного мозга, гиппокампе и стриатуме) асимметрии не выявлено [28].

Содержание ДА в коре и гиппокампе у лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипертиреозом было достоверно выше, чем в аналогичных структурах головного мозга при гипо- и эутиреозе, а в обонятельном бугорке и стриатуме – ниже. Необходимо отметить, что гипотиреоидная группа по содержанию данного нейромедиатора не отличалась от контроля [44].

При сравнении уровня ДА в симметричных структурах головного мозга отмечалось снижение ДА в левом гиппокампе у эу- и гипотиреоидных самок мышей линии СЗН-А по этому показателю. У лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипертиреозом, а также в коре головного мозга, обонятельном бугорке и стриатуме у лабораторных животных гипо- и эутиреоидных группа асимметрии не выявлено [28].

При исследовании метаболитов дофамина ДОФУК и ГВК выявлены следующие различия. Несмотря на тенденцию к повышению содержания ДОФУК в гиппокампе у лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипертиреозом в исследуемых структурах головного мозга достоверных различий между группами выявлено не было. Уровень ГВК — другого метаболита ДА — был достоверно снижен в гиппокампе и коре головного мозга у гипотиреоидных животных и достоверно повышен в коре головного мозга у гипертиреоидных лабораторных животных [44].

Во всех исследуемых структурах головного мозга асимметрии по содержанию ГВК и ДОФУК не установлено [28].

При исследовании серотонинергической системы отмечено снижение уровня 5-НТ в коре и гиппокампе лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипотиреозом в сравнении с контролем и гипертиреозом. Необходимо отметить, что по содержанию 5-НТ в обонятельном бугорке и стриатуме достоверных различий между группами не выявлено [44].

При сравнении уровней 5-НТ в симметричных структурах головного мозга отмечалась асимметрия в эу- и гипертиреоидной группах: уровень данного нейромедиатора справа был выше, чем слева [28].

Уровень метаболита 5-НТ-5-ГИУК отражает тенденцию уровня серотонина: было установлено снижение данного метаболита в коре головного мозга, стриатуме и гиппокампе лабораторных животных с медикаментозно индуцированным гипотиреозом в сравнении с контролем и гипертиреозом, достоверных различий по содержанию 5-ГИУК в обонятельном бугорке не выявлено [44].

При изучении асимметрии по уровню нейромедиаторов отмечалось снижение содержания 5-ГИУК в левом стриатуме в гипотиреоидной группе лабораторных животных, при этом асимметрия по содержанию самого 5-НТ не выявлена.

Таблица 14 — Содержание моноаминов в симметричных структурах головного мозга у потомства P1 мышей линии СЗН-А (контрольная группа)

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
САМКИ (n = 11)				
ДА	0,186 ± 0,009 ^{*1}	0,657 ± 0,054 ^{*6}	1,765 ± 0,137 ^{*7}	0,064 ± 0,023 ^{*10}
ДОФУК	0,078 ± 0,032 ^{**2}	1,378 ± 0,123	0,513 ± 0,088	0,014 ± 0,005 ^{**11}
ГВК	0,080 ± 0,011 ^{*3}	0,357 ± 0,175	0,158 ± 0,165	0,022 ± 0,017 ^{*12}
НА	0,178 ± 0,081	0,425 ± 0,077	0,543 ± 0,091	0,531 ± 0,133

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
5-НТ	0,193 ± 0,067 ^{*4}	0,343 ± 0,173	0,518 ± 0,066 ^{*8}	0,556 ± 0,014
5-ГИУК	0,267 ± 0,038 ^{*5}	0,445 ± 0,263	0,593 ± 0,161 ^{*9}	0,531 ± 0,012
САМЦЫ (n = 14)				
ДА	0,306 ± 0,056 ^{*1}	0,314 ± 0,032 ^{*6}	0,744 ± 0,119 ^{*7}	0,021 ± 0,011 ^{*10}
ДОФУК	0,419 ± 0,035 ^{**2}	1,105 ± 0,158	0,225 ± 0,085	0,119 ± 0,038 ^{**11}
ГВК	0,193 ± 0,012 ^{*3}	0,178 ± 0,275	0,101 ± 0,135	0,065 ± 0,013 ^{*12}
НА	0,175 ± 0,081	0,325 ± 0,073	0,352 ± 0,093	0,523 ± 0,123
5-НТ	0,062 ± 0,027 ^{*4}	0,336 ± 0,138	0,159 ± 0,052 ^{*8}	0,453 ± 0,015
5-ГИУК	0,107 ± 0,021 ^{*5}	0,136 ± 0,268	0,203 ± 0,054 ^{*9}	0,539 ± 0,043

Примечание: степень достоверности различий признака между группами * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; литерами обозначены симметричные структуры.

У самок в левом гиппокампе содержание ДА было столь низким, что нашими методами его определить не удалось, в то время как в правом гиппокампе самок ДА отчетливо определялся, хотя его уровень был достоверно ниже, чем у самцов ($p < 0,05$) (таблица 14).

По содержанию ДОФУК и ГВК в гиппокампе достоверных различий между группами выявлено не было, однако в гиппокампе всех самок, в отличие от самцов, содержание этого вещества было неизмеримо мало. В коре головного мозга самок, наряду со сниженным уровнем ДА, наблюдалось пониженное содержание его метаболитов — ДОФУК ($p < 0,01$ слева и $p < 0,05$ справа) и ГВК ($p < 0,01$).

В обонятельном бугорке и стриатуме наблюдалась противоположная картина. В этих структурах мозга содержание ДА у самок было достоверно выше, чем у самцов ($p < 0,01$). Эти различия сопровождались повышенным уровнем метаболитов ДА в обонятельном бугорке самок, при этом достоверные половые различия по содержанию ДОФУК выявлены в обеих половинах мозга ($p < 0,001$), а по ГВК — только слева ($p < 0,05$). У самок и самцов в стриатуме и обонятельном бугорке содержание ДА и его метаболитов было симметричным.

Содержание метаболита (5-ГИУК) серотонина у самок был выше в коре и обонятельном бугорке, чем у самцов ($p < 0,05$). Повышенное содержания 5-ГИУК у самок по сравнению с самцами также отмечалось в левом стриатуме ($p < 0,05$), хотя по содержанию самого 5-НТ в стриатуме половые различия выявлены не были.

Необходимо отметить, что по содержанию 5-НТ в обонятельном бугорке у самок была выявлена асимметрия: уровень этого медиатора справа был выше, чем слева ($p < 0,05$)

Если у самок была обнаружена асимметрия по содержанию самого 5-НТ, то у самцов она выявлялась в отношении его метаболита — 5-ГИУК: отмечено достоверное преобладание этого вещества в правом гиппокампе ($p < 0,001$) и выраженные тенденции к преобладанию 5-ГИУК в правом обонятельном бугорке ($p = 0,054$) и правом стриатуме ($p = 0,068$) по сравнению с аналогичными левыми структурами.

Таблица 15 — Содержание моноаминов в симметричных структурах головного мозга у потомства P1 мышей линии СЗН-А, гестационный период которых протекал в условиях экспериментального гипертиреоза

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
САМКИ (n = 10)				
ДА	0,173 ± 0,038	0,323 ± 0,093	1,727 ± 0,128	0,104 ± 0,062
ДОФУК	0,225 ± 0,035	1,375 ± 0,121	0,487 ± 0,073	0,032 ± 0,025
ГВК	0,073 ± 0,035	0,325 ± 0,178	0,153 ± 0,163	0,029 ± 0,019
НА	0,395 ± 0,097	0,695 ± 0,073	0,502 ± 0,076	0,610 ± 0,164
5-НТ	0,093 ± 0,079	0,341 ± 0,148	0,435 ± 0,089	0,556 ± 0,011
5-ГИУК	0,249 ± 0,066	0,443 ± 0,093	0,582 ± 0,213	0,432 ± 0,013
САМЦЫ (n = 12)				
ДА	0,234 ± 0,367	0,325 ± 0,015	0,721 ± 0,128	0,165 ± 0,265
ДОФУК	0,413 ± 0,037	1,103 ± 0,138	0,223 ± 0,085	0,121 ± 0,029
ГВК	0,191 ± 0,018	0,173 ± 0,273	0,105 ± 0,132	0,025 ± 0,018

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
НА	0,173 ± 0,083	0,823 ± 0,035	0,349 ± 0,091	0,523 ± 0,129
5-НТ	0,171 ± 0,048	0,332 ± 0,135	0,432 ± 0,053	0,451 ± 0,015
5-ГИУК	0,163 ± 0,148	0,328 ± 0,170	0,487 ± 0,053	0,525 ± 0,013

При сравнении уровней моноаминов в симметричных отделах головного мозга у потомства лабораторных животных, рожденных от самок, гестационный период которых протекал в условиях выраженного гипо- и гипертиреоза, достоверных различий не получено. Однако, учитывая относительно небольшую выборку потомства P1: общее количество лабораторных животных составило 25, 22 и 20 особей в группе сравнения, гипер- и гипотиреоза соответственно, — увеличение количества наблюдений, возможно, повлияет на определение тенденции.

Таблица 16 — Содержание моноаминов в симметричных структурах головного мозга у потомства P1 мышей линии СЗН-А, гестационный период которых протекал в условиях экспериментального гипотиреоза

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
САМКИ (n = 9)				
ДА	0,173 ± 0,098	0,653 ± 0,132	2,231 ± 0,183	0,051 ± 0,093
ДОФУК	0,223 ± 0,051	1,134 ± 0,051	0,509 ± 0,251	0,116 ± 0,081
ГВК	0,123 ± 0,098	0,355 ± 0,173	0,221 ± 0,073	0,027 ± 0,068
НА	0,189 ± 0,044	0,823 ± 0,035	0,581 ± 0,111	0,532 ± 0,115
5-НТ	0,089 ± 0,024	0,345 ± 0,171	0,489 ± 0,133	0,557 ± 0,188
5-ГИУК	0,261 ± 0,068	0,123 ± 0,044	0,581 ± 0,098	0,532 ± 0,165
САМЦЫ (n = 11)				
ДА	0,246 ± 0,188	0,325 ± 0,103	0,719 ± 0,071	0,029 ± 0,011

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
ДОФУК	0,418 ± 0,124	1,102 ± 0,171	0,218 ± 0,051	0,121 ± 0,098
ГВК	0,195 ± 0,171	0,174 ± 0,063	0,209 ± 0,133	0,025 ± 0,071
НА	0,203 ± 0,095	0,321 ± 0,081	0,523 ± 0,091	0,519 ± 0,035
5-НТ	0,052 ± 0,104	0,331 ± 0,028	0,431 ± 0,148	0,451 ± 0,081
5-ГИУК	0,154 ± 0,028	0,203 ± 0,063	0,489 ± 0,068	0,235 ± 0,115

3.2. Экспрессия маркеров пролиферации и ангиогенеза

Уровни экспрессии маркеров ангиогенеза, а также глиального фибриллярного кислого белка в неокортексе и зоне СА1 гиппокампа головного мозга мышей линии СЗН-А [13] представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Уровни экспрессии маркеров ангиогенеза и GFAP в головном мозге самок мышей линии СЗН-А с различным тиреоидным статусом на 40-й неделе эксперимента

Исследуемый антиген	Эутиреоидные животные (n = 7)		Гипотиреоидные животные (n = 8)		Гипертиреоидные животные (n = 11)	
	уровень экспрессии, %		уровень экспрессии, %		уровень экспрессии, %	
	неокортекс	гиппокамп СА1	неокортекс	гиппокамп СА1	неокортекс	гиппокамп СА1
VEGF	48,6 ± 32,3	44,3 ± 25,6	23,8 ± 18,0	26,3 ± 14,9	72,7 ± 19,1#	79,1 ± 19,3#
GFAP	20,9 ± 11,6	32,3 ± 18,9	9,3 ± 4,9	10,7 ± 6,2	30 ± 16,6#	38,8 ± 15,4#
PDGFR-α	5,0 ± 4,6	4,3 ± 4,2	26,9 ± 13,3*	27,5 ± 14,8*	5,9 ± 3,6#	4,6 ± 4,5#

Примечание: * p < 0,05 (отличия от эутиреоидных), # p < 0,05 (отличия от гипотиреоидных)

Как следует из таблицы 17, при гипотиреозе отмечается снижение экспрессии GFAP и повышение экспрессии PDGFR-α (рисунок 9), а также отмечается тенденция к снижению факторов ангиогенеза (VEGF), при

гипертиреозе отмечается повышение экспрессии GFAP (рисунок 8) и VEGF (рисунки 10, 11).

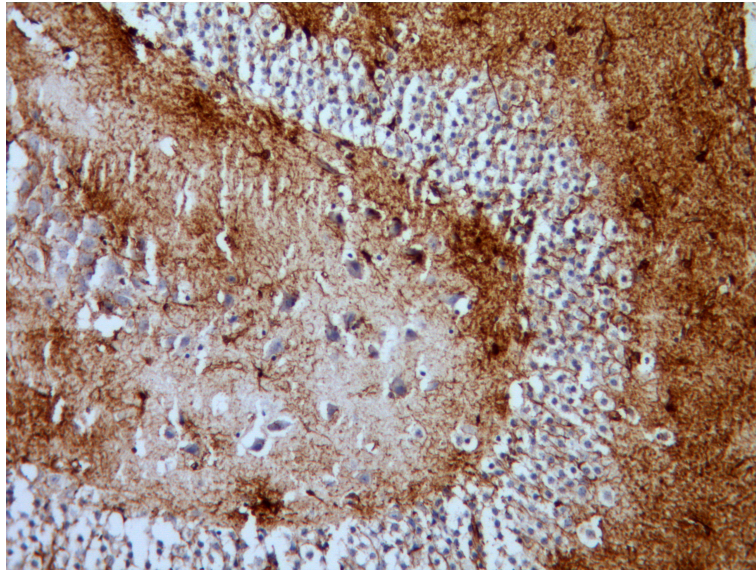


Рис. 8 — Гиперэкспрессия GFAP в ткани гиппокампа, увеличение x200

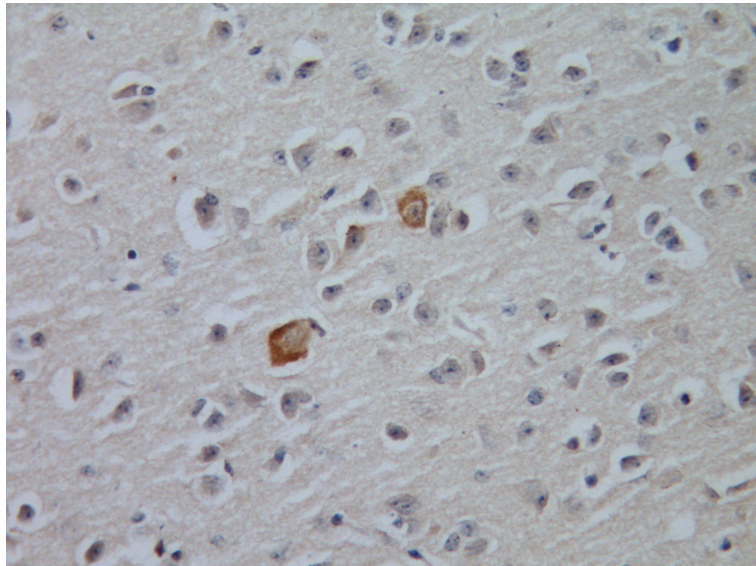


Рис. 9 — Экспрессия PDGF в ткани гиппокампа, увеличение x200

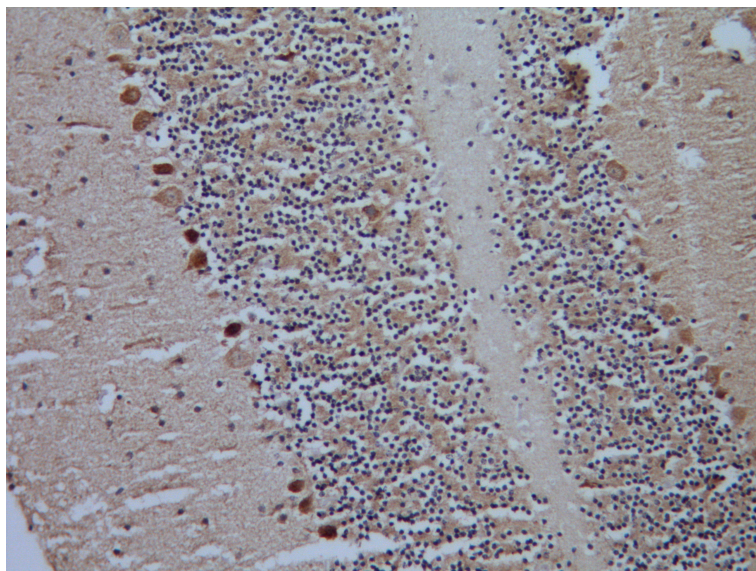


Рис. 10 — Экспрессия VEGF в коре головного мозга, увеличение x200

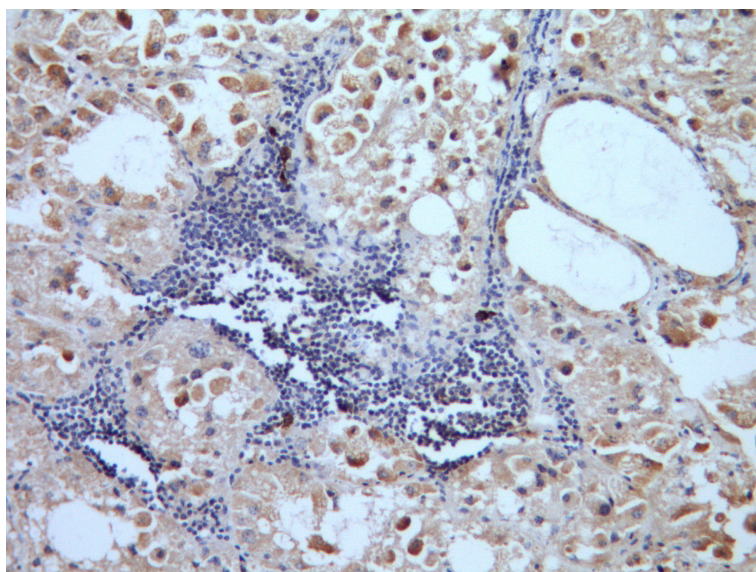


Рис. 11 — Экспрессия VEGF в гиппокампе, увеличение x400

3.3. Электронная микроскопия коры головного мозга

3.3.1. Контроль

Нейроны в большинстве своем нормохромные и имеют признаки повышенной функциональной активности, что проявляется в гипертрофии некоторых органелл (КГ, ЭР), большом количестве рибосом и наличии крупных фаголизосом разного размера (рисунок 12).

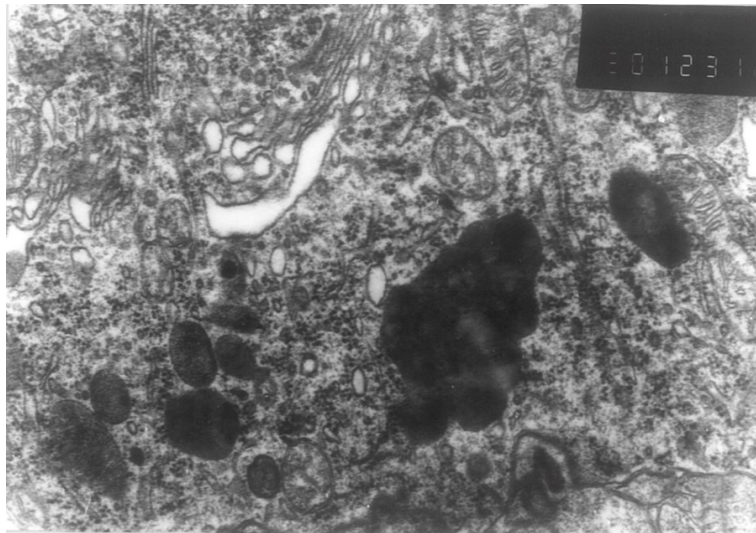


Рис. 12 — Нормохромный нейрон с признаками высокой функциональной активности, увеличение $\times 20000$

Олигодендроциты так же, как и нейротропы в целом, имеют типичную структуру кариоплазмы и часто окружены почти неизменными МВ, особенно в плане строения миелиновой оболочки, но они могут иметь умеренную дистрофию осевых цилиндров по светлому типу (рисунок 13).

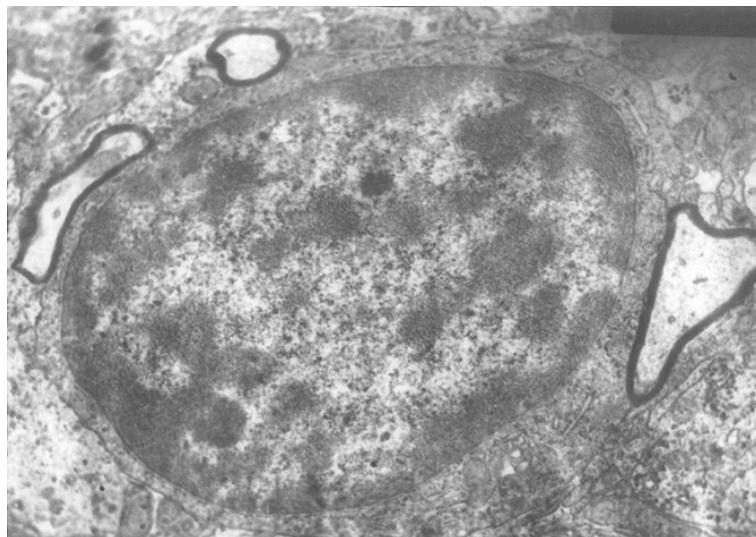


Рис. 13 — ОЦ с типичной структурой кариоплазмы и умеренно измененными, прилежащими к нему МВ, с почти прозрачными ОЦ, увеличение $\times 20000$

Иногда в контакте с нейроном обнаруживаются ОДЦ с отчетливыми признаками апоптоза, проявляющимися в резком изменении рисунка хроматина в ядре, глыбки которого могут располагаться в виде спиц колеса неправильной формы (рисунок 14).

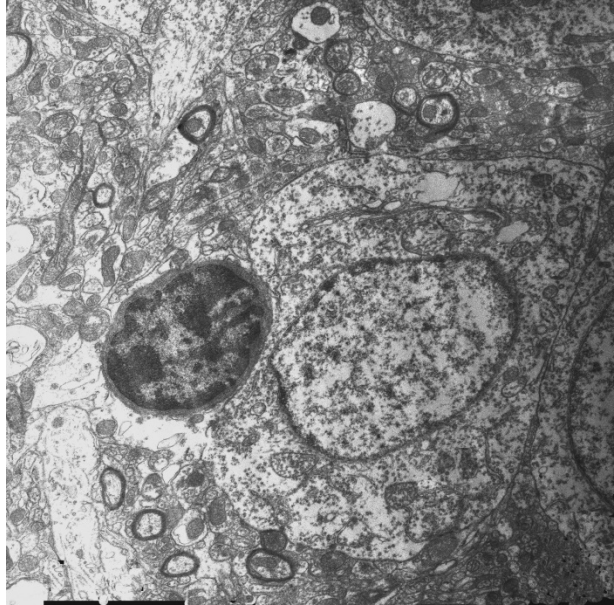


Рис. 14 — ОДЦ, находящийся в тесном контакте с мелким нормохромным нейроном, имеет признаки апоптоза, увеличение $\times 3000$

У МВ, находящихся в нейропиле, миелиновая оболочка сохраняет регулярный ламеллярный рисунок, но в миелине встречаются также и размытые участки с нечетким рисунком. ОЦ могут быть как заполнены нейрофибриллами, так и вакуолизированы, причем вакуоль плотно контактирует с сильно измененной Мх, имеющей размытые матрикс и кристы. В отдельных миелиновых волокнах встречаются профили более мелких миелиновых волокон, вероятно, вследствие измененной пространственной картины (рисунки 15, 16).

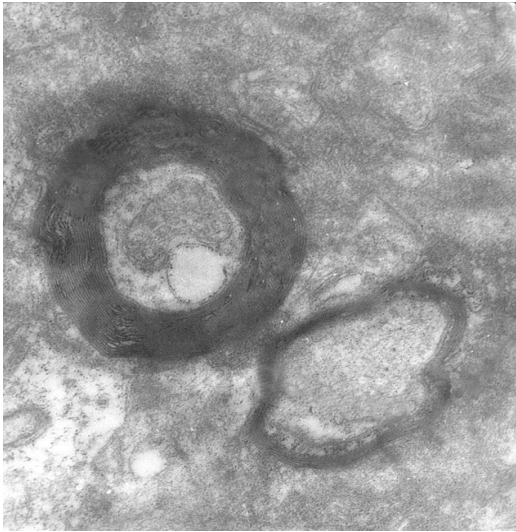


Рис. 15

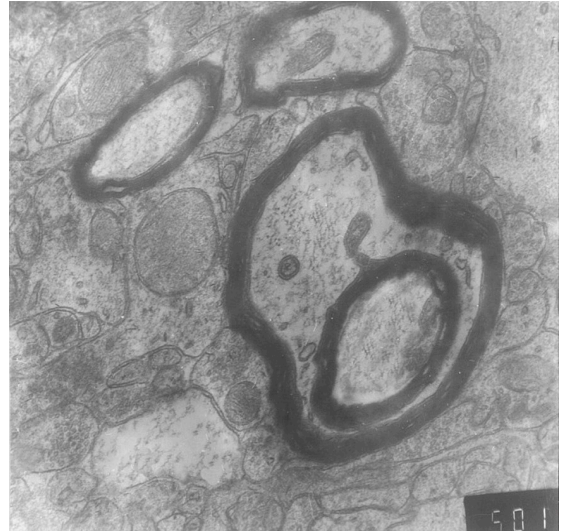


Рис. 16

МВ, располагающиеся в нейропиле и имеющие умеренно измененные ОЦ (подробности в тексте). Рядом лежащие безмиелиновые волокна изменены по типу светлой дистрофии, увеличение $\times 20000$

Большинство профилей безмиелиновых волокон содержит достаточное количество нейрофиламентов, которые могут располагаться неправильным образом, то есть достаточно хаотично, и к тому же в их осевых цилиндрах могут находиться прозрачные вакуоли и Мх с не очень четкими кристами и просветленным матриксом (рисунок 17).

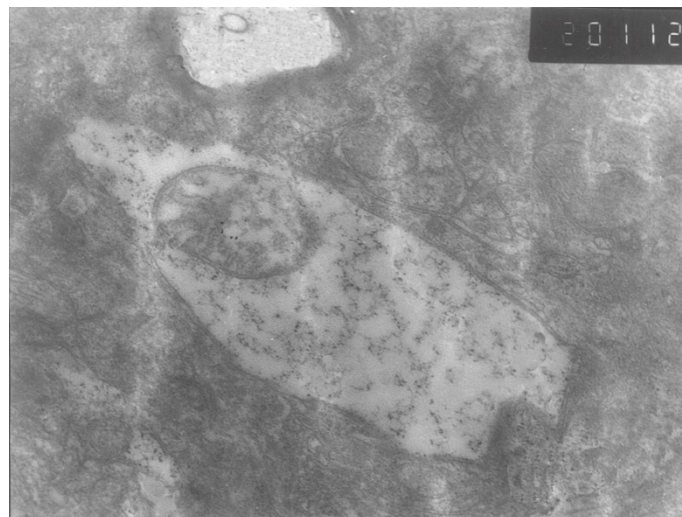


Рис. 17 — Безмиелиновое волокно с умеренно дистрофичным ОЦ и также с Мх, имеющей умеренно измененную структуру матрикса и крист, увеличение $\times 20000$

Во встречающихся аксо-аксональных или аксо-дендритных синапсах при достаточно большом числе везикул синаптическая зона может быть размытой (рисунок 18).

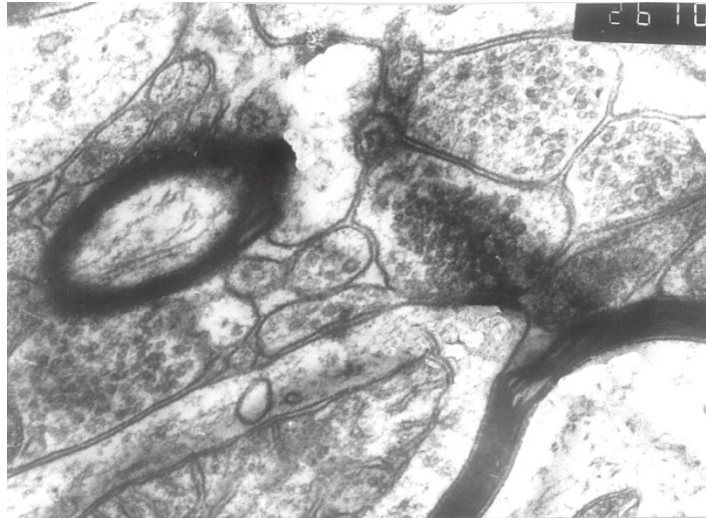


Рис. 18 — Синаптические терминалы, содержащие большое количество везикул, но не имеющие четко оформленной синаптической щели, увеличение x26000

3.4. Гипотиреоз

В нормохромных нейронах встречается деструкция КГ в виде резко расширенных, оптически пустых вакуолей, образованных, по-видимому, отечными цистернами КГ, но при этом Мх имеют нормальные размеры, большое количество крист и светлый матрикс, а на границе некоторых из нейронов встречаются контактирующие между собой и с цитолеммой Мх. Иногда в нормохромных нейронах Мх контактируют с ядерной мембраной и канальцем ЭР, которой имеет темный матрикс (рисунки 19, 20).

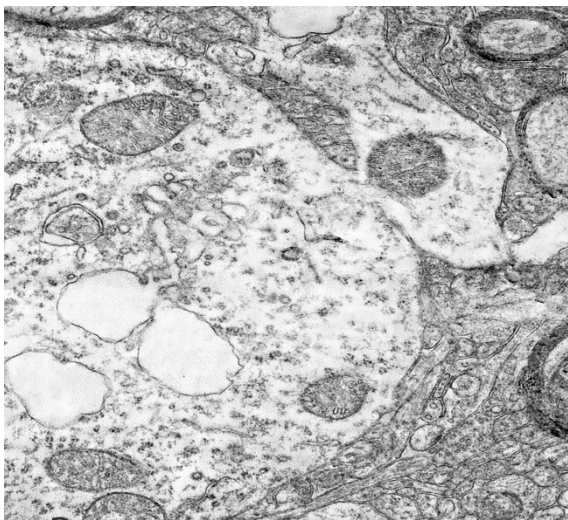


Рис. 19 — Нормохромный нейрон с умеренной деструкцией КГ и резко расширенными прозрачными канальцами ЭР. Мх нормальной структуры, располагающиеся как в цитоплазме, так и в дендрите и контактирующие с цитолеммой, увеличение $\times 8000$

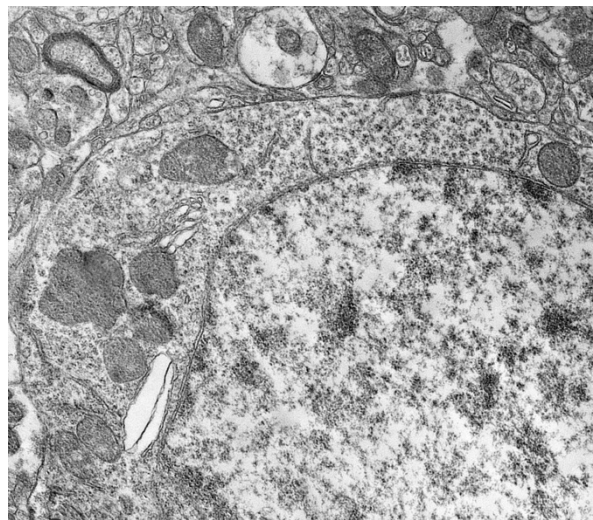


Рис. 20 — Ядро с нетипичным распределением хроматина в кариоплазме. Слева от ядра умеренно расширенные канальцы КГ и несколько фагосом неправильной формы. Также в цитоплазме много полирибосом и единичные Мх нормальной структуры (в правом верхнем углу) вблизи ядра, увеличение $\times 6000$

В некоторых нормохромных нейронах наблюдаются признаки повышенной белоксинтезирующей активности (рисунок 21). Также встречаются нормохромные нейроны с признаками низкой функциональной активности, имеющие единичные канальцы ЭР, мелкие Мх, немногочисленные полирибосомы (рисунок 22).

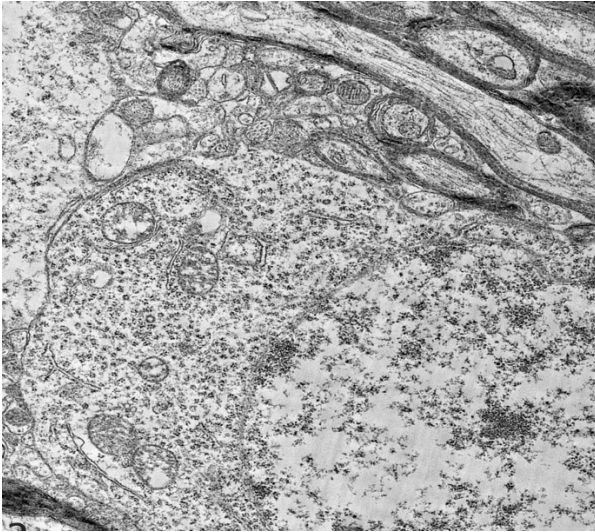


Рис. 21 — Нейрон с почти типичной структурой кариоплазмы, многочисленными полирибосомами в цитоплазме, Мх, каналцы Эр и КГ имеют обычную структуру, увеличение x5000

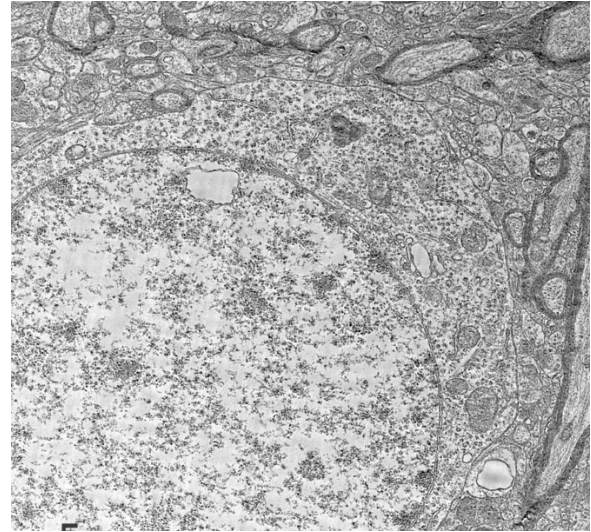


Рис. 22 — Нейрон с обычной структурой кариоплазмы, в цитоплазме измененные Мх, немногочисленные полирибосомы и каналцы Эр, увеличение x3000

Нормохромные нейроны с признаками усиления белок-синтезирующей активности имеют извилистый контур ядра с глубокими инвагинациями, большое количество полирибосом в цитоплазме и канальцев Эр, множество небольших по размеру Мх и хорошо развитый КГ (рисунок 23).

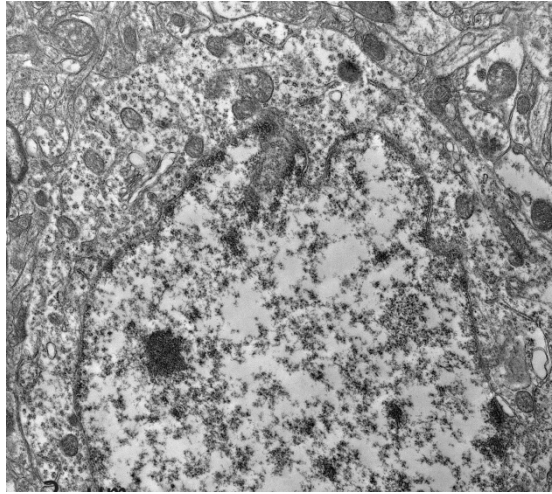


Рис. 23 — Нормохромный нейрон с признаками усиления белоксинтезирующей активности, увеличение $\times 5000$

Вблизи нейронов с высокой функциональной активностью в нейропиле встречаются плотные гигантских размеров Мх неправильной формы, с большим количеством крист (рисунок 24).

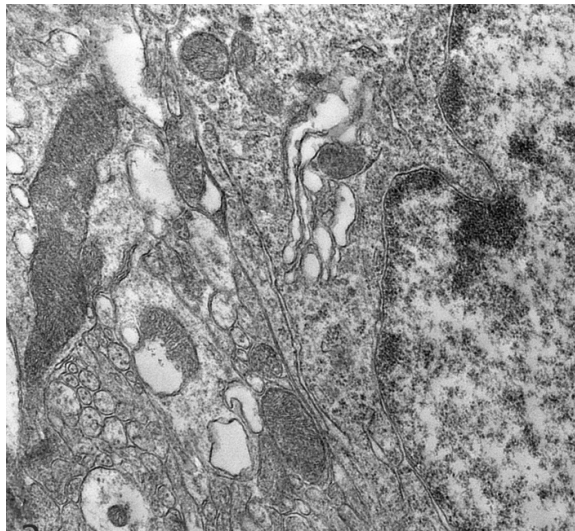


Рис. 24 — Нормохромный нейрон с высокой функциональной активностью (справа) и гигантская Мх неправильной формы (слева), увеличение $\times 8000$

В близкорасположенных нейронах цитоплазма может иметь различную плотность и в обоих нейронах наблюдаются крупные вакуоли за счет резко расширенных канальцев ЭР. В нейроне с большей плотностью цитоплазмы — крупные ЛФГ и Мх с темным матриксом (рисунок 25).

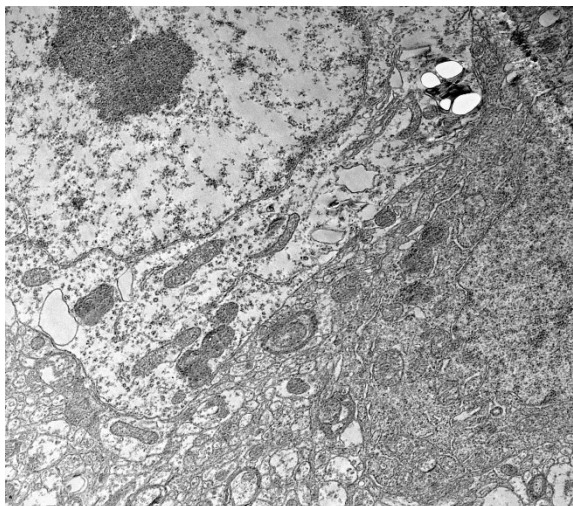


Рис. 25 — Два близко расположенных нейрона, один из которых нормохромный, второй — гиперхромный. Первый имеет большое количество вакуолей, по-видимому, образованных за счет резко растянутых канальцев ЭР. В цитоплазме обоих нейронов — Мх с темным матриксом и много ЛФГ, увеличение x4000

Нормохромный нейрон может находиться рядом с олигодендроцитом в участке коры головного мозга, прилегающем к белому веществу. В области их мембранного контакта наблюдается 4 синцитиальные перфорации. Мх в нейроне нормальных размеров. В осевых цилиндрах некоторых миелинизированных волокон — дезориентация нейрофиламентов. При рассмотрении протяженного контакта олигодендроцита и нормохромного нейрона в цитоплазме нейрона определяется большое количество крупных ЛФГ и деструктивно измененный КГ (рисунок 26).

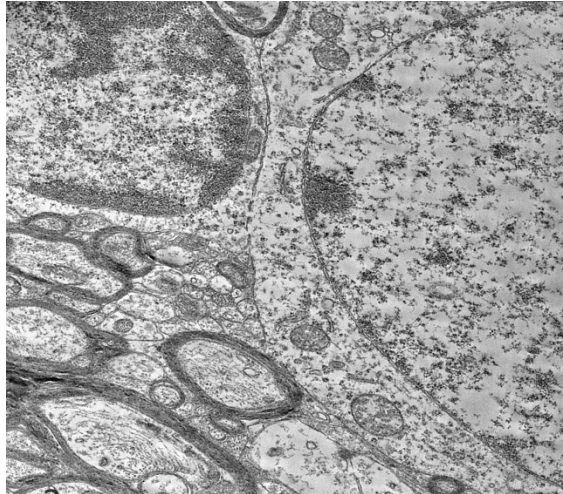


Рис. 26 — Нормохромный нейрон (справа) в контакте с олигодендроцитом (слева). В нейроне гетерохроматин ядра распределен типичным образом, в цитоплазме умеренно измененные Мх. В области контакта нейрона с ОДЦ — синтициальные перфорации, увеличение $\times 5000$

В умеренно гиперхромных нейронах на фоне оптически плотной цитоплазмы вследствие обилия рибосом, расположенных на мембранах и в свободном состоянии, и полирибосом хорошо различимы другие деструктивно измененные органеллы: единичные и измененные канальцы КГ с отечными цистернами, Мх с не до конца разрушенными кристами, узкие растянутые канальцы ЭР, а также крупные фаголизосомы (рисунок 27).

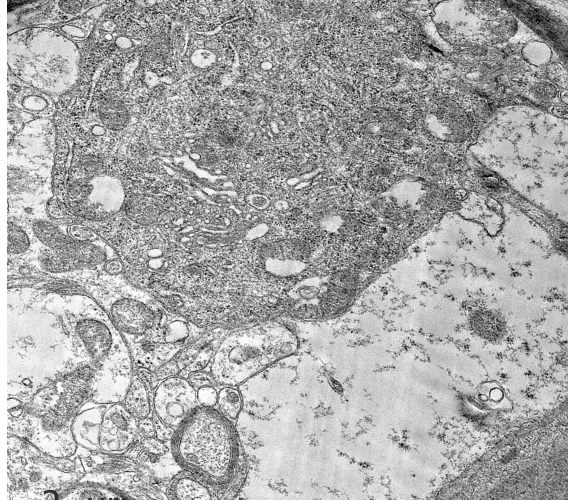
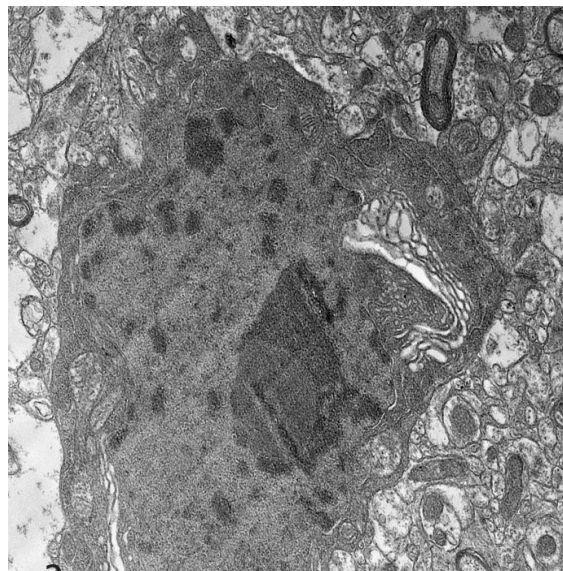
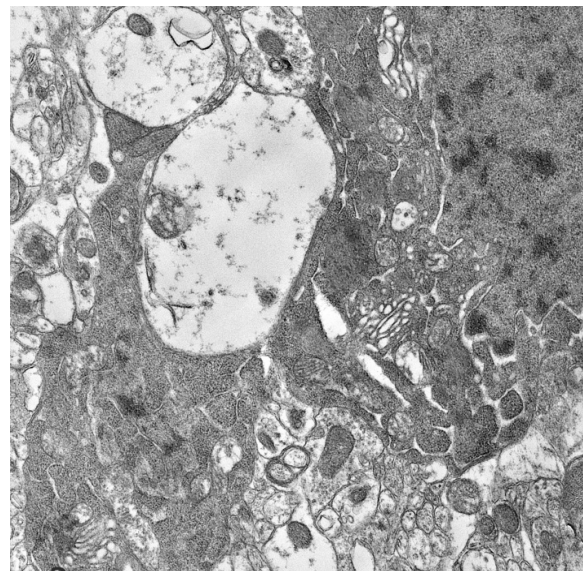


Рис. 27 — Участок цитоплазмы гиперхромного нейрона с органеллами, возможно, в стадии обратимых изменений, увеличение $\times 6000$

В других гиперхромных нейронах имеются признаки необратимой дегенерации по типу некроза, когда ввиду повышенной плотности цитоплазмы невозможно различить органеллы. В ядре — гипертрофированное ядрышко, а глыбки гетерохроматина распределены по всей кариоплазме (морфологический признак начальной стадии апоптоза). В электронноплотной цитоплазме — множество Мх с просветленным матриксом, резко измененные цистерны КГ (рисунок 28А). Между гиперхромными нейронами с необратимыми дегенеративными изменениями встречаются резко отечные отростки астроцитов (Ац) (рисунок 28Б).



А



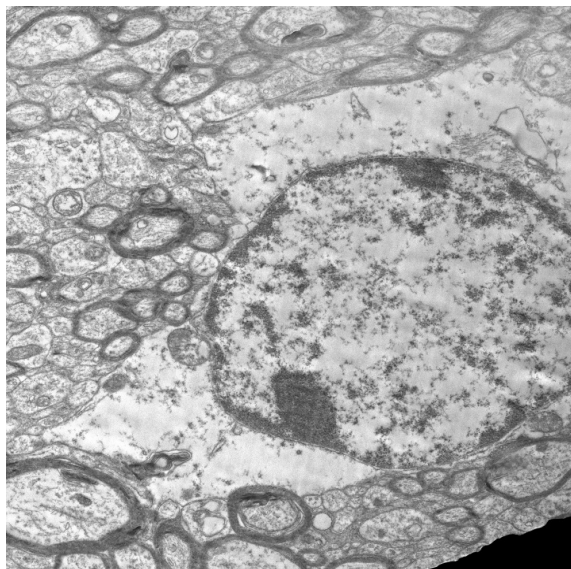
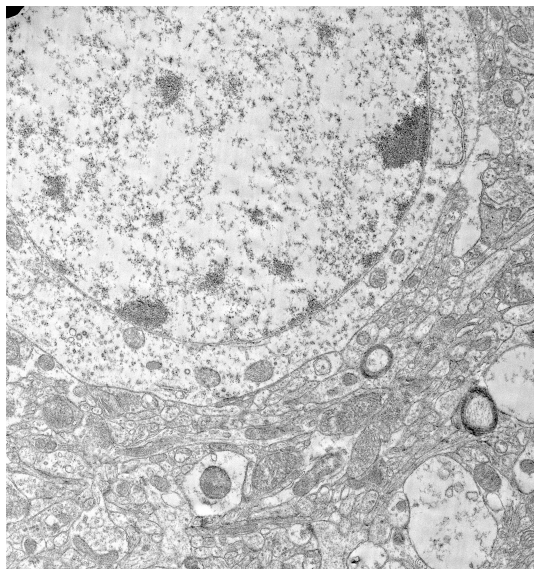
Б

Рис. 28 — Гиперхромные нейроны с необратимыми изменениями

А. В ядре нейрона определяется гипертрофированное ядрышко. Вблизи ядра, имеющего инвагинации, наблюдаются выраженные изменения КГ, увеличение x5000

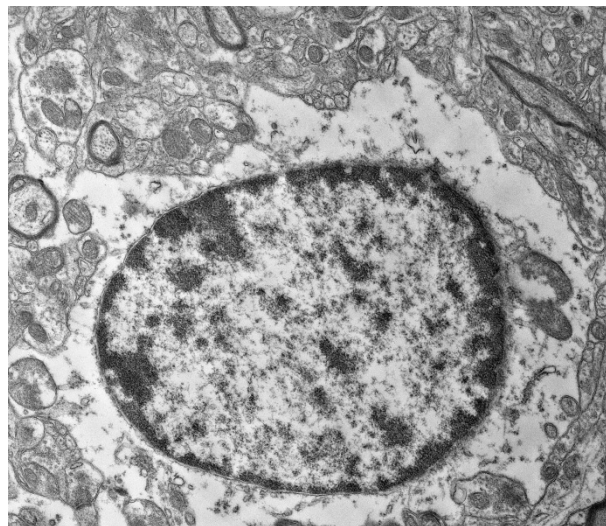
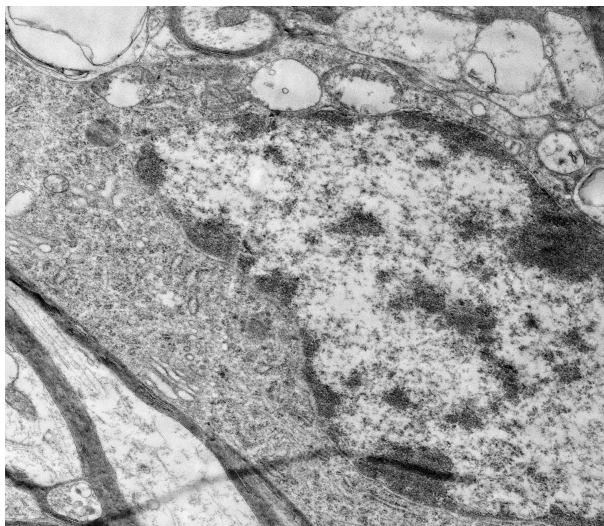
Б. Вблизи такого же необратимо измененного гиперхромного нейрона находятся просветленные отростки нейронов и астроцитов, увеличение x5000

Среди астроцитов встречаются клетки с ядрами обычного вида, имеющие ядрышкоподобные тельца, плотно прилегающие к кариолемме. В их цитоплазме — небольшое количество рибосом и почти не измененные Мх. Обнаруживаются также астроциты с такой же морфологией ядра, но с цитоплазмой, имеющей признаки дистрофии по светлomu типу (рисунки 29, 30).



Рисунки 29, 30 — Астроциты с различной структурой цитоплазмы, но с одинаковой морфологией ядра, увеличение $\times 4000$

Среди олигодендроцитов встречаются клетки с гипертрофированной цитоплазмой, насыщенной органеллами, но большинство Мх в них могут быть резко отечными с очагами разрушения крист и просветлением матрикса, а некоторые из Мх оптически пустые (рисунок 31). Кроме того, среди ОДЦ обнаруживаются клетки с обычной для них морфологией ядра, но с цитоплазмой, сильно обедненной органеллами, т. е. имеющей признаки дистрофии по светлomu типу (рисунок 32).



Рисунки 31, 32 — ОДЦ с различной морфофункциональной активностью: слева — с высокой, справа — с низкой. Однако у обеих клеток ядра имеют типичную структуру кариоплазмы. Вблизи ОДЦ миелиновые волокна с почти неизменным миелином, но разной сохранностью ОЦ, увеличение $\times 6000$ (слева), увеличение $\times 5000$ (справа)

Олигодендроцит с ядром неправильной формы и мелкими глыбками гетерохроматина, распределенными по всей кариоплазме. В ядре этого ОДЦ находится крупное плотное ядрышко овальной формы, а вблизи кариолеммы — ядрышкоподобное тельце. В цитоплазме наблюдаются признаки сверхвысокого морфофункционального напряжения, которое проявляется наличием большого количества органелл; интересным фактом является локализация крупной фаголизосомы, включившей в себя такие органеллы, как мелкие каналцы ЭР, небольших размеров Мх и полирибосомы (рисунок 33).

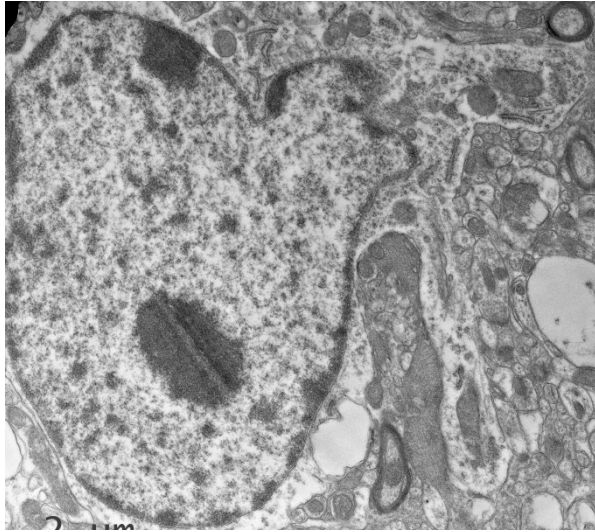


Рис. 33 — ОДЦ с измененным рисунком хроматина в ядре и крупной фаголизосомой, заполненной органеллами, увеличение x5000

В некоторых МВ миелин имеет нечеткий рисунок, вследствие набухания ламелл. Нейрофиламенты в осевом цилиндре дезориентированы, а находящаяся в ОЦ Мх имеет обычную ультраструктуру (рисунок 34). В нейропиле на поперечно и продольно срезанных миелиновых волокнах хорошо заметны участки разволокнения миелиновых оболочек, направленных как кнаружи, так и внутрь волокна. В ОЦ отмечается частичная дезориентация цитоскелета и наличие Мх небольших размеров с темным матриксом (рисунок 35).

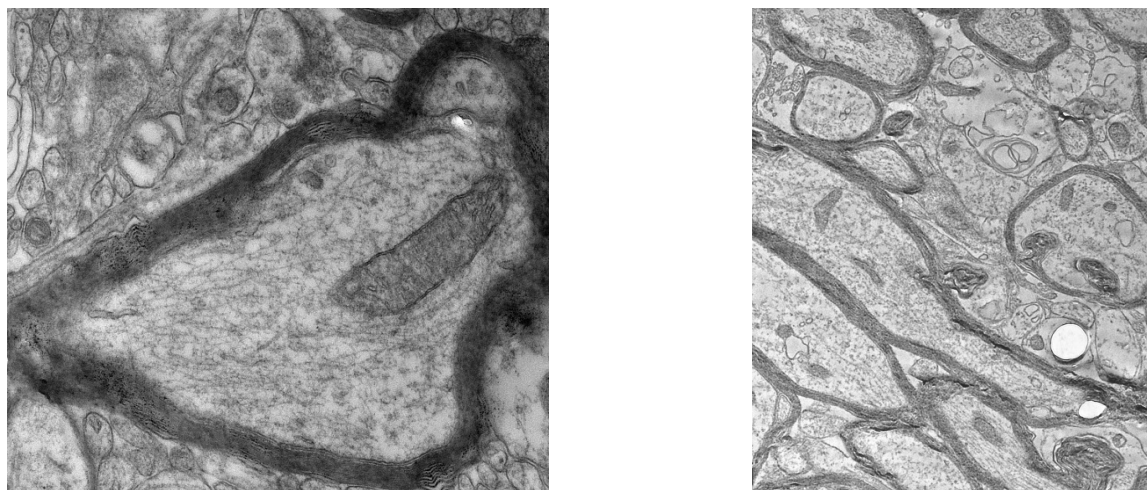


Рис. 34, 35 — МВ в нейропиле с выраженными изменениями миелиновой, оболочки, проявляющимися образованием выростов наружу и внутрь МВ, увеличение $\times 12000$ (слева), увеличение $\times 5000$ (справа)

Тангенциальный срез безмиелинового волокна. Цитоскелет аксона представлен густой сетью дезориентированных нейрофиламентов. Кристы крупной Мх с темным матриксом изменены, а вблизи Мх находится МВТ (рисунок 36).

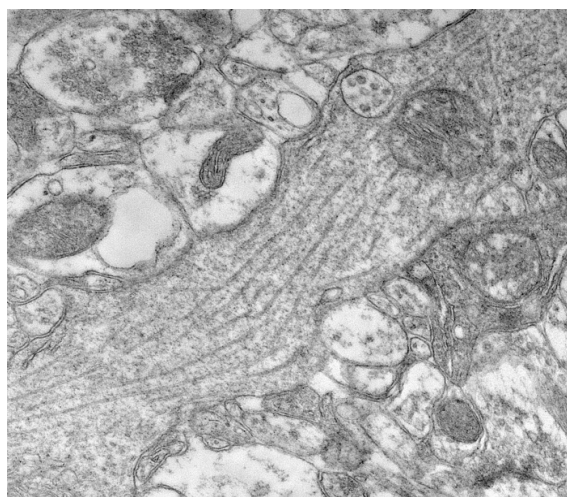


Рис. 36 — Безмиелиновое волокно с дезориентированными нейрофиламентами, Мх и МВТ, увеличение $\times 12000$

В терминальных участках аксонов встречаются скопления агглютинированных синаптических везикул. В противоположном аксоне везикул

может не быть, но находятся Мх с размытой структурой и прозрачная вакуоль неправильной формы. Синаптическая щель не оформлена (рисунок 37).

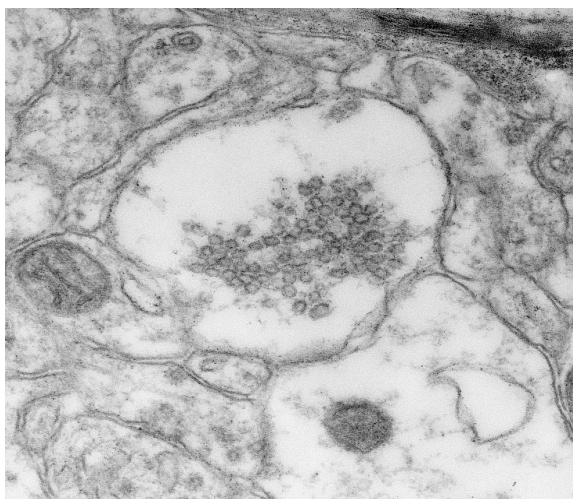


Рис. 37 — Аксо-аксональный синапс с неоформленной синаптической щелью, с большим содержанием синаптических везикул в одной части и отсутствием их в другой, увеличение $\times 25000$

Аксо-аксональный синапс, одна из терминалей которого содержит умеренное количество синаптических везикул, распределенных равномерно и Мх. Эти везикулы равномерно распределены также по всему профилю пресинаптической терминали, но структура их размыта. Активная зона синапса оформлена типичным образом, но имеет небольшие размеры (рисунок 38).



Рис. 38 — Аксо-аксональный синапс с различным содержанием синаптических везикул и оформленной синаптической щелью, увеличение x50000

Аксо-шиповый синапс, образованный мощным шипиком дендрита, имеющим выраженную деструкцию шипикового аппарата. Вблизи зоны синаптического контакта аксо-шипового синапса скопление большого количества крупных синаптических пузырьков (рисунок 39).

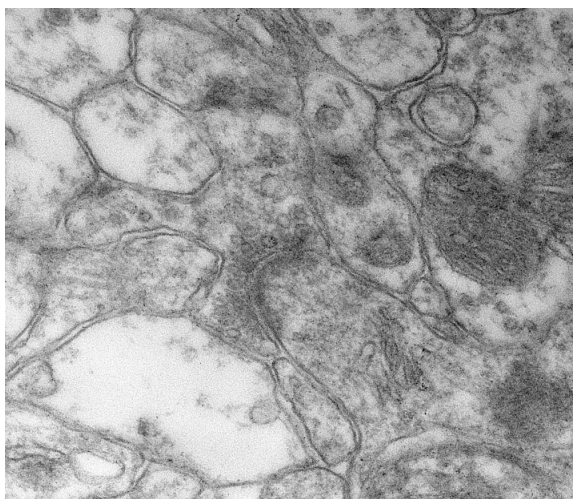


Рис. 39 — Аксо-шиповый синапс в центре с разрушениями шипикового аппарата. Зона синаптического контакта сформирована обычным образом, увеличение x25000

Поперечный срез капилляра с просветом неправильной формы и утолщенной БМ, имеющей волнистый контур. Цитоплазма эндотелия и перицитов оптически плотная, а Мх в них имеют плотный матрикс (рисунок 40).

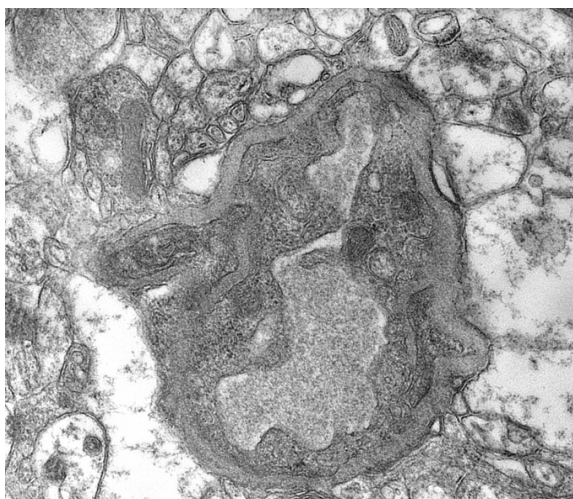


Рис. 40 — Капилляр с просветом неправильной формы и эндотелием, имеющим небольшие люминальные выросты в просвет капилляра, увеличение $\times 10000$

Капилляр и гиперхромный нейрон с почти необратимыми изменениями и нейровазальными контактами. Четко видны 3 точки соприкосновения нейрона с БМ капилляра. С противоположной стороны от нейрона у капилляра — выраженное расширение периваскулярного пространства. В капилляре весь просвет заполнен эритроцитом (капилляростаз) (рисунок 41).

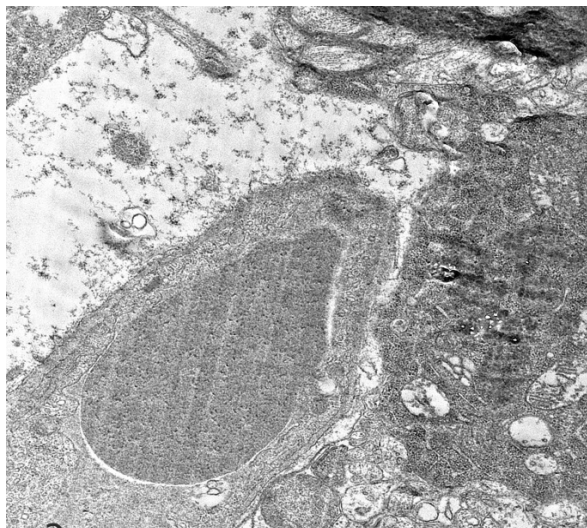


Рис. 41 — Капилляр и погибающий гиперхромный нейрон, плотно контактирующие между собой в отдельных участках, увеличение $\times 6000$

Поперечный срез умеренно спазмированного капилляра с неравномерно утолщенной БМ, суженным просветом капилляра и извитым контуром эндотелия. В эндотелиоците дистрофические изменения цитоплазмы по темному типу. Близлежащие миелиновые волокна содержат ОЦ с выраженным нарушением цитоскелета (рисунок 42).

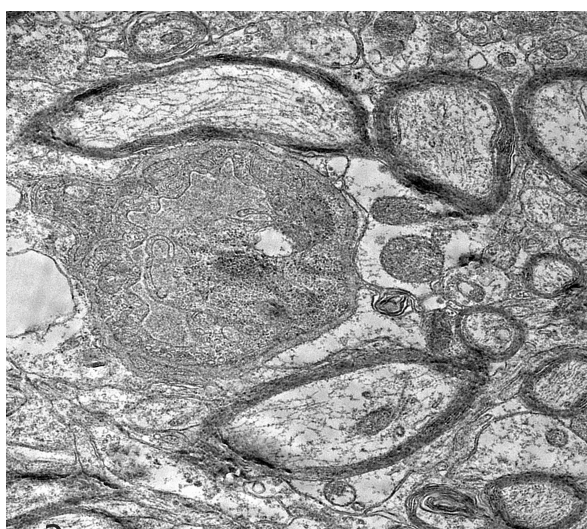


Рис. 42 — Умеренно спазмированный капилляр, увеличение $\times 6000$

Поперечный срез капилляра, просвет которого перекрыт клеткой крови. Эндотелиоцит имеет множество люминальных выростов, а его цитоплазма

дистрофически изменена по светлому типу. БМ неравномерно утолщена. Вблизи капилляра в нейропиле находится крупная, прозрачная вакуоль, что указывает на отек части нейропиля. Миелиновые волокна, окружающие сосуд, имеют участки разволокнения и расслоения миелина. Нейрофиламенты их ОЦ дезориентированы (рисунок 43).

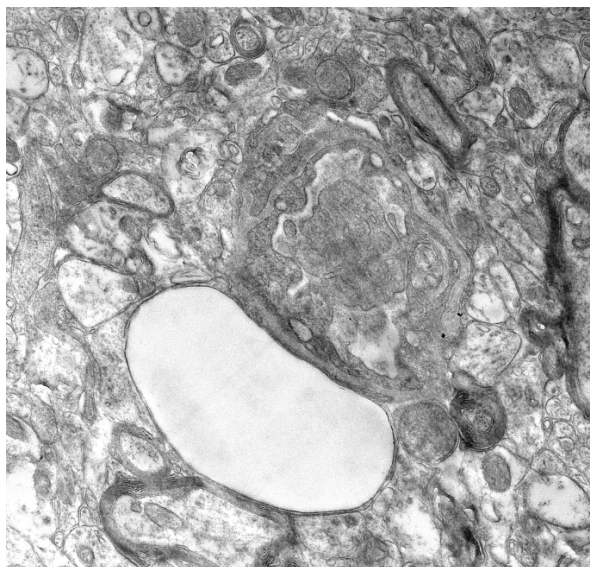


Рис. 43 — Капилляр и прозрачная вакуоль в тесном контакте с ним, увеличение
x6000

Таким образом, при гипертиреозе имеют место следующие ультраморфологические изменения [40]:

Нейроны

Ядра в нейронах имеют небольшие изменения в структуре и локализации гетерохроматина. И если в одних цитоплазма заполнена большим количеством полирибосом и фагосом, то в других цитоплазма вакуолизирована за счет разбухания канальцев комплекса Гольджи и ЭР. Митохондрии часто имеют размытую структуру матрикса и крист. Небольшое количество нейронов с признаками усиления белоксинтезирующей активности имели ядра с инвагинациями, большое количество полирибосом в цитоплазме и канальце ЭР. Множество небольших по размеру митохондрий и хорошо развитый комплекс Гольджи. В некоторых нейронах при нормальной морфологии кариоплазмы

встречаются сегрегированные ядрышки. В нейронах с большей плотностью цитоплазмы наблюдаются крупные ЛФГ.

Гиперхромные нейроны в целом имеют хорошо различимые, хотя и измененные органеллы: вакуолизированные митохондрии, сплюснутые цистерны, каналцы КГ и ЭР. Кроме того, в их цитоплазме может содержаться большое количество рибосом. В гиперхромных нейронах с признаками необратимой дегенерации различимы лишь отдельные органеллы, сильно изменен рисунок хроматина в ядре, который становится глыбчатым. Обнаруживаются сегрегированные ядрышки неправильной формы.

Астроциты

Ядра астроцитов отличаются наличием ядрышкоподобных телец, контактирующих с кариолеммой, а в цитоплазме обнаруживается либо небольшое количество органелл вблизи ядра, либо большая часть цитоплазмы прозрачна, дистрофически изменена по светлomu типу.

Олигодендроциты

Большинство олигодендроцитов находится в состоянии высокой функциональной активности, на что указывает насыщение их цитоплазмы необходимыми органеллами. Однако встречаются олигодендроциты с цитоплазмой, дистрофически измененной по светлomu типу. В единичных олигодендроцитах встречается картина «переваривания» органелл, что проявляется в наличии крупной фагосомы, заполненной этими органеллами.

Миелиновые волокна

Имеют место как нарушение миелиновой оболочки, так и изменения осевых цилиндров. В первой видны картины слипания, либо истончения ламелл миелина, а в осевых цилиндрах картины дезориентации нейрофиламентов. Интересно отметить обнаруженные факты «выбухания» закрученных ламелл миелина, как внутри, так и снаружи от миелиновой оболочки. Митохондрии в осевых цилиндрах имеют либо нормальную структуру матрикса и крист, либо уплощены и структура матрикса и крист при этом размыта.

Безмиелиновые волокна

Осевые цилиндры безмиелиновых волокон просветлены за счет более редкого расположения дезориентированных нейрофиламентов. Кроме того, в них могут находиться митохондрии с размытой структурой матрикса и крист.

Синапсы

Синаптические терминалы содержат везикулы, различные по своему качеству и количеству. Синаптическая щель не всегда оформлена. Но в случае наличия синаптического утолщения в пресинаптической части везикулы почти разрушены, а в постсинаптической части имеются и везикулы и митохондрии сильно измененной структуры, похожей на «клубок ниток». В изредка встречавшихся аксо-шипиковых синапсах обращало на себя внимание разрушение шипикового аппарата, находящегося в постсинаптической части синапса, и разрыхление синаптической щели в пресинаптической части, в которой, кроме того, количество везикул было весьма невелико. Митохондрии в обеих частях отсутствовали.

Капилляры

Либо имеют свободный просвет и извилистую люминальную поверхность эндотелия, либо просвет капилляра заполнен эритроцитом (капилляростаз). Обращает на себя внимание волнистый контур базальной мембраны. Эндотелиоциты либо находятся в состоянии дистрофии по темному типу, либо определяются с трудом. Нередко встречаются спазмированные капилляры. В них эндотелиоциты имеют многочисленные люминальные выросты, размытую структуру ядер и цитоплазму, обедненную органеллами. Периваскулярное пространство сформировано ножками астроцитов, в состоянии дистрофии по светлому типу. В единичных случаях базальная мембрана плотно контактирует с миелиновыми волокнами.

Обращает на себя внимание факт обнаружения крупных, прозрачных вакуолей, тесно контактирующих с базальной мембраной капилляров, что указывает на отек части нейропиля.

3.5. Гипертиреоз

Цитоплазма нормохромных нейронов богата органеллами: полирибосомами, КГ, Мх. Среди Мх преобладают плотные, небольших размеров, с типичной структурой матрикса и крист. Некоторые элементы КГ резко отечны. Так, деструкция коснулась и пузырьчков, и отдельных цистерн КГ. Ядра имеют обычную структуру и распределение гетерохроматина (рисунок 44).

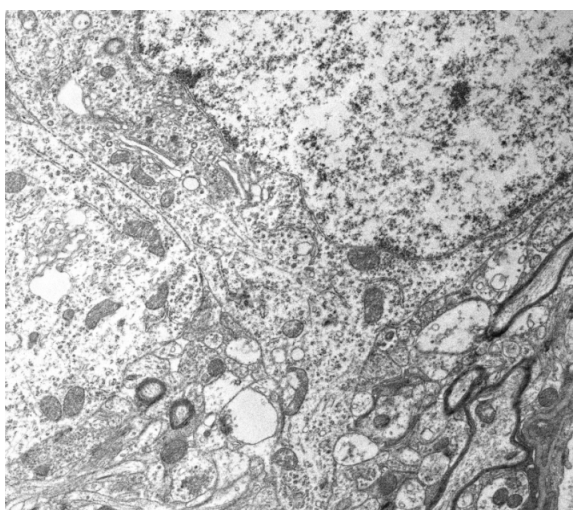


Рис. 44 — Два нормохромных нейрона с обычным распределением гетерохроматина в ядре и достаточным содержанием органелл в цитоплазме, увеличение x4000

Иногда в нормохромном нейроне Мх контактирует с ядерной мембраной, а отечная Мх может контактировать также и с мембраной расширенной цистерны КГ ЭР и цитолеммой (рисунок 45).

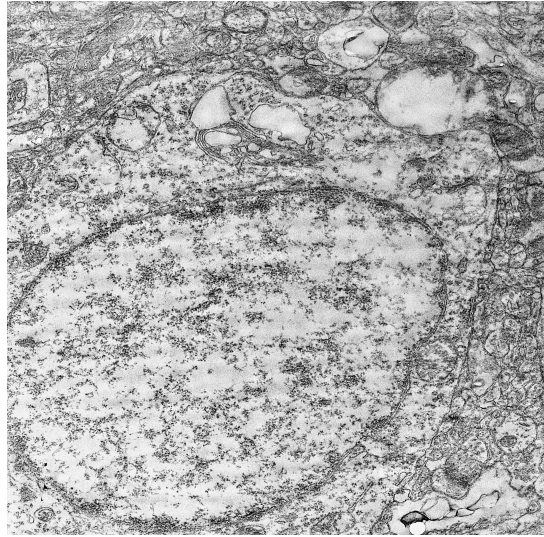


Рис. 45 — Нормохромный нейрон с типичным распределением гетерохроматина в ядре. В цитоплазме отмечается вакуолизация КГ и обнаруживаются контакты прозрачных Мх с КГ и цитолеммой нейрона, увеличение $\times 5000$

В отдельных случаях нормохромные нейроны плотно прилегают друг к другу и имеют синцитиальные межмембранные перфорации (рисунок 46).

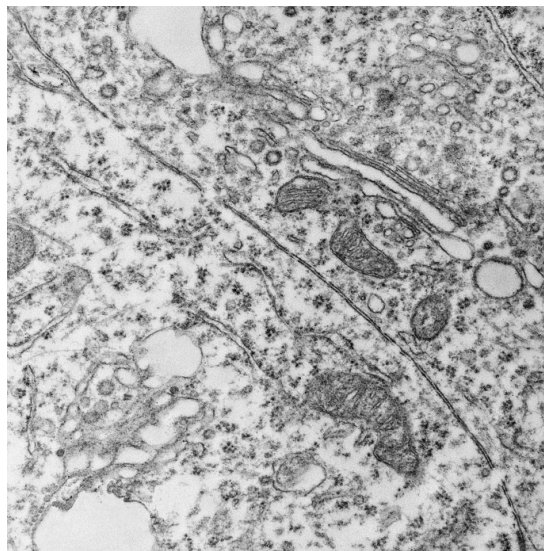


Рис. 46 — Контакты нормохромных нейронов с наличием перфораций. В цитоплазме набухшие каналцы КГ и много полирибосом, увеличение $\times 1200$

Встречаются нормохромные нейроны с кольцеобразным КГ в центре цитоплазмы. В цитоплазме нейрона также присутствуют липофусциновые гранулы и фаголизосомы значительных размеров (рисунок 47).

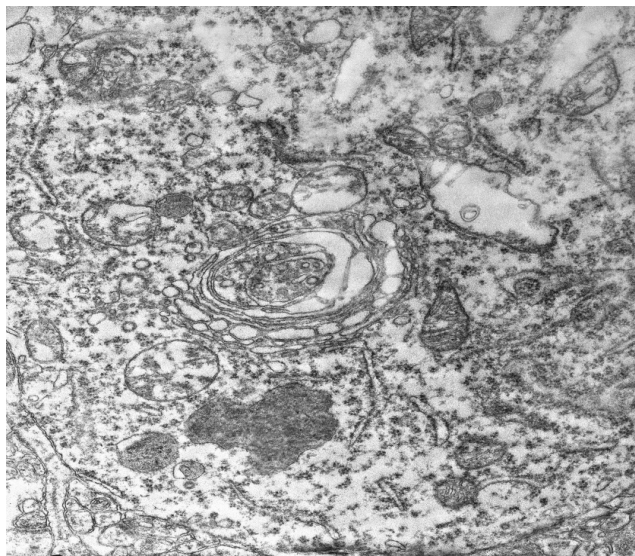
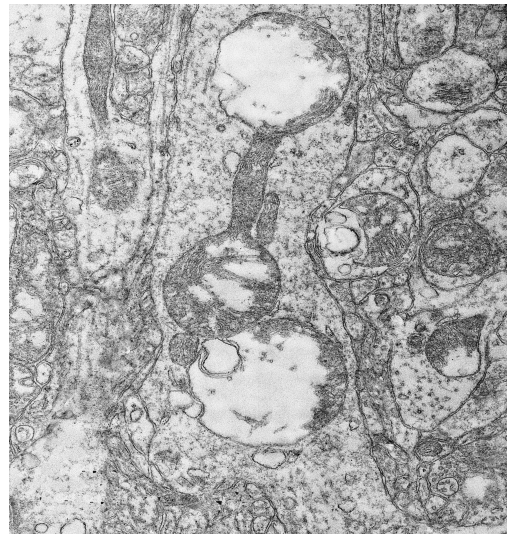


Рис. 47 — КГ в центральной части цитоплазмы нормохромного нейрона. Вблизи него находятся Мх с полуразрушенными кристами и матриксом и крупные фаголизосомы неправильной формы, увеличение $\times 8000$

В части продольно срезанных дендритов с картинами мегаконии Мх последние могут иметь вид теннисной ракетки либо гантели. В этом случае расширенная часть Мх имеет очаги разрушения крист и просветления матрикса, а суженные участки плотно упакованы кристами и имеют темный матрикс. Нередко огромные Мх находятся в Оц волокон нейропиля, и это, как правило, Мх с деструкцией крист и просветлением матрикса (рисунок 48А, Б).



А



Б

Рис. 48 — Гигантские митохондрии в дендритах нейронов, имеющие вид ракетки (А), увеличение $\times 6000$ или гантели (Б), увеличение $\times 10000$

Наблюдаются бифуркации дендритов, цитоплазма которых насыщена органеллами, среди которых встречаются и МВТ, являющиеся признаком нарастания дистрофических процессов в клетке (рисунок 49).

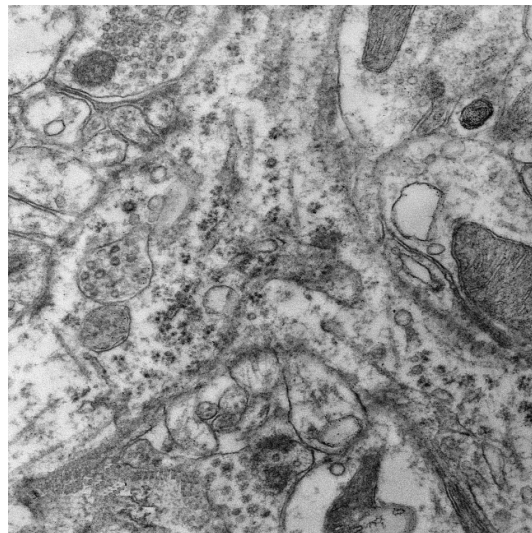


Рис. 49 — Бифуркация дендрита нормохромного нейрона. В этой части нейрона содержится много полирибосом и мультивезикулярные тельца, увеличение $\times 15000$

В цитоплазме отдельных нормохромных нейронов — обилие полирибосом, также в отдельных начальных участках апикальных дендритов нормохромных нейронов встречаются липидные и липофусциновые гранулы (рисунок 50).

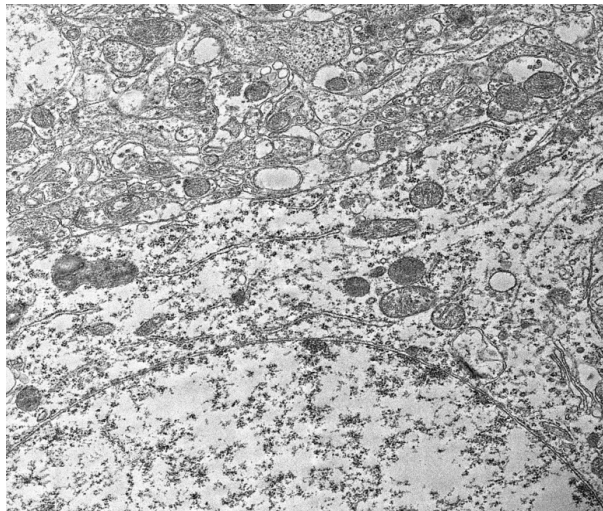
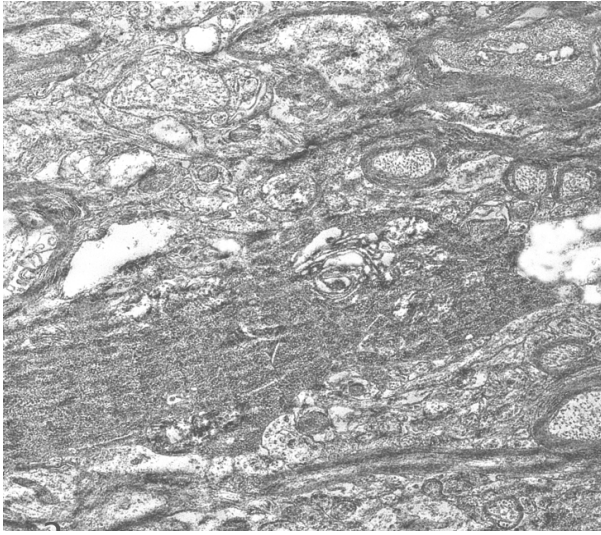
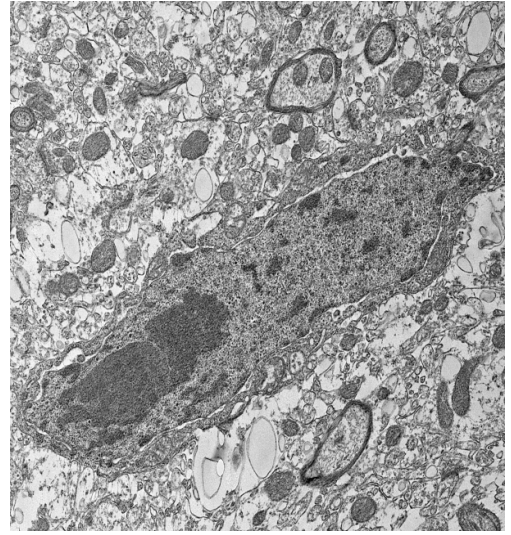


Рис. 50 — Начальный участок апикального дендрита нормохромного нейрона, содержащий липидные и липофусциновые гранулы, увеличение x5000

В нижних слоях коры на границе с белым веществом преобладают в основном гиперхромные нейроны. В гиперхромных нейронах нередко обнаруживаются необратимые дегенеративные изменения. Такие нейроны имеют обычно электронноплотное вытянутое ядро с гипертрофированными сегрегированными ядрышками и расширенным перинуклеарным пространством. Плотность цитоплазмы в некоторых гиперхромных нейронах увеличена за счет огромного количества рибосом и ЛФГ. В связи с повышенной электронной плотностью цитоплазмы дифференцировать аксон от дендрита невозможно. КГ содержит резко отечные цистерны и везикулы. Однако в этих нейронах могут быть еще различимы крупные Мх с просветленным матриксом и большим числом крист, но при этом крупные Мх деструктивно изменены, и в них наблюдается обрыв и слипание фрагментов крист, а матрикс оптически пустой. Крупные Мх могут одновременно контактировать с мембраной ядра, с другой, деструктивно измененной Мх и канальцами ЭР (рисунки 51А, Б).



А



Б

Рис. 51 — Гиперхромные нейроны с различным состоянием ядра и цитоплазмы

А — полуразрушенные Мх вблизи ядра, имеющего гомогенную структуру хроматина, увеличение $\times 5000$; Б — нейрон вытянутой неправильной формы с глыбчатым диффузным распределением гетерохроматина в кариоплазме и двумя гипертрофированными плотными ядрышками. Между ядром и цитоплазмой — прозрачная щель, органеллы не определяются, увеличение $\times 4000$

В V слое коры вблизи белого вещества обнаруживаются гиперхромные нейроны неправильной формы с необратимыми дегенеративными изменениями, которые окружены небольшой прослойкой нейропиля. Выраженное перинуклеарное пространство позволяет различать цитоплазму и ядро нейрона, несмотря на их одинаковую электронную плотность. Из органелл в цитоплазме определяются расширенные структуры КГ, цистерны ЭР и деструктивно измененные Мх (рисаунок 52).

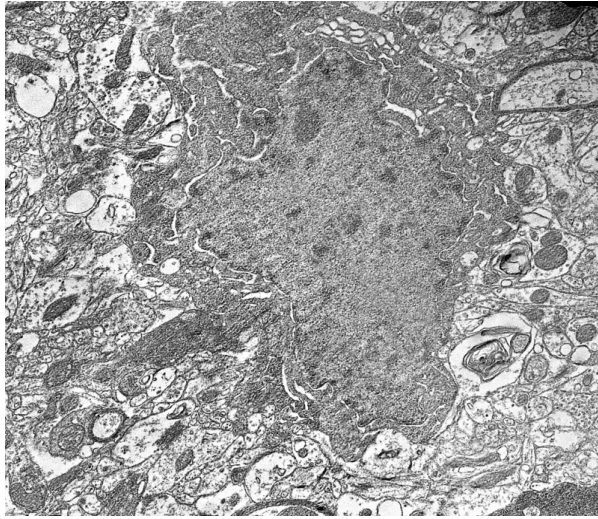


Рис. 52 — Гиперхромный нейрон неправильной формы с необратимыми изменениями ядра и цитоплазмы, увеличение $\times 4000$

Редкие в целом астроциты, имеющие типичную для этих клеток структуру кариоплазмы и обедненную органеллами цитоплазму, могут встречаться рядом с продольно срезанным дендритом нормохромного нейрона, представляющим собой колбу роста (рисунок 53). Некоторые астроциты содержат в цитоплазме гипертрофированный КГ и удлиненные Мх с плотно упакованными кристами (рисунок 54).



Рис. 53 — Астроцит с типичной для этой клетки морфологией ядра и дистрофически измененной цитоплазмой по светлому типу.
Слева — колба роста, увеличение $\times 3000$

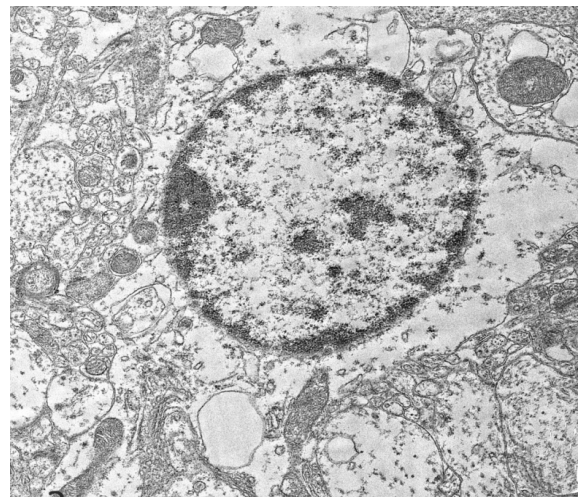


Рис. 54 — Астроцит с несколько измененным распределением хроматина в ядре и гипертрофированным КГ в почти пустой цитоплазме, увеличение $\times 6000$

В цитоплазме олигодендрокита (ОДЦ) часто находится много органелл. Это КГ, Мх, рибосомы, и этот факт свидетельствует об усилении его белоксинтезирующей активности (рисунок 55).

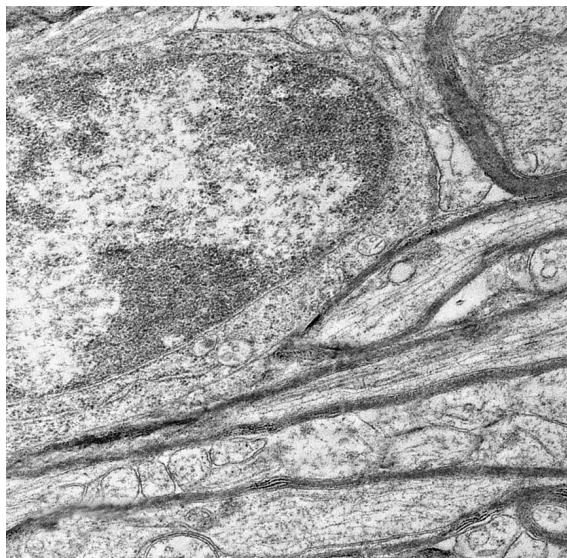


Рис. 55 — ОДЦ в активном морфофункциональном состоянии, окруженный миелиновыми волокнами с тонкой миелиновой оболочкой, но почти неизменными ОЦ, увеличение $\times 10000$

Кроме ОДЦ с признаками высокой белоксинтезирующей активности, встречаются ОДЦ с признаками апоптоза, имеющие характерные для этого нарушения структуры хроматина в ядре (рисунок 56).

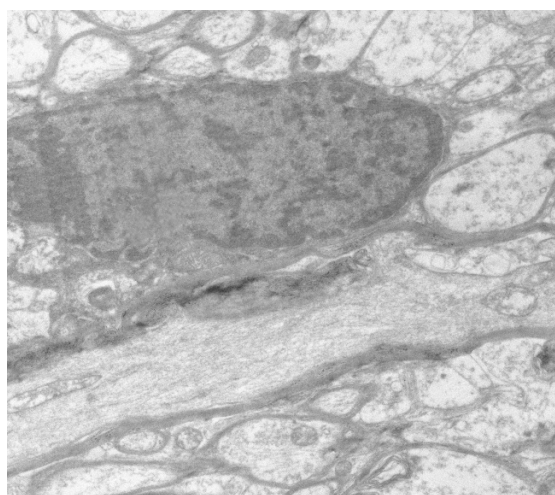


Рис. 56 — ОДЦ с признаками апоптоза в тесном контакте с МВ, увеличение $\times 5000$

Патологические изменения МВ проявляются и в расширении пространства между аксоном и миелиновой оболочкой и вследствие этого в изменении формы осевого цилиндра (ОЦ). На продольном срезе миелинизированного аксона встречаются Мх с плотно расположенными дезориентированными кристами. Некоторые Мх плотно контактируют между собой и, по-видимому, сливаются (вьюжен). Сам миелин имеет участки разволокнения, что является свидетельством нарушения регулярной упаковки ламелл миелина (рисунок 57).

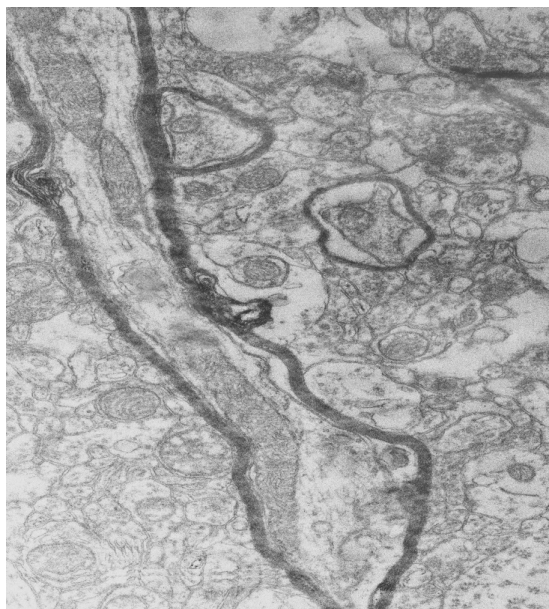


Рис. 57 — Миелиновые волокна с измененными осевыми цилиндрами и нарушениями миелиновой оболочки, увеличение $\times 8000$

В капиллярах — нередко капилляростаз, когда практически весь просвет заполнен эритроцитом, а вокруг сосуда — незначительный, либо выраженный периваскулярный отек (расширение периваскулярного пространства), сформированный отростками астроцитов, в цитоплазме которых изредка обнаруживаются гипертрофированные и деструктивно измененные Мх. В эндотелиоцитах некоторых капилляров ядро изменено по типу апоптоза (рисунки 58, 59).

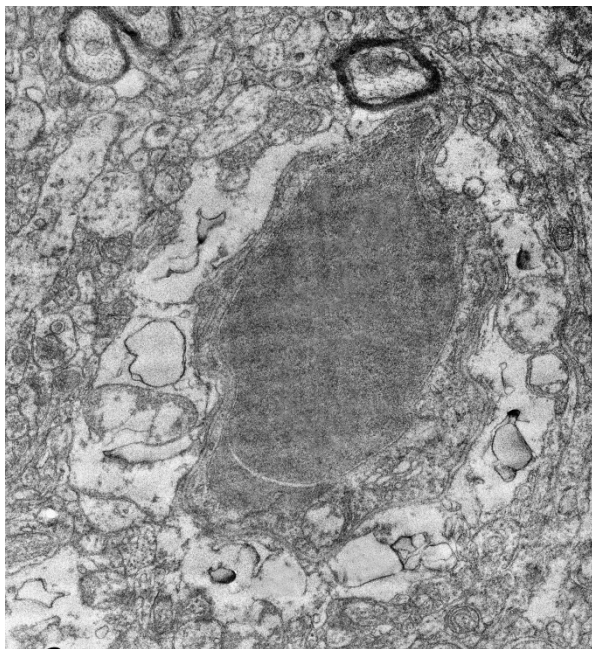


Рис. 58 — Капилляростаз. Эндотелий мало изменен, но базальная мембрана и перицит не определяются. Вокруг капилляра разрушенные астроцитарные ножки, содержащие прозрачные органеллы, увеличение $\times 6000$

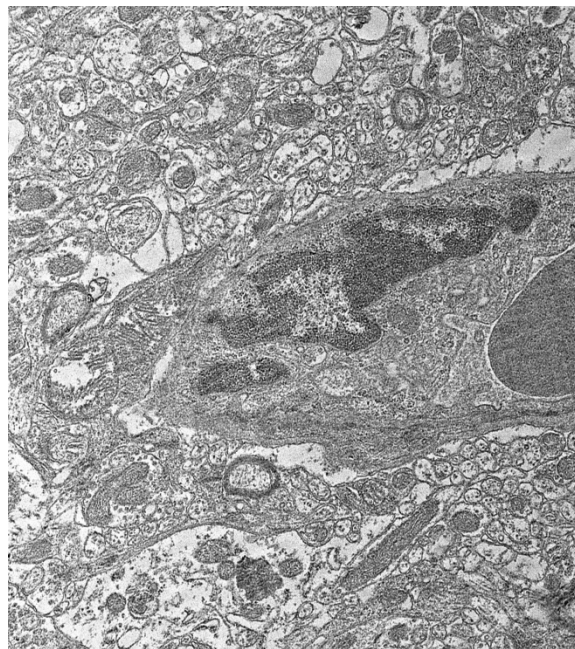


Рис. 59 — Ядро эндотелиоцита с признаками апоптоза, а цитоплазма его практически сохранна. В просвете сосуда — эритроцит, увеличение $\times 5000$

Среди синапсов наблюдаются измененные аксо-дендритные синапсы как со слипшимися, так и разрушенными синаптическими везикулами. Мх присутствуют не всегда, но имеют относительно плотный матрикс. Синаптическая щель может быть одинаково оформлена с обеих сторон, либо она сильно утолщена с одной стороны (рисунки 60, 61).



Рис. 60 — Синапс со слившимися везикулами в пресинаптическом окончании и митохондрией с относительно плотным матриксом. Синаптическая щель не полностью оформлена, увеличение $\times 4000$

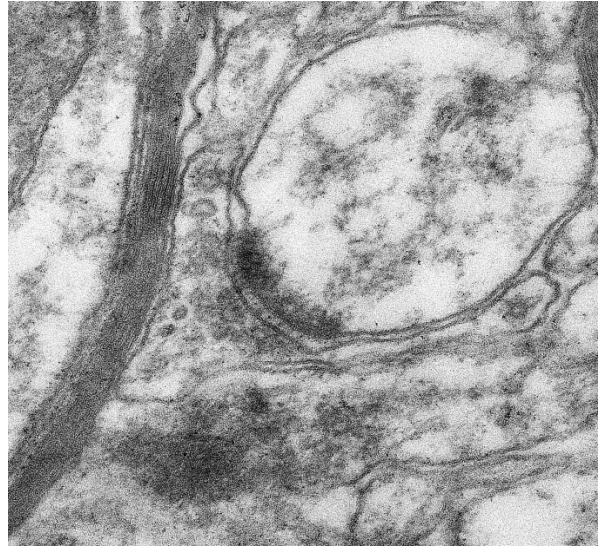


Рис. 61 — Синапс с разрушенным пресинаптическим окончанием с одной стороны, с очень плотным утолщением в области синаптического контакта и мелкими слившимися разрушенными синаптическими везикулами с другой стороны от щели, увеличение $\times 4000$

Проксимальный фрагмент апикального дендрита. Слева в нейропиле несколько аксонных терминалей, заполненных различным количеством синаптических везикул. В центре аксо-аксональный синапс, один из аксонов, его сформировавших, содержит очень небольшое количество везикул и в нем отсутствуют митохондрии (рисунок 62).

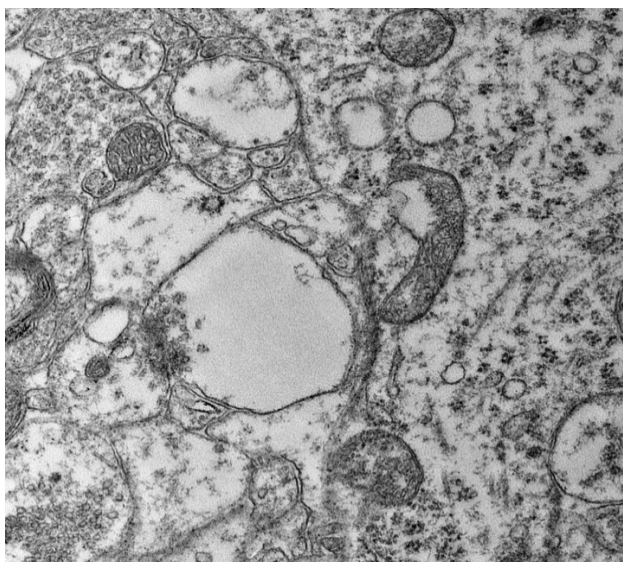


Рис. 62 — Дендрит нормохромного нейрона в окружении синаптических терминалей, которые содержат только синаптические везикулы, но не формируют синаптическую щель. Мх в них также отсутствуют, увеличение $\times 12000$

Вблизи продольно срезанных дендритов могут находиться шипики с тонкими, плоскими и удлинненными цистернами шипикового аппарата. У шипика обнаруживаются множественные синаптические контакты с одним и тем же аксоном, окружающим этот дендритный отросток. Прилегающие к дендриту аксональные отростки иногда содержат большое количество синаптических везикул (рисунок 63).

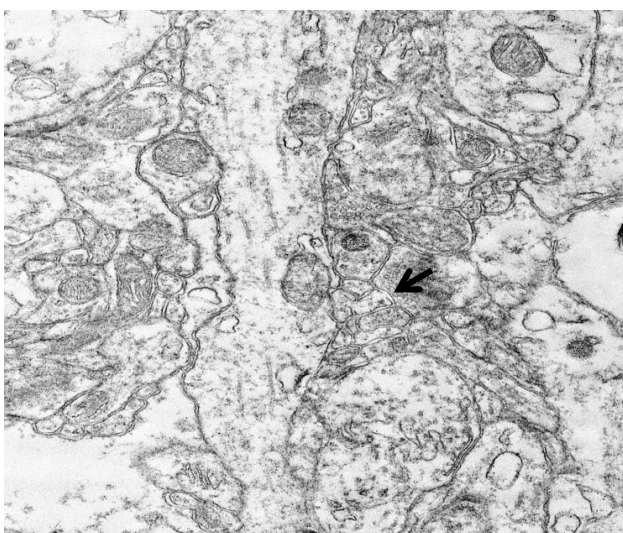


Рис. 63 — Шипик (стрелка) в окружении дендритных отростков, увеличение $\times 10000$

Таким образом, при гипотиреозе отмечаются следующие морфологические изменения в коре головного мозга.

Как правило, в нормохромных нейронах, количество которых при данном состоянии преобладает, ядра имеют обычную структуру, а по структуре цитоплазмы можно сделать вывод о том, что они находятся в состоянии морфофункционального напряжения. Это большое количество полисом, расширение канальцев ЭР и цистерн комплекса Гольджи, более или менее обычной структуры митохондрий, наличие редких фагосом. Несколько настораживает факт обнаружения Мх в форме теннисной ракетки либо гантелевидных, имеющих в одной части прозрачную структуру, а в другой уплотнения. Гиперхромные нейроны, количество которых значительно меньше, чем нормохромных, весьма полиморфны по своей структуре. Это могут быть клетки как с сохранившимися органеллами, так и разрушенными, что свидетельствует о необратимости изменений этих клеток.

Астроциты встречаются редко и при типичной морфологии ядра, по структуре цитоплазмы, они находятся в состоянии дистрофии по светлomu типу. Иногда астроцит может находиться вблизи дендрита нейрона, имеющего форму «колбы роста». Олигодендроциты чаще имеют обычный вид ядра и цитоплазмы и даже признаки высокой морфофункциональной активности. Изредка встречаются олигодендроциты с признаками апоптоза, рядом с которыми находятся измененные миелиновые волокна. В миелиновых волокнах в большей степени изменены осевые цилиндры по сравнению с миелиновой оболочкой. Встречаются периаксональные деформации осевых цилиндров и разрушение нейрофибрилл, также нередко изменены митохондрии, находящиеся в осевых цилиндрах.

В большинстве случаев в капиллярах наблюдается капилляростаз, выраженные нарушения эндотелиоцитов, перицитов и базальной мембраны в одних капиллярах при сохранности структуры эндотелиоцитов в других, наблюдаются признаки апоптоза. Окружающие «ножки» астроцитов либо

являются умеренно прозрачными, либо прозрачными, но заполнены вакуолями неясного генеза.

При рассмотрении структуры синапсов (большой частью дендритических, либо аксодендритических) выявляется, что она сильно изменена по сравнению с контролем. В частности, если в одной синаптической терминали имеются и везикулы в достаточном количестве и митохондрии, в другой терминали везикулы и митохондрии не определяются. Синаптическая щель может указывать на возможность синапса как проводить импульсы, так и тормозить проведение этих импульсов, в связи с уплотнением постсинаптической терминали.

Встречающиеся иногда шипиковые аппараты располагаются в нейропиле среди многочисленных дендритов и имеют нарушенную структуру.

3.6. Распространенность послеродовой депрессии

В нашем исследовании при исключении явных факторов риска, определяемых с помощью экспресс-опросника, распространенность послеродовой депрессии по данным шкалы EDPS (≥ 13 баллов) составила 9,6% (37 из 384 родильниц (рисунок 64) [30, 31].

В синдромальной структуре психогенных послеродовых депрессий среди родильниц с ПРД преобладал тревожно-депрессивный тип (26 родильниц, 70,3%), остальные синдромальные варианты были представлены истеро-депрессивными (8 родильниц, 21,6%) и астено-депрессивными формами (3 родильницы, 8,1%).

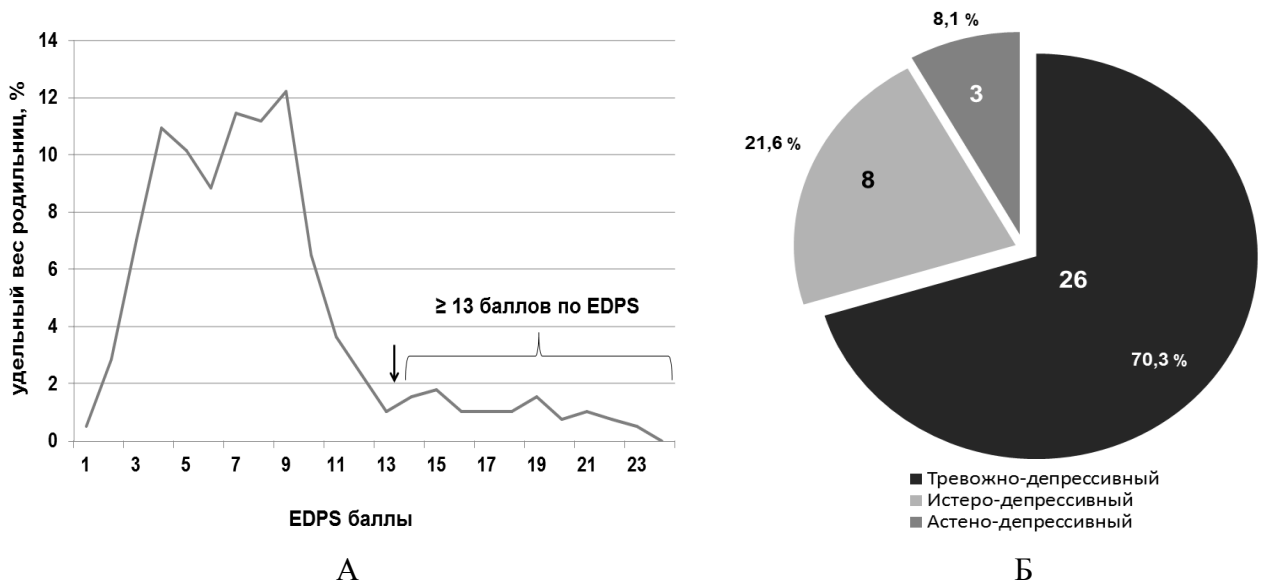


Рис. 64 — А. Распределение набранных баллов по EDPS в исследуемой выборке (n = 384); Б. Синдромальная структура послеродовых депрессий

При анализе социально-демографических параметров основной группы (n = 37) и группы сравнения (n = 347) выявлены достоверные снижение среднего возраста рожениц и больший удельный вес первородящих в основной группе (таблица 18).

Таблица 18 — Социально-демографические показатели пациенток основной группы и группы сравнения

Показатель	Послеродовая депрессия		Критерий достоверности
	«+» (n = 37)	«-» (n = 347)	
Демографические параметры			
Возраст матери			
Средний возраст, лет	26,4 ± 3,2	35,2 ± 5,1	p < 0,05
До 30, n (%)	32 (86,5%)	152 (43,8%)	
После 30, n (%)	5 (13,5%)	195 (56,2%)	
Возраст отца			
Средний возраст, лет	29,4 ± 5,6	36,8 ± 8,9	
До 30, n (%)	24 (64,7%)	103 (29,7%)	

Показатель	Послеродовая депрессия		Критерий достоверности
	«+» (n = 37)	«-» (n = 347)	
После 30, n (%)	13 (35,3%)	244 (70,3%)	
Первые роды как стрессовый фактор			
Первые роды, n (%)	28 (75,7%)	146 (42,1%)	
Вторые и следующие роды, n (%)	9 (24,3%)	201 (57,9%)	

При сравнении исследуемых маркеров у рожениц основной (n = 37) и группы сравнения (n = 72) было установлено достоверное повышение среднего значения ТТГ в основной группе (таблица 19).

72 пациентки из 347 рожениц рандомизированно выбраны для проведения исследования уровней маринобуфагенина, гомоцистеина, активности Na⁺/K⁺-АТФазы в эритроцитах крови, а также оценки тиреоидного статуса (уровня ТТГ, антител к ТГ и ТПО) в рамках проводимой плановой работы. Также 217 роженицам проводили исследование уровня ТТГ, антител к ТГ и ТПО на 2–3-й день послеродового периода, при этом в выходные и праздничные дни забор крови не проводился, вследствие чего оценка лабораторных данных в группах уменьшила численность группы сравнения с 347 до 289 рожениц.

Таблица 19 — Лабораторные маркеры послеродовой депрессии

Показатель	Послеродовая депрессия		Критерий достоверности
	«+» (n = 37)	«-» (n = 289)	
Субклинический гипотиреоз	8/37 (21,6%)	22/289 (7,6%)	
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	3,36 ± 0,52	1,82 ± 0,54	p < 0,05
Уровень (4 < ТТГ ≤ 6) мкМЕ/мл	6/37 (16,2%)	19/289 (6,6%)	
Уровень ТТГ > 6 мкМЕ/мл	2/37 (5,4%)	3/289 (1,03%)	
Повышенный уровень антител к ТГ и/или ТПО (выше референсных значений)	9/37 (24,3%)	31/289 (10,7%)	

Показатель	Послеродовая депрессия		Критерий достоверности
	«+» (n = 37)	«-» (n = 289)	
Повышенный уровень антител к ТГ	7/37 (18,9%)	23/289 (7,6%)	
Повышенный уровень антител к ТПО	5/37 (13,5%)	19/289 (6,6%)	
Повышенный уровень антител к ТГ + ТПО	3/37 (8,1%)	10/289 (3,5%)	
Уровень маринобуфагенина*, нМ	0,928 ± 0,156	0,462 ± 0,119	p < 0,05
Активность Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы в эритроцитах*, мкмоль фн/мл/час	1,68 ± 0,192	2,39 ± 0,19	p < 0,03
Уровень гомоцистеина*, мкмоль/л	6,88 ± 2,41	7,09 ± 2,79	

* — расчет среднего в группе сравнения проводился на 72 родильницы.

Отношение шансов — риски развития послеродовой депрессии были рассчитаны для каждого лабораторного показателя, демонстрирующего функциональное состояние щитовидной железы: ТТГ, антитела к ТПО, антитела к ТГ [5].

Таблица 20 — Корреляция между лабораторными маркерами у пациенток с послеродовой депрессией

Номер пациентки	Сохранение признаков ПРД		Субклинический гипотиреоз		Наличие повышенного уровня антител к ТПО и/или ТГ (выше референсных значений)	
	Визит 1 (n = 24)	Визит 2 (n = 21)	Уровень ТТГ выше 4,0 мкМЕ/мл	Уровень ТТГ выше 6,0 мкМЕ/мл	Антитела к ТГ	Антитела к ТПО
1	+	+	+		+	
2	+	+				
3	+	+				
4	+					
5					+	

Номер пациентки	Сохранение признаков ПРД		Субклинический гипотиреоз		Наличие повышенного уровня антител к ТПО и/или ТГ (выше референсных значений)	
	Визит 1 (n = 24)	Визит 2 (n = 21)	Уровень ТТГ выше 4,0 мкМЕ/мл	Уровень ТТГ выше 6,0 мкМЕ/мл	Антитела к ТГ	Антитела к ТПО
6	+	+	+			
7						
8						
9	+	+				
10	+	+				
11						
12	+	+	+		+	+
13	+	+	+			
14	+					
15						
16	+	+		+	+	+
17	+					
18	+	+				
19						
20						
21	+	+				+
22	+	+				
23	+	+				
24						
25	+	+	+			
26						
27	+	+				
28						
29	+	+		+	+	+
30						

Номер пациентки	Сохранение признаков ПРД		Субклинический гипотиреоз		Наличие повышенного уровня антител к ТПО и/или ТГ (выше референсных значений)	
	Визит 1 (n = 24)	Визит 2 (n = 21)	Уровень ТТГ выше 4,0 мкМЕ/мл	Уровень ТТГ выше 6,0 мкМЕ/мл	Антитела к ТГ	Антитела к ТПО
31						
32	+	+			+	
33	+	+				
34	+	+				
35					+	
36	+	+	+			+
37	+	+				

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и гипотиреозом продемонстрирован в таблицах 21–27.

Таблица 21 — Анализ влияния гипотиреоза (уровня ТТГ > 4 мкМЕ/мл) на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «↔»	Всего
Уровень ТТГ (ТТГ > 4) мкМЕ/мл	8	22	30
Уровень ТТГ ≤ 4 мкМЕ/мл	29	267	296
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска является гипотиреоз (ТТГ > 4 мкМЕ/мл), а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 22.

Таблица 22 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для гипотиреоза (ТТГ > 4 мкМЕ/мл на 2–3-й день послеродового периода)

Расчет отношения шансов		
Показатель		Значение
Шанс найти фактор риска в основной группе		0,276
Шанс найти фактор риска в группе сравнения		0,082
Отношение шансов (OR)		3,348
Стандартная ошибка отношения шансов (S)		0,457
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		1,368
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		8,197
Расчет относительного риска		
Показатель		Значение
Абсолютный риск в основной группе (EER)		0,267
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)		0,098
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		1,370
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		5,409
Относительный риск (RR)		2,722
Чувствительность (Se)		0,216
Специфичность (Sp)		0,924
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	7,704	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	6,119	$p < 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,154	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,152	слабая

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и гипотиреозом ($4 \text{ мкМЕ/мл} < \text{ТТГ} \leq 6 \text{ мкМЕ/мл}$) продемонстрирован в таблице 23.

Таблица 23 — Анализ влияния гипотиреоза (уровня ТТГ $\in (4 < \text{ТТГ} \leq 6]$ мкМЕ/мл) на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «-»	Всего
Уровень ТТГ ($4 < \text{ТТГ} \leq 6$) мкМЕ/мл	6	19	25
Уровень ТТГ ≤ 4 мкМЕ/мл	31	270	301
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска является гипотиреоз ($\text{ТТГ} \in (4 < \text{ТТГ} \leq 6]$ мкМЕ/мл), а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 24.

Таблица 24 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для гипотиреоза ($\text{ТТГ} \in (4 < \text{ТТГ} \leq 6]$ мкМЕ/мл на 2–3-й день послеродового периода)

Расчет отношения шансов	
Показатель	Значение
Шанс найти фактор риска в основной группе	0,194
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,070
Отношение шансов (OR)	2,750
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,505
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,022
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	7,404
Расчет относительного риска	
Показатель	Значение
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,162
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	0,066
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,076

Расчет отношения шансов		
Показатель		Значение
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		5,049
Относительный риск (RR)		2,467
Чувствительность (Se)		0,240
Специфичность (Sp)		0,897
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	4,307	$p < 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	3,052	$p > 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,115	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,114	слабая

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и гипотиреозом (уровень ТТГ ≥ 6 мкМЕ/мл продемонстрирован в таблице 25.

Таблица 25 — Анализ влияния гипотиреоза (уровня ТТГ > 6 мкМЕ/мл) на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «-»	Всего
Уровень ТТГ < 6 мкМЕ/мл	2	3	5
Уровень ТТГ ≤ 6 мкМЕ/мл	35	286	321
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска

является гипотиреоз (ТТГ > 6 мкМЕ/мл), а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 26.

Таблица 26 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для гипотиреоза (ТТГ > мкМЕ/мл на 2–3-й день послеродового периода)

Расчет отношения шансов		
Показатель		Значение
Шанс найти фактор риска в основной группе		0,667
Шанс найти фактор риска в группе сравнения		0,122
Отношение шансов (OR)		5,448
Стандартная ошибка отношения шансов (S)		0,93
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		0,88
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		33,739
Расчет относительного риска		
Показатель		Значение
Абсолютный риск в основной группе (EER)		0,4
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)		0,109
Относительный риск (RR)		3,669
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		1,119
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		11,223
Чувствительность (Se)		0,054
Специфичность (Sp)		0,990
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	4,143	$p < 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1,755	$p > 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,113	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,112	слабая

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и повышенным уровнем ТПО и/или ТГ продемонстрирован в таблице 27.

Таблица 27 — Анализ влияния повышенного уровня ТПО и/или ТГ на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «-»	Всего
Повышенный уровень антител к ТГ и/или ТПО (выше референсных значений)	9	31	40
Уровень антител к ТГ и/или ТПО в пределах референсных значений	28	258	286
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска является повышенного уровня ТПО и/или ТГ, а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 28.

Таблица 28 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для повышенного уровня ТПО и/или ТГ на 2–3-й день послеродового периода

Расчет отношения шансов	
Показатель	Значение
Шанс найти фактор риска в основной группе	0,290
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,109
Отношение шансов (OR)	2,675
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,428
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,157
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6,186

Расчет относительного риска		
Показатель	Значение	
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,225	
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	0,098	
Относительный риск (RR)	2,298	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,171	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4,510	
Чувствительность (Se)	0,243	
Специфичность (Sp)	0,893	
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	5,634	$p < 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	4,442	$p < 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,131	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,130	слабая

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и повышенным уровнем ТГ продемонстрирован в таблице 29.

Таблица 29 — Анализ влияния повышенного уровня ТГ на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «-»	Всего
Повышенный уровень антител к ТГ (выше референсных значений)	7	23	30
Уровень антител к ТГ (в пределах референсных значений)	30	266	296
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска является повышенный уровень ТГ, а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 30.

Таблица 30 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для повышенного уровня ТГ на 2–3-й день послеродового периода

Расчет отношения шансов		
Показатель	Значение	
Шанс найти фактор риска в основной группе	0,233	
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,089	
Отношение шансов (OR)	2,699	
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,473	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,069	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6,815	
Расчет относительного риска		
Показатель	Значение	
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,233	
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	0,101	
Относительный риск (RR)	2,302	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,107	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4,787	
Чувствительность (Se)	0,189	
Специфичность (Sp)	0,920	
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	4,716	$p < 0,05$

Окончание таблицы 30

Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	3,495	$p > 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,120	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,119	слабая

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и повышенным уровнем ТПО продемонстрирован в таблице 31.

Таблица 31 — Анализ влияния повышенного уровня ТПО на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «-»	Всего
Повышенный уровень антител к ТПО (выше референсных значений)	5	19	24
Уровень антител к ТПО (в пределах референсных значений)	32	270	302
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска является повышенный уровень ТПО, а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 32.

Таблица 32 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для повышенного уровня ТПО на 2–3-й день послеродового периода

Расчет отношения шансов		
Показатель		Значение
Шанс найти фактор риска в основной группе		0,156
Шанс найти фактор риска в группе сравнения		0,070
Отношение шансов (OR)		2,220
Стандартная ошибка отношения шансов (S)		0,536
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		0,776
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		6,352
Расчет относительного риска		
Показатель		Значение
Абсолютный риск в основной группе (EER)		0,208
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)		0,106
Относительный риск (RR)		1,966
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		0,844
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		4,581
Чувствительность (Se)		0,135
Специфичность (Sp)		0,934
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2,316	$p > 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1,410	$p > 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,084	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,084	несущественная

Анализ четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев для родильниц с ПРД и повышенным уровнем ТПО + ТГ продемонстрирован в таблице 33.

Таблица 33 — Анализ влияния повышенного уровня ТПО + ТГ на заболеваемость ПРД

Группы	ПРД «+»	ПРД «-»	Всего
Повышенный уровень антител к ТПО + ТГ (выше референсных значений)	3	10	13
Уровень антител к ТПО + ТГ (в пределах референсных значений)	34	279	313
Всего	37	289	326

Расчет отношения шансов, относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом, где фактором риска является повышенный уровень ТТГ+ТГ, а неблагоприятным исходом — развитие ПРД, представлен в таблице 34.

Таблица 34 — Расчет относительного риска, критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и оценки силы связи между фактором риска и исходом для повышенного уровня ТТГ + ТГ на 2–3-й день послеродового периода

Расчет отношения шансов	
Показатель	Значение
Шанс найти фактор риска в основной группе	0,088
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,036
Отношение шансов (OR)	2,462
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,683
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,646
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	9,387

Расчет относительного риска		
Показатель		Значение
Абсолютный риск в основной группе (EER)		0,231
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)		0,109
Относительный риск (RR)		2,124
Нижняя граница 95% ДИ (CI)		0,749
Верхняя граница 95% ДИ (CI)		6,022
Чувствительность (Se)		0,081
Специфичность (Sp)		0,965
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	1,851	$p > 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0,836	$p > 0,05$
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера	0,075	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,075	несущественная

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Обсуждение результатов экспериментальных исследований

Гормоны ЩЖ имеют широкий спектр воздействия на клетки всего человеческого организма, однако именно нейроны и глиальные клетки, в том числе в период эмбрионального развития, являются их главной мишенью. В экспериментальных работах установлено, что ТГ влияют на пролиферацию, дифференцировку и миграционную способность как неизмененных [68, 73, 95, 98, 102, 149, 190, 198], так и злокачественно трансформированных клеток глиии [101, 128, 154, 210]. Клетки нейроглии определяют и модулируют гомеостаз нервной ткани, ее защиту от повреждений, предотвращая развитие патологических процессов. Гормоны ЩЖ в дозозависимой манере влияют на экспрессию генов миелина [99, 187], белка S100 β [33, 71, 154], а также обуславливают взаимодействие глиальных клеток с компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ), включая важные в функциональном плане белки, например, ламинин и/или фибронектин [114, 202, 211]. Действующий как нейротрофический фактор белок S100 β способствует выживанию нейронов в условиях оксидативного стресса и противодействует стимулирующему воздействию нейротоксинов на секрецию клетками микроглии TNF- α [2, 75, 99, 101].

В соматических клетках гормоны ЩЖ активируют синтез тканеспецифичных провоспалительных генов и усиливают экспрессию генов, отвечающих за ангиогенез [81, 102] и энергетический обмен [130], однако, с другой стороны, конечное действие йодотиронинов на клетки иммунной системы заключается в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов, хемотаксиса, фагоцитоза и активных форм кислорода [106], при этом усиливая секрецию γ -ИФН и увеличивая чувствительность клеток к последнему [98]. Таким образом, провоспалительное действие на соматические клетки компенсируется селективным подавлением иммунитета и его смещением в сторону усиления противовирусной защиты. Это подтверждается эпидемиологическими данными:

длительно протекающий гипертиреоз, ассоциированный с ДТЗ или УТЗ, в том числе субклинический, усиливает риск возникновения злокачественных новообразований всех локализаций за счет провоспалительного эффекта, за исключением онкогематологических и лимфопролиферативных заболеваний, которые могут быть ассоциированы с персистенцией вирусных инфекций [9, 11, 14, 103].

4.1.1. Изменение фенотипа под влиянием длительно протекающего тиреоидного статуса

В начале периода 0–21 недель у мышей в гипертиреоидном состоянии наблюдается более интенсивное увеличение массы тела по сравнению с животными других групп. Возможно, это связано с повышением интенсивности метаболизма под действием избытка тиреоидных гормонов [10]. Вместе с тем, хроническое увеличение содержания тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи приводит к торможению выработки ТТГ [3], что снижает его непосредственное воздействие на периферические системы организма, в том числе на развитие подкожной жировой клетчатки [41, 151]. Действительно, как показано в наших экспериментах, с 21-й недели у гипертиреоидных мышей прирост массы тела начинает отставать от этого параметра у мышей, получавших пропилтиоурацил, что свидетельствует о преобладании ингибирующего эффекта избытка L-тироксина на продукцию ТТГ в этот период. У мышей с гипотиреоидным статусом, напротив, к 21-й неделе эксперимента масса тела начинала возрастать. Можно предположить, что этот эффект был вызван повышением выделения ТТГ из-за снятия ингибирующего контроля со стороны тиреоидных гормонов.

При исследовании интенсивности окраса у мышей с различным тиреоидным статусом нами обнаружено, что начиная с 16-й недели экспериментального гипер- и гипотиреоза наблюдается значительное увеличение интенсивности окраса у

гипертиреоидных мышей (рис. 6). Окрас гипотиреоидных мышей на этой стадии эксперимента визуально не отличался от контроля. Однако к 18-й неделе уже отмечалось уменьшение интенсивности окраски у гипотиреоидных мышей по сравнению с эутиреоидными. Окрас гипертиреоидных животных, по-прежнему, оставался более интенсивным. Участие тиреоидных гормонов в регуляции окраски волоса до сих пор не исследовано. Однако в литературе имеются данные в пользу того, что тиреоидные гормоны могут быть вовлечены в регуляцию функции волосяных фолликулов [101, 136].

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси тесно связаны с регуляцией секреции кортикотропина и меланоцитостимулирующего гормона. Так, у человека в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в клетках, содержащих тиролиберин, экспрессируются мРНК глюкокортикоидных рецепторов. Помимо этого было выявлено, что в гипоталамусе тиролиберин и ингибирующий фактор проопиомеланокортина синтезируется из общего предшественника [112]. Эти факты свидетельствуют, что системы гипоталамического контроля секреции тиреотропина (ТТГ) и кортикотропина (АКТГ) тесно взаимосвязаны. Попадая в аденогипофиз, тиролиберин стимулирует секрецию тиреотропина (ТТГ), а ингибирующий фактор подавляет секрецию АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона [118, 183]. Можно предположить, что, действуя по механизму отрицательной обратной связи, тиреоидные гормоны одновременно подавляют секрецию и тиролиберина, и проопиомеланокортина-ингибирующего фактора. Если исходить из данной гипотезы, то под влиянием тиреоидных гормонов возрастает секреция АКТГ и альфа-МСГ, что может приводить к усилению пигментации (рисунок 65).

Это предположение в дальнейшем подтвердилось способностью трийодтиронина (Т3) повышать мРНК кортиколиберина у гипертиреоидных крыс. В пользу взаимодействия систем регуляции секреции тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов свидетельствуют факты повышения у крыс уровня АКТГ и кортикостерона в плазме при введении тироксина (Т4) [43, 179] и снижения

уровней ТТГ и Т3 в сыворотке крови при введении глюкокортикоидов [43, 125, 195].

Немаловажно, что α -МСГ, продукция которого увеличивается под действием избыточных концентраций тиреоидных гормонов, как некоторые симпатомиметики (например, кокаин или амфетамин), относится к перечню так называемых анорексигенных пептидов. Поэтому прекращение прироста массы тела, которое с 18-й недели эксперимента наблюдалось у мышей гипертиреоидной группы, может быть связано с особенностями пищевого поведения. Непростая динамика изменения массы тела может также определяться множественной функцией тиреолиберина, который играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза не только путем воздействия на функцию щитовидной железы, но и посредством влияния на гипофизотропные нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, а также через центральное влияние на пищевое поведение, термогенез, опорно-двигательную активацию и вегетативную регуляцию [130].

Механизмы регуляции секреции меланоцитостимулирующего гормона и его изолированное действие на пигментацию кожи и ее придатков остаются малоизученными. У человека, по-видимому, этот гормон не является регулятором пигментации. Так, при мутации в гене проопиомеланокортина (6922InsC) наблюдается изменение пищевого поведения и увеличение массы тела, однако очевидное изменение пигментных характеристик кожи и придатков кожи не наблюдается, несмотря на повышение продукции в придатках кожи феомеланина и эумеланина [183].

Важным фактом, указывающим на связь механизмов регуляции пигментации с секрецией гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, является то, что у амфибий (лягушек) тиролиберин вырабатывается в коже (а не в гипоталамусе, как у млекопитающих) [112]. При этом кожный тиролиберин достигает гипофиза, стимулируя продукцию гипофизарного α -меланоцитостимулирующего гормона, который, в свою очередь, усиливает пигментацию кожи [183]. Влияние тиреоидных гормонов на секрецию

меланоцитостимулирующего гормона показано в экспериментах на рыбах. Так, при экспериментальном гипертиреозе у карпов в средней доле гипофиза было обнаружено увеличение уровня α -меланоцитостимулирующего гормона и мРНК проопиомеланокортина, при этом снижался базальный уровень кортизола в плазме крови [112].

Одним из возможных механизмов воздействия тиреоидных гормонов на окрас шерсти может быть их способность усиливать продукцию α -меланоцитостимулирующего гормона через стимуляцию оксидативного стресса. Показано, что тиреоидные гормоны в избыточных концентрациях активируют синтез тканеспецифичных провоспалительных генов, что приводит к системному оксидативному стрессу, при этом они также обнаруживают селективные иммуномодулирующие свойства, проявляющиеся в системном ингибирующем воздействии на иммунную систему [45, 53]. В литературе имеются данные о том, что α -меланоцитостимулирующий гормон вырабатывается не только в ответ на действие ультрафиолетового излучения, но и при выраженном тканевом оксидативном стрессе, при этом данный гормон обладает системным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [112]. Немаловажно, что β -меланоцитостимулирующий гормон (меланокортин) позиционируется как перспективный противовоспалительный и иммуномодулирующий препарат, эффективность которого продемонстрирована на модели индуцированного колита у самцов крыс линии Вистар [183]. Следует отметить, что исследования противовоспалительных эффектов меланоцитостимулирующих гормонов, описанные в литературе, были выполнены на крысах-альбиносах, что исключало возможность наблюдений за изменением окраса шерсти. Можно предположить, что у животных дикого окраса действие α -меланоцитостимулирующего гормона сопровождается не только противовоспалительным эффектом, но и усилением пигментации шерсти. Таким образом, изменение окраски шерсти животных в группе с длительно протекающим тиреотоксикозом, по-видимому, является последствием системного провоспалительного эффекта тиреоидных гормонов.

Влияние хронического повышения уровня тиреоидных гормонов в крови на окраску шерсти животных может объясняться и прямым воздействием йодотиронинов на клетки кожи. Исследования последних лет позиционируют кожу как периферический нейроэндокринный и иммунный орган, который является конечной мишенью классических нейроэндокринных систем регуляции. Среди них упоминаются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, гипоталамо-тиреоидная ось, а также серотонин-, мелатонин-, катехоламин-, холинергическая и опиоидная системы [7, 25, 62]. В частности, кожа является одной из мишеней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Так, исследования экспрессии гена мРНК рецептора к ТТГ в культивированных эпителиальных клетках человека и мышцы позволили предположить наличие в коже функционально активных рецепторов к этому гормону. Вместе с тем, было обнаружено, что клетки кожи сами способны выделять ТТГ, при этом гены рецепторов к ТТГ экспрессируются в одних клетках, а мРНК самого гормона — в других [136]. Таким образом, на уровне кожи гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси реализуют классический механизм паракринной регуляции. Недавние исследования показали, что гормоны тиреоидного ряда в коже могут оказывать влияние на процесс роста волос. Так, ТТГ через рецепторы клеток волосяных фолликулов у женщин стимулирует образование альфа-актина гладких мышц в фибробластах и кератина k-5 в клетках волосистой части головы [91]. Однако участие этих гормонов в регуляции окраски волоса у млекопитающих до сих пор не исследовано.

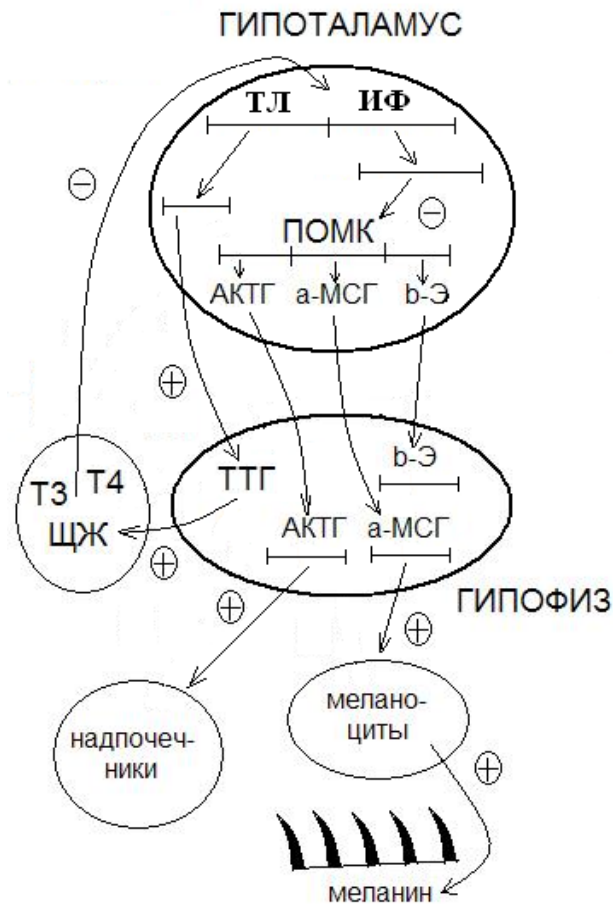


Рис. 65 — Гипотеза влияния тиреоидных гормонов на пигментный обмен через регуляцию образования меланина

ТЛ и ИФ — общий предшественник для тиреолиберина и фактора, ингибирующего образование проопиомеланокортина (ПОМК); АКТГ — адренкортикотропный гормон, ЩЖ — щитовидная железа, Т3 — трийодтиронин, Т4 — тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон, β-Э — β-эндорфины, α-МСГ — α-меланоцитостимулирующий гормон

4.1.2. Изменение свободного поведения лабораторных животных при влиянии длительно протекающего тиреоидного статуса

Также уровень ТГ определяет характер поведения животных в новой обстановке. Например, крысы с исходно высоким уровнем тироксина проявляют повышенную активность в открытом поле. Наши исследования также

продемонстрировали, что гипертиреоидные мыши проявляют повышенную исследовательскую активность и эмоциональность в сравнении с эутиреоидной группой лабораторных животных. Снижение исследовательской активности в группе индуцированного гипотиреоза, возможно, является следствием полученных в экспериментальном исследовании (иммуногистохимическое исследование [13], электронная микроскопия [32, 40]) нейроморфологических изменений или коррелирует с ними.

Этот теоретически ожидаемый результат, однако, не совпадает с некоторыми данными, представленными в литературе. Так, по данным Н.С. Сапронова и Ю.О. Федотовой, повышенный уровень ТГ у крыс снижает исследовательскую активность в тесте «открытое поле» [48]. По нашим наблюдениям, не только гипер-, но и гипотиреоидные животные демонстрировали повышение исследовательской активности в открытом поле. По-видимому, в такой форме проявляется поведенческая терморегуляторная реакция: гипотиреоидные мыши, характеризующиеся более низким уровнем метаболизма, повышают двигательную активность, чтобы увеличить теплопродукцию. Следует подчеркнуть, что различия по исследовательской активности между контрольными и гипотиреоидными животными были менее существенными, чем различия между эу- и гипертиреоидными мышами.

Согласно литературным данным, 60% изменчивости поведения грызунов в «открытом поле» могут быть обусловлены, с одной стороны, проявлением ориентировочного рефлекса, а, с другой — реакцией страха, возникающей у животных в новой обстановке [61]. Ориентировочный рефлекс, индуцированный новой обстановкой, активизирует различные формы исследовательского поведения. Страх и другие негативные эмоции, возникающие у животных при попадании в незнакомую ситуацию (особенно в камеру, освещенную ярким светом), провоцируют различные формы смещенной активности, а также увеличивают количество уринаций и дефекаций [62]. В наших экспериментах гипертиреоидные животные демонстрировали достоверное повышение показателей исследовательской активности и числа проявлений груминга, в то время как число

уринаций и дефекаций достоверно не изменялось. Данное наблюдение совпадает с результатами исследований, выполненных на крысах [35]. Все зарегистрированные элементы поведения сгруппированы нами в две категории, одна из которых характеризует исследовательскую активность мышей, а вторая — их эмоциональность. Сразу следует отметить, что груминг чаще всего относят к мотивационной категории «самообеспечение» [6, 7]. Однако этот элемент поведения, часто появляющийся у животных в незнакомой стрессирующей ситуации, иногда трактуют как «смещенную активность» [64, 65]. В данном конкретном случае мы склонны считать груминг именно «смещенным», неадекватным ситуации элементом поведения, который наряду с уринацией и дефекацией отражает повышенное эмоциональное напряжение животных.

У потомства P1 не выявлено достоверных изменений кроме повышения двигательной активности, что может быть следствием описанных выше эффектов йодотиронинов. Однако, возможно, длительное наблюдение и/или исследование поколения P2+, где ТГ могут влиять на эпигенетические механизмы, расширило бы наши представления об отсроченных эффектах влияния гормонов ЩЖ на функциональное состояние ЦНМ. При этом следует отметить, что дефицит ТГ также влияет на формирование симптомов, ассоциированных с минимальной мозговой дисфункцией [20], а воздействие избыточного количества ТГ на данную патологию не изучалось.

Отсутствие достоверных изменений при исследовании реакции предпочтения места у лабораторных животных с различным тиреоидным статусом, возможно, связано с относительно коротким периодом индукции гипо- и гипертиреоза [62]. В отличие от традиционно изучаемых субстанций [20, 23, 24], которые немедленно (в течение от нескольких секунд до нескольких часов) действуют в соответствующих «точках приложения» [36], гормоны ЩЖ постоянно секретируются в организме и изменения от их избыточных концентраций развиваются в течение длительного времени. Также не исключено, что для данной линии мышей требуется модификация используемой методики.

4.1.3. Морфофункциональные изменения в ЦНС под влиянием медикаментозно индуцированного гипо- и гипертиреоза

Несмотря на универсальное нейротрофическое действие ТГ, различные отделы ЦНС по-разному реагируют на это воздействие [48]. Так, в фундаментальных исследованиях E. Gould et al. продемонстрировано, что только базальные отделы коры головного мозга и гиппокампа наиболее быстро отвечают на стимуляцию тиреоидными гормонами в виде повышения экспрессии GFAP и виментина [133, 134]. Поэтому в нашем исследовании для определения уровней экспрессии отмечены именно эти 2 анатомические области как наиболее чувствительные к стимуляции избыточных концентраций ТГ. По данным некоторых авторов даже при непродолжительном, но выраженном гипертиреозе у крыс отмечается значительное увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гиппокампе и коре головного мозга, однако только в гиппокампе отмечается достоверное увеличение экспрессии GFAP в растворимых и нитчатых фракциях [117, 118]. В поведении лабораторных животных в этом исследовании отмечалось ухудшение памяти. В нашем исследовании также получено достоверное снижение экспрессии GFAP в гипотиреоидной группе мышей линии СЗН-А, однако достоверного увеличения экспрессии данного белка в гипертиреоидной группе не получено. Возможно, это объясняется снижением чувствительности клеток-мишеней вследствие крайне длительного тиреотоксикоза [101, 139]. Схожие результаты получены в экспериментальном исследовании при индукции экспериментального гипотиреоза на различных моделях, где наряду со снижением экспрессии GFAP отмечалось снижение экспрессии глиальных переносчиков глутамата (GLAST и GLT-1) [154, 174]. Следует отметить, что мутация в гене GFAP является патогенетическим звеном болезни Александра [13], характеризующейся накоплением астроглией нерастворимых включений (волокон Розенталя) и клинически проявляющейся мышечной слабостью, гиперрефлексией, бульбарными и псевдобульбарными симптомами, а в детском возрасте выраженной задержкой психомоторного

развития и интеллектуальными нарушениями [2, 158]. В целом, полученные нами данные в совокупности с данными из литературных источников могут свидетельствовать о тиреоидзависимой перестройке глиального цитоскелета [29, 32, 33, 199, 210, 211].

Гормоны ЩЖ и их аналоги демонстрируют выраженные проангиогенные свойства [86, 140]. P.J. Davis et al. еще раз подтвердили предположение, что в головном мозге в отличие от других тканей процессы ангиогенеза в основном являются VEGFR- и PDGFR-зависимыми и зависят от стимуляции йодотиронинами [102]. В одном исследовании при модулировании церебральной ишемии у нокаутированных по гену PDGFR- β мышей отмечалось снижение процессов репарации и увеличение объема инфаркта [200].

В нашей работе при изучении влияния действия ТГ на ангиогенез в качестве маркеров использовались менее изученные непосредственно VEGF, секретируемый основной мишенью йодотиронинов — глиальными клетками, и PDGFR- α как менее специфичный рецептор для соответствующего семейства лигандов, тогда как в большинстве работ используется более специфичный PDGFR- β . Постулируя проканцерогенное действие избыточных концентраций гормонов ЩЖ, именно α -изоформа PDGFR экспрессируется на злокачественно измененных астроцитах и является ранним прекурсором опухолевой трансформации нейральных клеток [190].

В отношении проканцерогенных свойств йодотиронинов и их влияния на повышение экспрессии PDGFR- α в нашем исследовании получены противоположные данные. Это можно объяснить ролью вирусной инфекции, в частности цитомегаловируса, в индукции опухолевой трансформации нейральных клеток [211], а ТГ способствуют увеличению IFN- γ -индуцированной HLA-DR экспрессии клетками моноцитарно-макрофагальной системы, отвечающими за представление (презентацию) антигенных детерминант иммунокомпетентным лимфоцитам [106]. Возможно, при гипотиреозе наблюдается снижение IFN- γ -индуцированной экспрессии HLA-DR иммунокомпетентными клетками, следствием чего является пониженная способность организма развивать

специфический иммунный ответ. С другой стороны, повышение экспрессии PDGFR- α в гипотиреодной группе является определенным механизмом компенсаторной реакции на длительно протекающую гипоксию, связанную со снижением процессов ангиогенеза [23, 24], которые в нашем исследовании являются тиреодзависимыми процессами.

В целом, наши данные подтверждают роль ТГ в регуляции клеточных взаимоотношений не только в развивающейся, но уже сформированной ЦНС.

При выполнении электронной микроскопии наиболее значимыми изменениями при гипотиреозе в коре головного мозга являются изменения в Мх, что может свидетельствовать об оксидативном стрессе. Также обращают на себя внимание дегенеративные изменения в глиальных клетках и изменение миелиновых волокон с деформацией осевых цилиндров и разрушением нейрофибрилл. Электронограммы синапсов, возможно, свидетельствуют о нарушениях синаптической передачи [40].

Как и при гипотиреозе, при гипертиреозе Мх также имеют ультраструктурные изменения в виде размытой структуры матрикса и крист, что свидетельствует об описанном ранее разобщении процессов окисления и фосфорилирования. Большинство клеточных элементов, особенно ОДЦ, имеют признаки высокой функциональной активности (усиления белоксинтезирующей активности). Данные изменения объясняются повышением экспрессии генов под влиянием ТГ. Особенностью морфологических изменений является нарушение миелиновой оболочки (истончения ламелл миелина) и изменения осевых цилиндров (дезориентации нейрофиламентов). Данные изменения подкрепляются экспериментальными данными, полученными на различных культурах клеток, где ТГ в дозозависимой манере за счет негеномных механизмов влияют на полимеризацию актина, особенно активно в клетках нейральных тканей [165]. Изменение структуры миелина, возможно, связано с посттрансляционными изменениями протеинов в связи с нарушением функции КГ. Также одним из самых значимых изменений при гипертиреозе является разрушение шипикового аппарата. Подобные изменения имеют место при болезнях геномного

импринтинга и «синдроме ломкой X-хромосомы», ассоциированных с дефицитом фолатов в период формирования нервной трубки плода [56]. Главным проявлением данных заболеваний является снижение способностей к обучению и социопатия [48], что коррелирует с полученными нами экспериментальными данными: у лабораторных животных с длительно протекающим гипо- и гипертиреозом снижалась исследовательская активность, большей степенью в первом случае. По данным S.R. Raymaekers et al., ТГ являются определенным модулятором нейропластичности ЦНС, возможно, в дозозависимых эффектах, при этом измененный тиреоидный статус объясняет нарушения процессов обучения [194]. Морфологические изменения капилляров и периваскулярного пространства можно трактовать с нескольких позиций. Во-первых, проангиогенное действие ТГ заключается в формировании новых сосудов под влиянием повышенной экспрессии основных проангиогенных факторов (VEGF, bFGF). Однако явления капилляростаза объясняются повышенной агрегацией тромбоцитов и повышением свертываемости крови под влиянием ТГ, что, в целом, усиливает внутрисосудистую коагуляцию и способствует формированию микротромбов [104, 201]. Следует отметить, что в отличие от гипотиреоидного состояния, гипертиреоз увеличивает риск смерти в несколько раз, при этом одной из причин кроме расстройств сердечного ритма является тромбоэмболическое событие [14]. В ранее выполненных экспериментальных работах по изучению влияния длительно протекающего гипо- и гипертиреоза в тканях молочной железы и яичника выявлены атрофические изменения при гипотиреозе (снижение активности железистой ткани) и фибротические изменения при гипертиреозе, что авторами расценено как следствие снижения пролиферативных процессов и вследствие длительно протекающего субклинического воспаления вследствие провоспалительного действия избыточных концентраций йодотиронинов при гипо- и гипертиреозе соответственно [10, 19, 147]. В другой работе Р.И. Глушакова с соавт. при гипертиреозе в опухолевой ткани рака яичника имела место повышенная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 и хемокина CXCR4, который принимает участие в процессах воспаления и ангиогенеза [12]. Также эти

данные подтверждаются экспериментальными результатами, свидетельствующими о прямом влиянии ТГ на активность фибробластов за счет негеномно индуцированного повышения активности PI-3-K [91].

Длительно протекающий гипо- и гипертиреоз характеризуется изменением моноаминовой (дофаминергической и серотонинергической) активности в центральной нервной системе лабораторных животных, а именно:

- тенденция к снижению синтеза серотонина в гипотиреоидной группе;
- тенденция к повышению синтеза дофамина в гипертиреоидной группе.

При этом у потомства P1 достоверных различий по содержанию моноаминов не получено.

Следует отметить, что в настоящее время получены убедительные данные о возрастном стероидогенезе в ЦНС, что свидетельствует, в том числе, и о том, что половые стероиды могут не только синтезироваться в нейтральных тканях, но и демонстрировать свойства нейромедиаторов и/или модуляторов (по совокупности механизмов действия) синтеза и деградации нейромедиаторов. Свойство ТГ влиять на активность действия эстрогенов — активировать ER в отсутствие специфического лиганда за счет негеномно индуцированного изменения активности данных рецепторов — может быть одним из путей воздействия на функциональную активность ЦНС [68, 69].

Нарушение дофаминергической передачи представляет особенный интерес в связи с полученными фенотипическими изменениями: изменением (потемнением) окраски в гипертиреоидной группе. Например, одним из побочных эффектов нейролептиков, которые также влияют на дофаминергическую и/или серотонинергическую активность, является нарушение пигментного обмена, поэтому представленный нами механизм регуляции через МСГ может быть несколько сложнее [65]. Снижение серотонина при гипертиреозе коррелирует с множеством эпидемиологических и/или клинических данных, в которых гипотиреоз является фактором риска развития глубокой депрессии. При этом предложенный нами механизм снижения секреции уровня ПОМК и,

соответственно, b-эндорфина при снижении уровня гормонов ЩЖ может быть дополнительным фактором закрепления депрессивных нарушений.

4.2. Обсуждение результатов клинического исследования

Послеродовая депрессия (ПРД) является одним из самых частых психических расстройств постнатального периода, при этом из-за высокой социальной значимости данная патология остается одной из актуальных проблем не только медицины, но и общества в целом. Депрессивные состояния послеродового периода, характеризующиеся нозологически неоднородными аффективными состояниями и сопровождающиеся, в том числе, тревогой, страхами, эмоциональной лабильностью и нарушением сна, в итоге приводят к снижению качества жизни, нарушению родительского инстинкта, социальной дезадаптации и являются крайне неблагоприятными факторами, влияющими на развитие семейных отношений. Также наличие ПРД сопровождается повышением суицидального риска, что в тяжелых случаях представляет угрозу как для матери, так и для новорожденного [1, 21, 122, 206]. Однако в силу сложившихся в нашей стране медицинских, культурологических и ментальных традиций диагностика, стратификация факторов риска, диагностика и лечение ПРД представляют определенные трудности. Наиболее частые из них: страх социальной стигматизации, препятствующий поиску квалифицированной помощи, реактивные и сублимированные «маски» заболевания в виде разнообразных соматических жалоб, эмоциональной неустойчивости, трудности по уходу за ребенком, — все это способствуют тому, что в более чем половине всех случаев ПРД остаются нераспознанными [1, 38].

ПРД несет в себе колоссальные риски и потенциальную угрозу для жизни матери и новорожденного [38, 67, 122, 169]. Ретроспективный анализ, проведенный в Англии и Уэльсе за период с 1973 по 1984 г., продемонстрировал, что матери юного возраста также составляют группу риска, при этом наибольшая

частота завершеного суицида отмечалась в течение первого месяца после родов [8]. В Швеции суицид в течение 1 года после родов является одной из лидирующих причин смертности, связанной с беременностью. В США за 1991–1999 гг. уровень самоубийств, связанных с беременностью, составил 1,7 на 100 000 живорожденных, при этом наиболее значимый социальный фактор — возраст моложе 20 лет. В Финляндии обобщенный показатель суицидов при анализе периода с 1987 по 1994 г. составил 11,3 на 100 000 живорожденных, при этом риск суицида также имел обратную корреляцию с возрастном пациенток [54].

В среднем распространенность послеродовой депрессии (ПРД) в общей популяции составляет около 10% [30, 31, 70, 73, 193, 194], однако по данным различных исследователей частота стрессовых расстройств после родов колеблется от 5 до 75%, при этом высокая вариабельность распространенности данного заболевания, в основном, связана со следующими факторами [6, 7]:

- объемом и структурой выборки;
- различными методами оценки ПРД;
- сроком проведения психологического тестирования (относительно родоразрешения);
- культурными, ментальными и социальными особенностями исследуемой выборки, особенно в моноэтнических группах (таблица 35).

Таблица 35 — Исследования распространенности послеродовой депрессии в различных популяциях

Автор(ы), год публикации / страна	Емкость выборки	Дизайн исследования	Метод оценки	Отбор пациентов в исследование	Распространенность ПРД
Affonso D.D. et al., 2000 / 9 стран* [67]	n = 892 (полное тестирование)	Популяционное когортное	BDI, EPDS	1–2-я неделя после родов, 4–6-я неделя после родов	35,1% (13%–50%) по EPDS; 23,0% (6,6–44,0) по BDI на 1–2-й неделе, 33,6%

Продолжение таблицы 35

Автор(ы), год публикации / страна	Емкость выборки	Дизайн исследования	Метод оценки	Отбор пациентов в исследование	Распространенность ПРД
	завершило 763 респондента)				(15,2–60,8) и 16,9 (3,5–34,0) по EPDS и BDI на 4–6-й неделе соответственно
Aydin N. et al., 2004 / Турция [76]	n = 341 (352 пациентки отобраны из 1750)	Популяционное когортное	EPDS, SCID-DSM	Через 1 год после родов	34,6%
Cheng C.-Y., Pickler R.H., 2009 / США [96]	n = 162 (10 пациенток выбыли из исследования)	Перекрестное когортное (американки китайского и тайваньского происхождения)	CES-D PSS-10 PSQ	В течение 1 года после родов	23,7% высокий уровень депрессивных симптомов
Garcia-Esteve L. et al., 2003 / Испания [121]	n = 1201	Популяционное когортное	EPDS, SCID-DSM	6 недель после родов	21,7% набрали \geq 9 баллов по EPDS, при повторном исследовании 18,2% набрали \geq 9 баллов по EPDS
Gorman L.L. et al., 2004 / 10 центров 8 стран** [131]	n = 261 (от 17 до 60 в каждом центре)	Проспективное	EPDS, SCID-DSM	В первом триместре и на 34-й неделе гестации, на 17–26 неделе после родов	До родов: генерализованная тревога 11,8%, глубокая депрессия — 3,5%, после родов: генерализованная тревога 10,0%, глубокая депрессия — 4,0%
Tammentie T. et al., 2002 / Финляндия	n = 373 (отобранных из 1000)	Проспективное когортное	EPDS	6–8-я неделя после родов	14,7 %

Автор(ы), год публикации / страна	Емкость выборки	Дизайн исследования	Метод оценки	Отбор пациентов в исследование	Распространенность ПРД
[206]	семейных пар)				
Thome M., 2003 / Исландия [208]	n = 734 (отобранных из 4591 родильницы)	Перекрестное исследование	EPDS, PSI/SF	В течение 1 года после родов	5,04%
Yonkers K.A. et al., 2001 / США [212]	n = 802	Популяционное когортное	EPDS, IDS, SCID-DSM	3, 4, 4–5-я неделя после родов	36,5% (депрессивные симптомы при первом визите), 8,4% (глубокая депрессия)
Zlotnick C. et al., 2001/ США [217]	n = 122 (исследован ие завершили 35 человек, из которых 17 получали профилактическую терапию)	Проспективное когортное (беременные с высоким риском развития ПРД)	BDI, SCID-DSM	Отбор в сроке гестации 20–32 недели / наблюдение в течение 6 месяцев после родов	33% из группы беременных, не получающих профилактическую терапию

Примечание: BDI — Шкала депрессии Бека; CES-D — Center for Epidemiologic Studies Depression scale for depressive symptoms; EPDS — Единбургская шкала послеродовой депрессии; IDS — The Inventory of Depressive Symptomatology; PSI/SF Parenting Stress Index/Short Form; PSQ — Postpartum Support Questionnaire for social support; PSS-10 — Perceived Stress Scale for perceived global stress; * США, Италия, Швеция, Финляндия, Ю. Корея, Тайвань, Гайана, Индия, Австралия; ** Бордо и Париж (Франция), Дублин (Ирландия), Флоренция (Италия), Айова (США), Киль и Лондон (Великобритания), Порто (Португалия), Вена (Австрия), Цюрих (Швейцария).

Также, анализируя данные по влиянию тиреоидного статуса и/или изучаемых предиктивных маркеров заболеваний ЩЖ (уровень ТТГ, АТ-ТГ, АТ-ТПО) в наиболее больших эпидемиологических исследованиях (таблица 1

Приложения 1), можно отметить, на наш взгляд, ряд недостатков по формированию выборок:

- полностью отсутствуют критерии включения/исключения;
- отсутствие скрининга и анамнестических данных о возможном наличии депрессии, тревоги;
- отсутствие скрининга и анамнестических данных о возможном наличии диагностированных ранее аутоиммунных заболеваний, включая заболевания ЩЖ;
- отсутствуют данные о неблагоприятном акушерском анамнезе и/или данные о течение беременности;
- короткий период включения в исследование (в некоторых исследованиях отмечается сезонность включения в исследование);
- использование только одного опросника для тестирования.

Учитывая недостатки наиболее релевантных исследований, нами был сформированы многоступенчатые критерии включения в исследование; с помощью предварительного анкетирования были исключены пациентки с явным преморбидным фоном: после экспресс-тестирования на выявление явного преморбидного фона 113 (12,2%) родильниц были исключены из исследования. Конечно, выбранный нами дизайн мог привести к снижению распространенности ПРД в исследуемой выборке до установленных значений — 9,6%, в то же время это было необходимо для усиления достоверности в отношении генеральной совокупности с учетом еще и того, что исследование проходило в акушерском стационаре 3-го уровня, предполагающем нахождение определенной доли беременных с акушерской патологией.

В РФ отсутствуют традиции обращения к врачу-психиатру, а также механизмы охвата населения скринингом на предмет наличия и/или раннего выявления нарушений психоэмоциональной сферы, поэтому одной из дополнительных задач службы родовспоможения является формирование групп риска по развитию послеродовой депрессии [1, 8]. При формировании выборки следует отметить тот факт, что около половины — 423 (45,6%) родильницы,

соответствующие критериям включения, не имеющие критериев исключения и прошедшие экспресс-тестирование, отказались от участия в исследовании.

Заболевания ЩЖ в силу их высокой распространенности, простоты диагностики и полученной корреляции с развитием послеродового «блюза» способны быть одним из критериев при формировании группы риска.

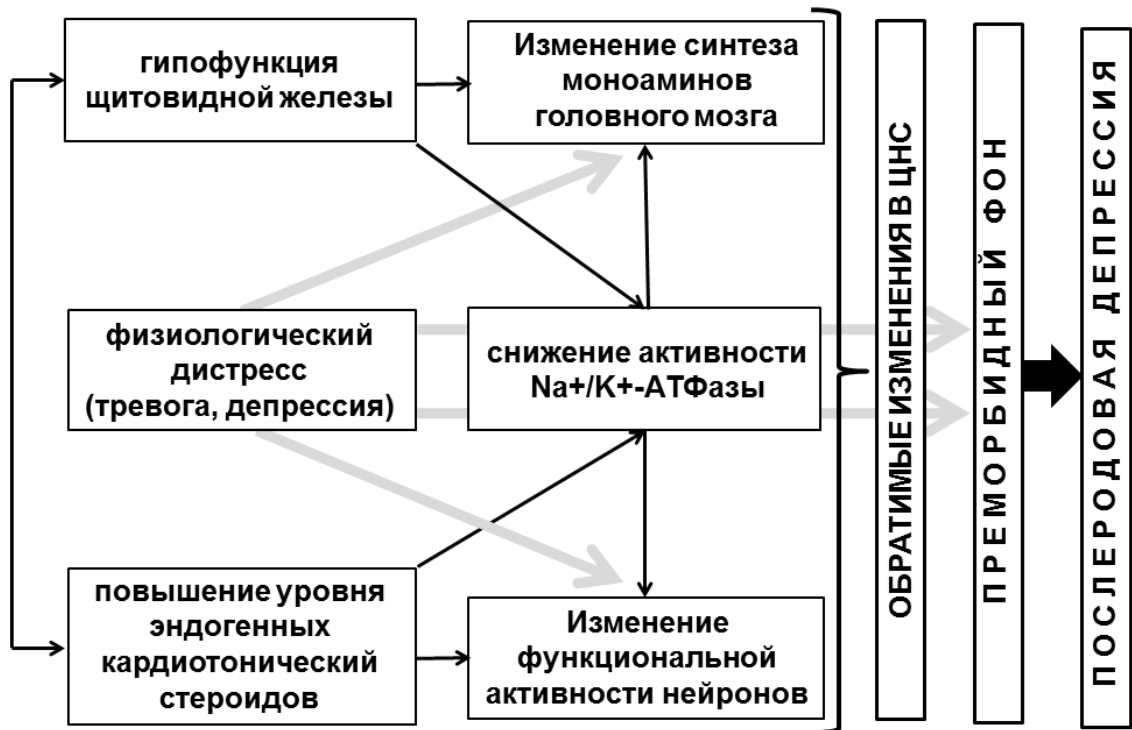


Рис. 66 — Мультифакторная модель формирования послеродовой депрессии при действии психологических и физиологических факторов

В генезе патологии психоэмоциональной сферы лежат нарушения, в том числе генетически детерминированные, различных уровней: изменения синтеза нейромедиаторов, моноаминов или гормонов и/или полиморфизм их рецепторов, нарушение экспрессии факторов ангиогенеза и синтеза цитокинов и т. д. [212]. Полученные в нашем исследовании достоверные различия по уровню ТТГ, повышению уровня МБФ, снижению активности НКА (выполнялось у 72 родильниц в рамках параллельного исследования), по всей видимости, являются звеньями одной патогенетической цепи, так как тиреоидные гормоны увеличивают активность НКА [152], а кардиотонические стероиды (КТС),

наоборот, уменьшают активность натрий-калиевой помпы [55, 77]. Нарушение активности НКА и/или изменение секреции ЭДФ определяется в патогенезе различных заболеваний, однако их влияние на ЦНС мало изучено. В исследовании М. Balestrino et al. высокий уровень КТС посредством блокирования НКА изменяет функциональную активность нейронов ЦНС, как при гипоксическом повреждении головного мозга [77, 78]. По полученным ранее экспериментальным данным, высокие уровни КТС снижают синтез провоспалительных цитокинов, которые в ЦНС выполняют роль вторичных мессенджеров [55].

При оценке взаимосвязи между развитием ПРД и эндокринной патологией убедительно продемонстрировано, что на фоне аутоиммунных процессов в ЩЖ и/или гипотиреозе, в том числе субклиническом, возрастает риск развития малых и больших депрессивных расстройств [30, 31], однако нет единства в представлениях о патогенетических механизмах данных нарушений [100]. Известно, что при гипотиреозе и/или его последствиях нарушаются процессы ангиогенеза в ЦНС, пищевое поведение, термогенез и вегетативная регуляция, что провоцирует клиническую манифестацию депрессивных расстройств [81]. Также при гипотиреозе происходит снижение синтеза проопиомеланокортина, являющегося предшественником эндорфинов [43], и некоторых провоспалительных цитокинов, являющихся нейротрансмиттерами, что, в свою очередь, может приводить к «закреплению» патогенетических механизмов депрессивных нарушений [8]. Длительные нарушения системного и/или локального гомеостаза способны закрепляться в эпигенетических изменениях экспрессии генов, что закрепляет длительность нарушений [97].

ВЫВОДЫ

1. Длительно протекающий гипо- и гипертиреоз характеризуется двигательными и эмоциональными нарушениями поведения у мышей линии СЗН-А, начиная с 18-й недели эксперимента, с преимущественным увеличением количественных показателей всех компонентов исследовательской активности и груминга у гипертиреоидных мышей и нарушением исследовательской активности (снижение норкового рефлекса) у гипотиреоидных животных. По мере удлинения эксперимента (до 40 недель) нарушения поведения становились более заметными.
2. Длительно протекающий гипо- и гипертиреоз характеризуется умеренным изменением активности моноаминергической (дофаминергической и серотонинергической) системы головного мозга мышей СЗН-А. Гипертиреоз способствовал достоверному повышению уровня норадреналина (стриатум и обонятельный бугорок), дофамина (гиппокамп, кора) и серотонина (кора) в головном мозге, в то время как у гипотиреоидных мышей отмечали только снижение уровня и обмена серотонина преимущественно в гиппокампе и коре.
3. Изменение тиреоидного статуса мышей СЗН-А (гипо- и гипертиреоз) разнонаправленно влияет на экспрессию факторов нейrogenеза и ангиогенеза. При гипотиреозе снижается преимущественно экспрессия GFAP и VEGF с повышением экспрессии PDGFR- α в гиппокампе и неокортексе, а при гипертиреозе, напротив, повышается экспрессия GFAP и VEGF с понижением экспрессии PDGFR- α в тех же структурах.
4. В коре головного мозга мышей СЗН-А при гипертиреозе наблюдаются стойкие структурные признаки усиления белок-синтезирующей активности в цитоплазме, что проявляется снижением плотности гетерохроматина в ядре, увеличением числа полирибосом и гипертрофией комплекса Гольджи. Одновременно имелись умеренные

признаки деструкции миелиновых волокон и нарушения в аксо-шиповых синапсах, капилляростаз и признаки дистрофических изменений эндотелиоцитов и периваскулярного пространства. При гипотиреозе нарушения в большей степени касались миелиновых волокон, шипикового аппарата при умеренных изменениях пресинаптических терминалей.

5. Анкетирование рожениц с использованием Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии (EPDS) и скрининг-шкалы постпартальной депрессии С.Т. Бека (PDSS) на 2–3-й день послеродового периода выявило распространенность послеродовой депрессии у 9,6% рожениц.
6. Заболевание щитовидной железы коррелирует с повышенным риском развития послеродовой депрессии. В частности, наличие гипотиреоза у рожениц увеличивает риск развития послеродовой депрессии в 3,3 раза (ТТГ > 4 мкМЕ/мл) — 5,4 раза (ТТГ ≥ 6 мкМЕ/мл). Показатели повышенного уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО) и/или тиреоглобулину (ТГу) также являются факторами повышения риска послеродовой депрессии в 2,7 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повышенный уровень тиреотропного гормона (выше референсных значений, > 4 мкМЕ/мл) в послеродовом периоде является предиктивным маркером вероятного развития послеродовой депрессии, что необходимо учитывать при ведении рожениц и родильниц.
2. Беременных с гипотиреозом следует отнести в группу повышенного риска по развитию послеродового «блюза», что требует оценки по Эдинбургской шкале постнатальной депрессии (EPDS) и/или скрининг-шкале постпартальной депрессии С.Т. Бека (PDSS) с целью раннего выявления и лечения послеродовой депрессии.
3. Полученные экспериментальные и клинические данные рекомендуется учитывать при наблюдении детей, гестация которых проходила в условиях выраженного гипотиреоза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ
И ТЕРМИНОВ

АИТ	—	аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АТФ	—	аденозинтрифосфат
АТ-ТГ	—	антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	—	антитела к тиреопероксидазе
ВЗС	—	внешний зародышевый слой
ВКМ	—	внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ГЛБ	—	гематоликворный барьер
ДА	—	дофамин
ДИ	—	доверительный интервал
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФУК	—	диоксифенилуксусная кислота
ДТЗ	—	диффузный токсический зоб
ЗНО	—	злокачественные новообразования
ИГХ	—	иммуногистохимия
ИМТ	—	индекс массы тела
ИФ	—	фактор, ингибирующий образование проопиомеланокортина
КГ	—	комплекс Гольджи
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ММП	—	матриксная металлопротеиназа
Мх	—	митохондрии
мРНК	—	матричная рибонуклеиновая кислота
НА	—	норадреналин
ОЦ	—	осевые цилиндры
ОДЦ	—	олигодендроциты

ПВЯ	—	паравентрикулярное ядро
ПОМК	—	проопиомеланокортин
ПРД	—	послеродовая депрессия
ПРЛ	—	пролактин
РМЖ	—	рак молочной железы
РЯ	—	рак яичника
СВЗ	—	субвентрикулярная зона
СГЗ	—	субгранулярная зона
ТБС	—	трис-буфер солевой (забуференный трисом физиологический раствор)
ТГ	—	тиреоидные гормоны
ТРГ	—	тиреотропин-рилизинг гормон
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТТР	—	транстиретин
УТЗ	—	узловой токсический зоб
ФСГ	—	фолликул-стимулирующий гормон
ХГЧ	—	хорионический гонадотропин человека
ЦНС	—	центральная нервная система
ЩЖ	—	щитовидная железа
ЭДФ	—	эндогенные дигиталисоподобные факторы
ЭР	—	эндоплазматический ретикулюм
5-ГИУК	—	5-гидроксииндолуксусная кислота
АВС метод	—	метод по аббревиатуре от англ. «Avidinand Biotinylatedhorseradishperoxidase macro-molecular Complex»
BDI	—	Шкала депрессии Бека
CES-D	—	Center for Epidemiologic Studies Depression scale for depressive Symptoms
DIO	—	дейодиназа
E (1; X)	—	обозначение эмбрионального периода
EPDS	—	Эдинбургская шкала послеродовой депрессии

ERK1/2	—	extracellular signal-regulated kinase
ER	—	ядерный рецептор к эстрогену
ER α	—	α -изоформа ядерного рецептора к эстрогену
ER β	—	β -изоформа ядерного рецептора к эстрогену
FGF	—	фактор роста фибробластов
ФАК	—	киназа фокальной адгезии
GFAP	—	глиальный фибриллярный кислый протеин
HIF1	—	индуцированный гипоксией фактор 1
HLA-DR	—	(human leukocyte antigens) система тканевой совместимости человека
H ₂ O ₂	—	пероксид (перекись) водорода
Hscore (Histochemical score, H.S.)	—	гистосчет — единица количественного подсчета оценки экспрессии маркера, разработанного McCarthy и соавторами
Ig	—	иммуноглобулин
IDS	—	The Inventory of Depressive Symptomatology
кДА	—	килодальтон, стандартная единица молекулярной массы
МАРК	—	митоген-активируемая протеинкиназа
МСТ	—	монокарбоксилированный транспортер
НКА	—	натрий-калиевая АТФаза
ОРС	—	клетки-предшественники олигодендроцитов
P (1;x)	—	обозначение дня постнатального периода
PDGFR	—	рецептор тромбоцитарного фактора роста
PI-3-К	—	фосфотидилинозитол-3-киназа
PKC	—	протеинкиназа С
PSI/SF	—	Parenting Stress Index/Short Form
PSQ	—	Postpartum Support Questionnaire for social support
PSS-10	—	Perceived Stress Scale for perceived global stress
src-киназа	—	серин-треониновая киназа
tetrac	—	тетрайодотироацетиловая кислота
TRE	—	thyroid response element

TR	—	ядерные рецепторы тиреоидных гормонов
T2	—	дйодотиронины (3',3-дйодо-L-тиронин и 3,5-дйодо-L-тиронин)
T3	—	трийодотиронин
rT3	—	обратный (реверсивный) трийодотиронин
T4	—	тироксин
VEGF	—	вазоэндотелиальный фактор роста
5-НТ	—	серотонин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева, Е.Н. Клинико-психологическая диагностика и оценка фактора семейных отношений у пациенток с послеродовой депрессией / Е.Н. Беляева, Л.И. Вассерман, Г.Э. Мазо // Сибирский психологический журнал. — 2011. — № 42. — С. 6–14.
2. Бакунина, Н.С. Фармакология полипrenoлов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования / Н.С. Бакунина, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская и соавт. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2013. — Т. 11. — № 4. — С. 44–53.
3. Балаболкин, М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
4. Барроу, Дж.Н. Щитовидная железа и репродукция / Дж.Н. Барроу; под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе // Репродуктивная эндокринология. — М.: Медицина, 1998. — С. 587–612.
5. Боровиков, В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
6. Вальдман, А.В. Психофармакология эмоций / А.В. Вальдман, Э.Э. Звартау, М.М. Козловская. — М.: Медицина, 1976. — 328 с.
7. Варганян, Г.А. Эмоции и поведение / Г.А. Варганян, Е.С. Петров. — Л.: Наука, 1989. — 149 с.
8. Вертоградова, О.П. Особенности нарушения социально-психического функционирования при эндогенных депрессиях / О.П. Вертоградова, И.Л. Степанов, Г.С. Банников // Аффективные и шизоаффективные психозы: современное состояние проблемы. Редколлегия: Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцульковская. — 1998. — С. 189–190.
9. Власьева, О.В. Риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе: ретроспективное рандомизированное исследование / О.В. Власьева,

- Р.И. Глушаков, И.В. Соболев и соавт. // Педиатр. — 2015. — Т. 6, № 2. — С. 17–21.
10. Глушаков, Р.И. Маркеры биологической агрессивности гормонально-зависимых опухолей при измененном тиреоидном статусе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.И. Глушаков. — СПб., 2012. — 18 с.
 11. Глушаков, Р.И. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии / Р.И. Глушаков., О.В. Власьева, И.В. Соболев [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 13–20.
 12. Глушаков, Р.И. Экспрессия хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани рака яичника у пациенток с гипертиреозом / Р.И. Глушаков, А.К. Иванова, Г.А. Раскин и соавт. // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — № 4 (40). — С. 82–86.
 13. Глушаков, Р.И. Влияние экспериментально измененного статуса на исследовательскую активность и ангиогенез в головном мозге самок мышей линии СЗН-А / Р.И. Глушаков, Е.В. Козырко, Г.А. Раскин и соавт. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2013. — Т. 11, № 3. — С. 33–39.
 14. Глушаков, Р.И. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р.И. Глушаков, Е.В. Козырко, И.В. Соболев и соавт. // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 1. — С. 77–84.
 15. Глушаков, Р.И. Влияние тиреоидного статуса на продолжительность заживления химических ожогов в эксперименте / Р.И. Глушаков, И.В. Соболев, Е.В. Козырко и соавт. // 1-й Национальный конгресс по регенеративной медицине. Материалы конгресса. — М., 2013. — С.62.
 16. Глушаков, Р.И. Перспективы использования тетраiodотироацетиловой кислоты как антиангиогенного противоопухолевого агента / Р.И. Глушаков, Е.В. Козырко, Н.И. Тапильская и соавт. // Перспективы развития медицинской науки и практики. Материалы конференция молодых ученых. — СПб.: СПбПМУ, 2014. — С.23.

17. Глушаков, Р.И. Рак яичника у пациенток с измененным тиреоидным статусом / Р.И. Глушаков, А.С. Лисянская, С.Н. Прошин и соавт. // Педиатр. — 2011. — Т. 2, № 4. — С. 61–66.
18. Глушаков, Р.И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте / Р.И. Глушаков, С.Н. Прошин, Н.И. Тапильская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — Т. 156, № 8. — С. 212–214.
19. Глушаков, Р.И. Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом / Р.И. Глушаков, С.Н. Прошин, А.В. Дробленков и соавт. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2014. — Т. 21, № 1. — С. 81–87.
20. Глущенко, В.В. Нарушения внимания и гиперактивность / В.В. Глущенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 58–61.
21. Глущенко, В.В. Минимальная дисфункция мозга / В.В. Глущенко, П.Д. Шабанов. — СПб.: Бином, 2013 — 320 с.
22. Дорофейкова, М.В. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото / М.В. Дорофейкова, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета. — СПб.: Медицина, 2012. — № 3. — С. 3–17.
23. Евсеев, А.В. Реакции сосудов головного мозга в ответ на формирование острой гипер- и гипоксии / А.В. Евсеев, В.А. Правдивцев, М.А. Евсева и соавт. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2010. — № 3. — С. 67–70.
24. Евсеев, А.В. Влияние острой гипоксии на кардиореспираторную систему и новые возможности фармакопрофилактики гипоксии в эксперименте? А.В. Евсеев, В.А. Правдивцев, Д.В. Сосин Д.В. и соавт. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14, № 1. — С. 37–45.

25. Елисеева, А.П. Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.П. Елисеева — СПб.: ВМедА, 2005. — 24 с.
26. Иммуногистохимические методы: руководство / G.L. Kumar, L. Rudbeck: Dako / пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. — М., 2011. — 224 с.
27. Кассиль, В.Г. Критические периоды развития головного мозга / В.Г. Кассиль, В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, В.Б. Косткин // Рос.физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 11. — С. 1418–1425.
28. Карпова, И.В. Половые различия по содержанию моноаминов в симметричных структурах мозга мышей линии СЗ Н-А / И.В. Карпова, С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков и соавт. // Педиатр. — 2014. — Т. 5, № 2. — С. 56–64.
29. Козырко, Е.В. Уровень трийодтиронина в крови у мышей СЗН-А с экспериментально индуцированным гипертиреозом, различающиеся по окрасу шерсти / Е.В. Козырко, И.В. Соболев, Р.И. Глушаков и соавт. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2013. — Т. 11, Спецвыпуск. — С. 71–72.
30. Козырко, Е.В. Распространенность патологии щитовидной железы у пациентов с послеродовой депрессией / Е.В. Козырко, Р.И. Глушаков, С.Н. Прошин и соавт. // Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы. Материалы XXI Всероссийского конгресса с международным участием. Сборник тезисов. — М.: ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, 2015. — С.72–73.
31. Козырко, Е.В. Преvalентность патологии щитовидной железы у пациентов с послеродовой депрессией / Е.В. Козырко, Р.И. Глушаков, С.Н. Прошин и соавт. // VI Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов конгресса / Под ред. проф. В.И. Гузевой. — СПб.: Человек и его здоровье, 2016. — С.187–188.
32. Козырко, Е.В. Ультраструктурные изменения коры головного мозга при медикаментозно индуцированном гипертиреозе в эксперименте /

- Е.В. Козырко, Н.М. Парамонова, Р.И. Глушаков и соавт.; Под ред. проф. В.И. Гузевой // VI Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов конгресса. — СПб.: Человек и его здоровье, 2016. — С.188–189.
33. Козырко, Е.В. Экспрессия белка s100 в периферической нервной системе при медикаментозно индуцированном гипо- и гипертиреозе в эксперименте / Е.В. Козырко, Н.М. Парамонова, Р.И. Глушаков и соавт.; Под ред. проф. В.И. Гузевой // VI Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов конгресса. — СПб.: Человек и его здоровье, 2016. — С.189–190.
34. Коржевский, Д.Э. Использование метода серебрения ядрышек при оценке состояния белоксинтезирующего аппарата нервных клеток / Д.Э. Коржевский, В.А. Отеллин // Цитология. — 1993. — Т. 35, № 10. — С. 20–23.
35. Лебедев, А.А. Влияние индивидуального опыта в раннем онтогенезе на формирование подкрепляющих систем мозга крыс: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук / А.А. Лебедев. — Л., 1986. — 20 с.
36. Лебедев, А.А. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс / А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов // Журн. высш. нервн. деят. — 1992. — Т. 42, № 4. — С. 692–698.
37. Лисянская, А.С. Особенности течения рака яичника у пациенток с тиреотоксикозом / А.С. Лисянская, Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, № 2. — С. 27–32.
38. Мазо, Г.Э. Выбор шкал для оценки послеродовой депрессии / Г.Э. Мазо, Л.И. Вассерман, М.В. Шаманина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2012. — № 2. — С. 41–50.
39. Миронов, А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: методическое руководство / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. — СПб.: Наука., 1994. — 400 с.

40. Пивнев, А.В. Ультраструктурный анализ коры головного мозга при гипертиреозе / А.В. Пивнев, Н.М. Парамонова, Р.И. Глушаков и соавт. // Морфология. — 2016. — Т. 149, № 3. — С. 162.
41. Потин, В.В. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: Метод. пособие / В.В. Потин, А.В. Логинов, И.О. Крихели и др.; под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб: Изд-во Н.-Л. — 2008. — 46 с.
42. Пошивалов, В.П. Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах / В.П. Пошивалов. — М., 1978. — 43 с. Деп. в ВИНТИ. № 3164-78.
43. Прошин, С.Н. Динамика проявления экспериментально измененного тиреоидного статуса у самок мышей линии СЗН-А / С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков, И.В. Карпова и соавт. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2014. — Т. 100, № 4. — С. 473–486.
44. Прошин, С.Н. Обмен моноаминов в мозге самок линии мышей СЗН-А при экспериментально изменённом тиреоидном статусе / С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков, Е.В. Козырко и соавт. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2014. — Приложение. — С. 146–147.
45. Прошин, С.Н. Клинико-иммунологические критерии эффективности Нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией / С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков, И.В. Семёнова и соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76, № 3. — С. 27–30.
46. Прошин, С.Н. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия / С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков, П.Д. Шабанов и соавт. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т. 6, № 1. — С. 91–97.
47. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. член-корр. РАМН проф. В.П. Фисенко. — М.: Ремедиум, 2000. — 398 с.

48. Сапронов, Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова. — СПб.: Лань, 2002.
49. Соболев, И.В. Лекарственное моделирование тиреоидного статуса и длительность жизни крыс с перевитой асцитной опухолью яичника / И.В. Соболев, А.Л. Семенов, Р.И. Глушаков и соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2017. — Т. 80, № 5. — С. 16–21.
50. Соболев, И.В. Быть или не быть тиреостатикам в комплексной терапии злокачественных новообразований? / И.В. Соболев, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 1, № 25 (288). — С. 40–46.
51. Строев, Ю.И. Роль гипокальциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото / Ю.И. Строев, П.А. Соболевская, Л.П. Чурилов и соавт. // Педиатр. — 2017. — Т. 8, № 4. — С. 39–42.
52. Строев, Ю.И. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой) / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов // Клиническая патофизиология. — 2016. — Т. 22, № 1. — С. 72–79.
53. Тапильская, Н.И. Применение виферона в III триместре беременности для профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека / Н.И. Тапильская, Н. Воробцова, С.Н. Гайдуков // Terra Medica Nova. — 2006. — № 4. — С. 15–17.
54. Тапильская, Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. предпосылки для фармакологической коррекции / Н.И. Тапильская // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 15–26.
55. Тапильская, Н.И. Эндогенные дигиталисоподобные ингибиторы Na/K-Атфазы — новый класс гормонов с широким спектром функций / Н.И. Тапильская, И.А. Егорова, А.Я. Багров // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 3. С. 3–9.

56. Тапильская, Н.И. Устранение дефицита фолатов — основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков // Гинекология. — 2013. — Т. 15, № 3. — С. 70–74.
57. Тапильская, Н.И. Фармакологическая коррекция невынашивания беременности новыми гестагенами прегнанового ряда в эксперименте и клинике. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Н.И. Тапильская; Военно-медицинская академия. — СПб., 2002.
58. Хабибулина, В.М. Исследования антимуtagenной активности бета-каротина / В.М. Хабибулина, С.А. Коростелев, О.Б. Дризе и соавт. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1995. — Т. 120, № 9. — С. 276–282.
59. Чурилов, Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы / Л.П. Чурилов, А.Г. Васильев. — СПб.: Фолиант, 2014. — 664 с.
60. Чурилов, Л.П. Аутоиммунный тиреоидит — актуальная проблема современной эндокринологии / Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев, В.В. Смирнов и соавт. // Вестник Санкт-Петербургского университета. — СПб.: Медицина, 2006. — № 2. — С. 1–25.
61. Шабанов, П.Д. Психофармакология / П.Д. Шабанов. — СПб.: Элби-СПб, 2008. — 416 с.
62. Шабанов, П. Д. Блокада серотонинергических рецепторов мозга диэтиламидом лизергиновой кислоты препятствует облегчающему эффекту фенамина на самостимуляцию крыс с разрушением медиальной префронтальной коры / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Журн. высш. нервн. деят. — 1994. — Т. 44, № 6. — С. 1124–1129.
63. Шабанов, П. Д. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции само стимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1994. — Т. 80, № 1. — С. 19–25.

64. Шабанов, П.Д. Серотонинергические механизмы формирования эмоционального поведения в онтогенезе у крыс / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, А.Д. Ноздрачев и соавт. // ДАН. — 2003. — Т. 393, № 4. — С. 562–566.
65. Шабанов, П.Д. Нейрохимическая организация подкрепляющих систем мозга / П.Д. Шабанов, А.Д. Ноздрачев, А.А. Лебедев и соавт. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 8. — С. 935–945.
66. Яворовская, К.А. Роль нарушений функции щитовидной железы в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / К.А. Яворовская, Р.Н. Щедрина, Е. Петрович // Акуш. и гин. 2004. — № 6. — С. 8–9.
67. Affonso, D.D. An international study exploring levels of postpartum depressive symptomatology / Affonso D.D., De A.K., Horowitz J.A. et al. // J. Psychosom. Res. — 2000. — Vol. 29. — P. 207–216.
68. Aghajanova, L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue / L. Aghajanova, M. Lindeberg, I.B. Carlson et al. // *Reprod. Biomed. Online*. — 2009. — Т. 18, № 3. — P. 337–347.
69. Alarid, E.T. Thyroid hormone is an inhibitor of estrogen-induced degradation of estrogen receptor-protein: estrogen-dependent proteolysis is not essential for receptor transactivation function in the pituitary / E.T. Alarid, M.T. Preisler-Mashek, N.M. Solodin // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 1443. — P. 469–476.
70. Albacar, G. Thyroid function 48h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression / G. Albacar, T. Sans, R. Martín-Santos et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2010. — Vol. 35. — P. 738–742.
71. Alvarez-Dolado, M. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions / M. Alvarez-Dolado, M. Gonzalez-Moreno, A. Valencia et al. // *J. Neurochem*. — 1999. — Vol. 73. — P. 2240–2249.
72. Appleby, L. Suicide during pregnancy and in the first postnatal year / L. Appleby // *BMJ*. — 1991. — Vol. 302, № 6769. — P. 137–140.

73. Auersperg, N. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology / N. Auersperg, A.S.T. Wong, K.C. Choi et al. // *Endocr. Rev.* — 2001. — Vol. 22. — P. 255–288.
74. Ausó, E. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration / E. Ausó, R. Lavado-Autric, E. Cuevas et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 4037–4047.
75. Avci, H.X. Thyroid hormone triggers the developmental loss of axonal regenerative capacity via thyroid hormone receptor alpha1 and kruppel-like factor 9 in Purkinje cells / H.X. Avci, C. Lebrun, R. Wehrle et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2012. — Vol. 109. — P. 14206–14211.
76. Aydin, N. Validation of the Turkish version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale among women within their first postpartum year / N. Aydin, T. Inandi, A. Yigit et al. // *Soc Psychiatry Psychiat Epidemiol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 483–486.
77. Bagrov, A.Y. Endogenous cardiogenic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets / A.Y. Bagrov, J.I. Shapiro, O.V. Fedorova // *Pharmacol. Rev.* — 2009. — Vol. 61, № 1. — P. 9–38.
78. Balestrino, M. Block of (Na⁺, K⁺) ATPase with ouabain induces spreading depression-like depolarization in hippocampal slices / M. Balestrino, J. Young, P. Aitken // *Brain Research.* — 1999. — Vol. 838. — P. 37–44.
79. Barca-Mayo, O. Thyroid hormone receptor alpha and regulation of type 3 deiodinase / O. Barca-Mayo, X.H. Liao, M. Alonso et al. // *Mol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 25. — P. 575–583.
80. Berbel, P. Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex / P. Berbel, E. Auso, J.V. Garcia-Velasco et al. // *Neuroscience.* — 2001. — Vol. 107. — P. 383–394.
81. Bergh, J.J. Integrin avb3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of

- angiogenesis / J.J. Bergh, H.Y. Lin, L. Lansing et al. // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146, № 7. — P. 2864–2871.
82. Bernal, J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development / J. Bernal // *J. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 232, № 2. — P. R83–R97.
83. Bernal, J. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications / J. Bernal, A. Guadano-Ferraz, B. Morte // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 11. — P. 406–417.
84. Billon, N. Roles for p53 and p73 during oligodendrocyte development / N. Billon, A. Terrinoni, C. Jolicoeur et al. // *Development*. — 2004. — Vol. 131 — P. 1211–1220.
85. Blanco, G. Kinetic properties of the 21 and 22 isozymes of the Na/K-ATPase / G. Blanco, J.C. Koster, G. Sanchez et al. // *Biochemistry*. — 1995. — Vol. 34. — P. 319–325.
86. Boelaert, K. Thyroid hormone in health and disease / K. Boelaert, J.A. Franklyn // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 187. — P. 1–15.
87. Bolborea, M. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance / M. Bolborea, N. Dale // *Trends Neurosci.* — 2013. — Vol. 36. — P. 91–100.
88. Bunevicius, R. Depressive disorder and thyroid axis functioning during pregnancy / R. Bunevicius, L. Kusminskas, N. Mickuviene et al. // *World J. Biol. Psychiatry*. — 2009b. — № 10. — P. 324–329.
89. Callahan, D.G. Embryonic mosaic deletion of APP results in displaced Reelin-expressing cells in the cerebral cortex / D.G. Callahan, W.M. Taylor, M. Tilearcio et al. // *Dev. Biol.* — 2017 Apr 15. — Vol. 424, № 2. — P. 138–146.
90. Campos-Barros, A. Type 2 iodothyronine deiodinase expression in the cochlea before the onset of hearing / A. Campos-Barros, L.L. Amma, J.S. Faris // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 1287–1292.
91. Cao, X. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-

- kinase in human fibroblasts / X. Cao, F. Kambe, L.C. Moeller et al. // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 19, № 1. — P. 102–112.
92. Cahoy, J.D. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function / J.D. Cahoy, B. Emery, A. Kaushal et al. // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 264–278.
93. Chang, J. Homicide: a leading cause of injury deaths among pregnant and postpartum women in the United States, 1991–1999 / J. Chang, C.J. Berg, L.E. Saltzman et al. // *Am. J. Public Health.* — 2005. — Vol. 95, № 3. — P. 471–477.
94. Chatonnet, F. Thyroid hormone action in cerebellum and cerebral cortex development / F. Chatonnet, F. Picou, T. Fauquier et al. // *J. Thyroid. Res.* — 2011. — Vol. 2011. — Article ID 145762.
95. Chen, C. Thyroid hormone promotes neuronal differentiation of embryonic neural stem cells by inhibiting STAT3 signaling through TR α 1 / C. Chen, Z. Zhou, M. Zhong et al. // *Stem. Cells Dev.* — 2012. — Vol. 21. — P. 2667–2681.
96. Cheng, C.-Y. Effects of stress and social support on postpartum health of chinese mothers in the United States / C.-Y. Cheng, R.H. Pickler // *Research in Nursing & Health.* — 2009. — Vol. 32, № 4. — P. 582–591.
97. Clive, M.L. Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation biosignature to augment a suicide prediction model / M.L. Clive, M.P. Boks, C.H. Vinkers et al. // *Clin. Epigenetics.* — 2016. — № 8. — P. 113. eCollection 2016.
98. Cody, V. Molecular modeling of the thyroid hormone interactions with α v β 3 integrin / V. Cody, P.J. Davis, F.B. Davis // *Steroids.* — 2007. — Vol. 72, № 2. — P. 165–170.
99. Cohen, K. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via α v β 3 integrin / K. Cohen, M. Ellis, S. Khoury et al. // *Mol. Cancer Res.* — 2011. — Vol. 9, № 10. — P. 1385–1394.

100. Dama, M. Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: a systematic review / M. Dama, M. Steiner, R. Van Lieshout // *Journal of Affective Disorders*. — 2016. — № 198. — P. 108–121.
101. Davis, F.B. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells / F.B. Davis, H.Y. Tang, A. Shih et al. // *Cancer Res*. — 2006. — Vol. 66, № 14. — P. 7270–7275.
102. Davis, P.J. Thyroid Hormone-Induced Angiogenesis / P.J. Davis, F.B. Davis, S.A. Mousa // *Immun. Endocr. Metab. Agents Med. Chem*. — 2009. — Vol. 5, № 1. — P. 235–240.
103. Davis, P.J. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications / P.J. Davis, F.B. Davis, S.A. Mousa et al. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. — 2011. — Vol. 51. — P. 99–115.
104. Davis, P.J. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids / P.J. Davis, H.Y. Lin, S.A. Mousa et al. // *Steroids*. — 2011. — Vol. 76, № 9. — P. 829–833.
106. De Vito, P. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P. De Vito, S. Incerpi, J.Z. Pedersen et al. // *Thyroid*. — 2011 — Vol. 21, № 8. — P. 879–890.
107. Del Rio, J.A. A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections / J.A. Del Rio, B. Heimrich, V. Borrell et al. // *Nature*. — 1997. — Vol. 385. — P. 70–74.
108. Denver, R.J. Thyroid hormone receptor subtype specificity for hormone-dependent neurogenesis in *Xenopus laevis* / R.J. Denver, F. Hu, T.S. Scanlan et al. // *Dev. Biol*. — 2009. — Vol. 326. — P. 155–168.
109. Desouza, L.A. Thyroid hormone regulates the expression of the sonic hedgehog signaling pathway in the embryonic and adult Mammalian brain / L.A. Desouza, M. Sathanoori, R. Kapoor et al. // *Endocrinology*. — 2011. — Vol. 152. — P. 1989–2000.
110. Dobbing, J. Timing of neuroblast multiplication in developing human brain / J. Dobbing, J. Sands // *Nature*. — 1970. — Vol. 226. — P. 639–640.

111. Dusart, I. Profound morphological and functional changes of rodent Purkinje cells between the first and the second postnatal weeks: a metamorphosis? / I. Dusart, F. Flamant // *Front Neuroanat.* — 2012. — Vol. 6. — № 11. — P. 1–10.
112. Eves, P.C. Alpha-Melanocyte stimulating hormone, inflammation and human melanoma / P.C. Eves, S. MacNeil, J.W. Haycock // *Peptides.* — 2006. — Vol. 27, № 2. — P. 444–452.
113. Faivre-Sarrailh, C. A lower proportion of filamentous to monomeric actin in the developing cerebellum of thyroid-deficient rats / C. Faivre-Sarrailh, A. Rabie // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 469, № 1–2. — P. 293–297.
114. Farwell, A.P. Thyroid hormone regulates the extracellular organization of laminin on astrocytes / A.P. Farwell, S.A. Dubord-Tomasetti // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140, № 11. — P. 5014–5021.
115. Farwell, A.P. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine / A.P. Farwell, S.A. Dubord-Tomasetti, A.Z. Pietrzykowski et al. // *Brain Res. Dev. Brain Res.* — 2005. — Vol. 154, № 11. — P. 121–135.
116. Farwell, A.P. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes / A.P. Farwell, M.P. Tranter, J.L. Leonard // *Endocrinology.* — 1995. — Vol. 136, № 9. — P. 3909–3915.
117. Fauquier, T. Purkinje cells and Bergmann glia are primary targets of the TR α 1 thyroid hormone receptor during mouse cerebellum postnatal development / T. Fauquier, F. Chatonnet, F. Picou et al. // *Development.* — 2014. — Vol. 141. — P. 166–175.
118. Freitas, B.C. Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in the rodent brain and human cells / B.C. Freitas, B. Gereben, M. Castillo et al. // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 2206–2217.
119. Galton, V.A. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase / V.A. Galton, E. Martínez, A. Hernández et al. // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 979–987.

120. Galton, V.A. Thyroid hormone homeostasis and action in the type 2 deiodinase-deficient rodent brain during development / V.A. Galton, E.T. Wood, E.A. St. Germain et al. // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148. — P. 3080–3088.
121. Garcia-Esteve, L. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers / L. Garcia-Esteve, C. Ascaso, J. Ojuel et al. // *J. Affect. Dis.* — 2003. — Vol. 75. — P. 71–76.
122. Gauthreaux, C. The association between pregnancy intendedness and experiencing symptoms of postpartum depression among new mothers in the United States, 2009 to 2011: A secondary analysis of PRAMS data / C. Gauthreaux, J. Negron, D. Castellanos et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol. 96, № 6. — e5851.
123. Gereben, B. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling / B. Gereben, A.M. Zavacki, S. Ribich et al. // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 898–938.
124. Gilbert, M.E. Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and inhibitory function in the hippocampus / M.E. Gilbert, L. Sui, M.J. Walker et al. // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148. — P. 92–102.
125. Gil-Ibanez, P. Thyroid hormone regulation of gene expression in primary cerebrocortical cells: role of thyroid hormone receptor subtypes and interactions with retinoic acid and glucocorticoids / P. Gil-Ibanez, J. Bernal, B. Morte // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9. — P. e91692.
126. Gissler, M. Suicides after pregnancy in Finland, 1987–1994: register linkage study / M. Gissler, E. Hemminki, J. Lonnqvist // *BMJ*. — 1996. — Vol. 313. — P. 1431–1434.
127. Gkikas, D. Nuclear receptors in neural stem/progenitor cell homeostasis / D. Gkikas, M. Tsampoula, P.K. Politis // *Cell Mol. Life Sci.* — 2017. — Vol. 74, № 22. — P. 4097–4120.
128. Glinskii, A.B. Modification of survival pathway gene expression in human breast cancer cells by tetraiodothyroacetic acid (tetrac) / A.B. Glinskii, G.V. Glinsky, H.-Y. Lin et al. // *Cell Cycle*. — 2009. — Vol. 8, № 21. — P. 3562–3570.

129. Goodman, J.H. Modest thyroid hormone insufficiency during development induces a cellular malformation in the corpus callosum: a model of cortical dysplasia / J.H. Goodman, M.E. Gilbert // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148. — P. 2593–2597.
130. Gordon, A. 3,5,3' Triiodo-L-thyronine stimulates 2-deoxy-D-glucose transport into L6 muscle cells through the phosphorylation of insulin receptor beta and the activation of PI-3k / A. Gordon, H. Swartz, H. Shwartz // *Thyroid*. — 2006. — Vol. 16, № 6. — P. 521–529.
131. Gorman, L.L. Adaptation of the structured clinical interview for DSM-IV disorders for assessing depression in women during pregnancy and post-partum across countries and cultures / L.L. Gorman, M.W. O'Hara, B. Figueiredo et al. // *Br. J. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 46, № 2. — P. 17–23.
132. Gothié, J.D. Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis / J.D. Gothié, B. Demeneix, S. Remaud // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 459. — P. 104–115.
133. Gould, E. Developing cholinergic basal forebrain neurons are sensitive to thyroid hormone / E. Gould, L.L. Butcher // *J. Neurosci.* — 1989. — Vol. 9. — P. 3347–3358.
134. Gould, E. Sex Differences and Thyroid Hormone Sensitivity of Hippocampal Pyramidal Cells / E. Gould, A. Westlinddanielsson, M. Frankfurt et al. // *J. Neurosci.* — 1990. — Vol. 10. — P. 996–1003.
135. Grijota-Martinez, C. Lack of action of exogenously administered T3 on the fetal rat brain despite expression of the monocarboxylate transporter 8 / C. Grijota-Martinez, D. Diez, G. Morreale de Escobar et al. // *Endocrinology*. — 2011. — Vol. 152. — P. 1713–1721.
136. Groeneweg, S. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues / S. Groeneweg, W.E. Visser, T.J. Visser // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 31, № 2. — P. 241–253.

137. Groer, M.W. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and Postpartum / M.W. Groer, J.H. Vaughan // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* — 2013. — Vol 42. — P. 26–32.
138. Guadaño-Ferraz, A. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems / A. Guadaño-Ferraz, M.J. Escámez, E. Rausell et al. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 3430–3439.
139. Guadaño-Ferraz, A. The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain / A. Guadaño-Ferraz, M.J. Obregón, D. St-Germain et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 10391–10396.
140. Harvey, C.B. Mechanism of thyroid hormone action / C.B. Harvey, G.R. Williams // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12, № 6. — P. 441–446.
141. Harris, B. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression / B. Harris, S. Othman, J.A. Davies et al. // *BMJ.* — 1992. — Vol. 305. — P. 152–156.
142. Hernandez, A. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis / A. Hernandez, M.E. Martinez, S. Fiering et al. // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 476–484.
143. Hernandez, A. Type 3 deiodinase deficiency results in functional abnormalities at multiple levels of the thyroid axis / A. Hernandez, M.E. Martinez, X.H. Liao et al. // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148. — P. 5680–5687.
144. Hernandez, A. Critical role of types 2 and 3 deiodinases in the negative regulation of gene expression by T(3) in the mouse cerebral cortex / A. Hernandez, B. Morte, M.M. Belinchon et al. // *Endocrinology.* — 2012. — Vol. 153. — P. 2919–2928.
145. Hernandez, A. Type 3 deiodinase deficiency causes spatial and temporal alterations in brain T3 signaling that are dissociated from serum thyroid hormone levels / A. Hernandez, L. Quignodon, M.E. Martinez et al. // *Endocrinology.* — 2010. — Vol. 151. — P. 5550–5558.

146. Heyer, D.B. Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders / D.B. Heyer, R.M. Meredith // *Neurotoxicology*. — 2017. — Vol. 58. — P. 23–41.
147. Hovey, R.C. Establishing a framework for the functional mammary gland: from endocrinology to morphology / R.C. Hovey, J.F. Trott, B.K. Vonderhaar // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. — 2002. — Vol. 7, № 4. — P. 17–38.
148. Jones, S.A. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes / S.A. Jones, D.M. Jolson, K.K. Cuta et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 199, № 1–2. — P. 49–60.
149. Kapoor, R. Thyroid hormone accelerates the differentiation of adult hippocampal progenitors / Kapoor R., Desouza L.A., Nanavaty I.N. et al. // *J. Neuroendocrinol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 1259–1271.
150. Kapoor, R. Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogenesis / R. Kapoor, S.E. Fanibunda, L.A. Desouza et al. // *J. Neurochem.* — 2015. — Vol. 133. — P. 599–616.
151. Kapoor, R. Loss of thyroid hormone receptor beta is associated with increased progenitor proliferation and NeuroD positive cell number in the adult hippocampus / R. Kapoor, H. Ghosh, K. Nordstrom et al. // *Neurosci. Lett.* — 2011. — Vol. 487. — P. 199–203.
152. Kashkin, V.A. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis / V.A. Kashkin, O.V. Fedorova, A.Y. Bagrov et al. // *Pathophysiology*. — 2007. — T. 14, № 3–4. — C. 147–151.
153. Kent, G.N. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity / Kent G.N., Stuckey B.G.A., Allen J.R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 51. — P. 429–438.
154. Kim, K. Epidermal growth factor vIII expression in U87 glioblastoma cellsalters their proteasome composition, function, and response to irradiation / K. Kim, J.M. Brush, P.A. Watson et al. // *Mol. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 6, № 3. — P. 426–434.

155. Koenig, R.J. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease / R.J. Koenig // *Thyroid*. — 2005. — Vol. 15, № 8. — P. 835–840.
156. Kohrle, J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family / J. Kohrle // *Mol. Cell Endocrinol.* — 1999. — Vol. 151, № 1–2. — P. 103–119.
157. Krebs, J. Implications of the thyroid hormone on neuronal development with special emphasis on the calmodulin-kinase IV pathway / J. Krebs // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2017. — Vol. 1864, № 6. — P. 877–882.
158. Kriegstein, A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells / A. Kriegstein, A. Alvarez-Buylla // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2009. — Vol. 32. — P. 149–184.
159. Kuijpers, J.L. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum / J.L. Kuijpers, H.L. Vader, H.A. Drexhage et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145. — P. 579–584.
160. Lazarus, J.H. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease / J.H. Lazarus, R. Hall, S. Othman et al. // *Q. J. Med.* — 1996. — Vol. 89. — P. 429–435.
161. Lauder, J.M. Hormonal and humoral influences on brain development / J.M. Lauder // *Psychoneuroendocrin.* — 1983 — Vol. 8, № 2. — P. 21–155.
162. Le Donne, M. Early postpartum alexithymia and risk for depression: relationship with serum thyrotropin, free thyroid hormones and thyroid autoantibodies / M. Le Donne, S. Settineri, S. Benvenga // *Psychoneuroendocrinology.* — 2012. — Vol. 37. — P. 519–533.
163. Lechan, R.M. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus / R.M. Lechan, C. Fekete // *Thyroid*. — 2005. — Vol. 15, № 8. — P. 883–897.
164. Lechan, R.M. Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis / R.M. Lechan, C. Fekete // *Acta Biomed.* — 2007. — Vol. 78, Suppl 1. — P. 84–98.
165. Leonard, J.L. Thyroid hormone-regulated actin polymerization in brain / J.L. Leonard, A.P. Farwell // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7, № 1. — P. 147–151.

166. Leonard, J.L. Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones / J.L. Leonard, M.M. Kaplan, T.J. Visser et al. // *Science*. — 1981. — Vol. 214. — P. 571–573.
167. Lin, H.Y. Identification and functions of the plasma membrane receptor for thyroid hormone analogues / H.Y. Lin, V. Cody, F.B. Davis et al. // *Discov. Med.* — 2011. — Vol. 11, № 59. — P. 337–347.
168. Lin, H.-Y. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H.-Y. Lin, M. Sun, H.-Y. Tang et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2009. — Vol. 296, № 5. — P. 980–991.
169. Liu, X. Depression and Anxiety in the Postpartum Period and Risk of Bipolar Disorder: A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study / X. Liu, E. Agerbo, J. Li et al. // *J. Clin. Psychiatry*. — 2017. — Vol. 78, № 5. — P. e469–476.
170. Lombardi, A. Effect of 3,5-di-iodo-L-thyronine on the mitochondrial energy transduction apparatus / A. Lombardi, A. Lanni, M. Moreno et al. // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 330, Pt. 1. — P. 521–526.
171. Lopez-Juarez, A. Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing SOX2 in the adult neural stem cell niche / A. Lopez-Juarez, S. Remaud, Z. Hassani et al. // *Cell Stem Cell*. — 2012. — Vol. 10. — P. 531–543.
172. Madeira, M.D. Unbiased estimate of hippocampal granule cell numbers in hypothyroid and in sex-age-matched control rats / M.D. Madeira, M. Paula-Barbosa, A. Cadete-Leite et al. // *J. Hirnforsch.* — 1988. — Vol. 29. — P. 643–650.
173. Marsh-Armstrong, N. Asymmetric growth and development of the xenopus laevis retina during metamorphosis is controlled by type III deiodinase / N. Marsh-Armstrong, H. Huang, B.F. Remo et al. // *Neuron*. — 1999. — Vol. 24. — P. 871–878.
174. Mathiisen, T.M. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction / T.M. Mathiisen, K.P. Lehre, N.C. Danbolt et al. // *Glia*. — 2010. — Vol. 58. — P. 1094–1103.

175. Mayerl, S. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis / S. Mayerl, J. Muller, R. Bauer et al. // *J. Clin. Invest.* — 2014. — Vol. 124. — P. 1987–1999.
176. Moeller, L.C. Cytosolic action of thyroid hormone leads to induction of hypoxia-inducible factor-1 α and glycolytic genes / L.C. Moeller, A.M. Dumitrescu, S. Refetoff // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 19, № 12. — P. 2955–2963.
177. Moeller, L.C. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts / L.C. Moeller, A.M. Dumitrescu, R.L. Walker et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 2. — P. 936–943.
178. Mohan, V. Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocortico-genesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis / V. Mohan, R.A. Sinha, A. Pathak et al. // *Exp. Neurol.* — 2012. — Vol. 237. — P. 477–488.
179. Montero-Pedrazuela, A. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior / A. Montero-Pedrazuela, C. Venero, R. Lavado-Autric et al. // *Mol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 11. — P. 361–371.
180. Moog, N.K. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development / N.K. Moog, S. Entringer, C. Heim et al. // *Neuroscience.* — 2017. — Vol. 342. — P. 68–100.
181. Mori, Y. Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions / Y. Mori, D. Tomonaga, N. Akimoto et al. // *Glia.* — 2015. — Vol. 63, № 5. — P. 906–920.
182. Morte, B. Thyroid hormone action: astrocyte-neuron communication / B. Morte, J. Bernal // *Front Endocrinol.* — Lausanne, 2014. — № 5. — P. 82.
183. Mougeot, F. Contrasted effects of an oxidative challenge and α -melanocyte-stimulating hormone on cellular immune responsiveness: an experiment with red-legged partridges *Alectoris rufa* / F. Mougeot, I. Galván, C. Alonso-Alvarez // *Oncologia.* — 2012. — Vol. 169, № 2. — P. 385–394.

184. Muller, J. Tissue-specific alterations in thyroid hormone homeostasis in combined Mct10 and Mct8 deficiency / J. Muller, S. Mayerl, T.J. Visser et al. // *Endocrinology*. — 2014. — Vol. 155. — P. 315–325.
185. Muller, J. Expression pattern of thyroid hormone transporters in the postnatal mouse brain / J. Muller, H. Heuer // *Front Endocrinol.* — Lausanne, 2014. — № 5. — P. 92.
186. Nakao, N. Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response / N. Nakao, H. Ono, T. Yamamura et al. // *Nature*. — 2008. — Vol. 452. — P. 317–322.
187. Notterpek, L.M. Functional evidence for the role of axolemma in CNS myelination / L.M. Notterpek, L.H. Rome // *Neuron*. — 1994. — Vol. 13. — P. 473–485.
188. Oretti, R.G. Antenatal depression and thyroid antibodies / R.G. Oretti, C. Hunter, J.H. Lazarus et al. // *Biol. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1143–1146.
189. Pasqualetti, G. Cognitive Function and the Ageing Process: The Peculiar Role of Mild Thyroid Failure / G. Pasqualetti, N. Caraccio, U. Dell Agnello et al. // *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* — 2016. — Vol. 10, № 1. — P. 4–10.
190. Paul, S. Role of thyroid hormone in the morphological differentiation and maturation of astrocytes: temporal correlation with synthesis and organization of actin / S. Paul, S. Das, R. Poddar et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 8, № 11. — P. 2361–2370.
191. Porterfield, S.P. Tissue iodothyronine levels in fetuses of control and hypothyroid rats at 13 and 16 days gestation / S.P. Porterfield, C.E. Hendrich // *Endocrinology*. — 1992. — Vol. 131. — P. 195–200.
192. Pop, V.J. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression / V.J. Pop, H.A. de Rooy, H.L. Vader et al. // *Acta Endocrinol.* — 1993. — Vol. 129. — P. 26–30.
193. Pop, V.J. The relation between gestational thyroid parameters and depression: a reflection of the Downregulation of the immune system during pregnancy? /

- V.J. Pop, H.A. Wijnen, L. Lapkienne et al. // *Thyroid*. — 2006. — Vol. 16. — P. 485–492.
194. Raymaekers, S.R. Thyroid hormones and learning-associated neuroplasticity / S.R. Raymaekers, V.M. Darras // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 247. — P. 26–33.
195. Redei, E. Corticotropin release inhibiting factor is encoded within prepro-TRH / E. Redei, H. Hilderbrand, F. Aird // *Endocrinology*. — 1995. — Vol. 136. — P. 1813–1816.
196. Remaud, S. Thyroid hormone signaling and adult neurogenesis in mammals / S. Remaud, J.D. Gothie, G. Morvan-Dubois et al. // *Front Endocrinol.* — Lausanne, 2014. — № 5. — P. 62.
197. Rosenfeld, C.S. Neuroendocrine disruption of organizational and activational hormone programming in poikilothermic vertebrates / C.S. Rosenfeld, N.D. Denslow, E.F. Orlando et al. // *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.* — 2017. — Vol. 20, № 5. — P. 276–304.
198. Santana, J. The functions of Reelin in membrane trafficking and cytoskeletal dynamics: implications for neuronal migration, polarization and differentiation / J. Santana, M.P. Marzolo // *Biochem J.* — 2017. — Vol. 474, № 18. — P. 3137–3165.
199. Schoenwaelder, S.M. Bidirectional signaling between the cytoskeleton and integrins / S.M. Schoenwaelder, K. Burridge // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 1999. — Vol. 11 — P. 274–286.
200. Shen, J. PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia / J. Shen, Y. Ishii, G. Xu et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 353–367.
201. Shih, C. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / C. Shih, S. Chen, C. Yen et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2804–2814.
202. Siegrist-Kaiser, C.A. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel extranuclear action of thyroid hormone /

- C.A. Siegrist-Kaiser, C. Juge-Aubry, M.P. Tranter et al. // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 5296–5302.
203. Stachelek, S.J. Myosin V plays an essential role in the thyroid hormone-dependent endocytosis of type II iodothyronine 5'-deiodinase / S.J. Stachelek, T.F. Kowalik, A.P. Farwell et al. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 31701–31707.
204. Steinsapir, J. Substrate-induced down-regulation of human type 2 deiodinase (hD2) is mediated through proteasomal degradation and requires interaction with the enzyme's active center / J. Steinsapir, A.C. Bianco, C. Buettner et al. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 1127–1135.
205. Stenzel, D. Integrin alphavbeta3 and thyroid hormones promote expansion of progenitors in embryonic neocortex / D. Stenzel, M. Wilsch-Brauninger, F.K. Wong et al. // *Development.* — 2014. — Vol. 141. — P. 795–806.
206. Tammentie, T. Sociodemographic factors of families related to postnatal depressive symptoms of mothers / T. Tammentie, M.-T. Tarkka, P. Åstedt-Kurki et al. // *International Journal of Nursing Practice.* — 2002. — Vol. 8, № 5. — P. 240–246.
207. Tachikawa, M. Pharmacological significance of prostaglandin E2 and D2 transport at the brain barriers / M. Tachikawa, K. Hosoya, T. Terasaki // *Adv. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 71. — P. 337–360.
208. Thome, M. Severe postpartum distress in Icelandic mothers with difficult infants: a follow-up study on their health care / M. Thome // *Scand. J. Caring Sci.* — 2003. — Vol. 17. — P. 104–112.
209. Tolcos, M. Blocked, delayed, or obstructed: What causes poor white matter development in intrauterine growth restricted infants? / M. Tolcos, S. Petratos, J.J. Hirst et al. // *Prog. Neurobiol.* — 2017. — Vol. 154. — P. 62–77.
210. Trentin, A.G. Thyroid hormone induces cerebellar astrocytes and C6 glioma cells to secrete mitogenic growth factors / A.G. Trentin, M. Alvarez-Silva, V. Moura Neto // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 281. — P. E1088–1094.

211. Trentin, A.G. Thyroid hormone modulates the extracellular matrix organization and expression in cerebellar astrocyte: effects on astrocyte adhesion / A.G. Trentin, C.B. De Aguiar, R.C. Garcez et al. // *Glia*. — 2003. — Vol. 42. — P. 359–369.
212. Yonkers, K.A. Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system / K.A. Yonkers, S.M. Ramin, A.J. Rush et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 158. — P. 1856–1863.
213. Yen, P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P.M. Yen // *Physiol. Rev.* — 2001. — № 81. — P. 1097–1142.
214. Yu, T.S. Temporally regulated expression of Cre recombinase in neural stem cells / T.S. Yu, M. Dandekar, L.M. Monteggia et al. // *Genesis*. — 2005. — № 41. — P. 147–153.
215. Zhang, L. Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat / Zhang L., Blomgren K., Kuhn H. G. et al. // *Neurobiol. Dis.* — 2009. — № 34. — P. 366–374.
216. Zhao, C. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis / C. Zhao, W. Deng, F.H. Gage // *Cell*. — 2008. — Vol. 132. — P. 645–660.
217. Zlotnick, C. Postpartum Depression in Women on Public Assistance: Pilot Study of an Interpersonally-Oriented Group Intervention / C. Zlotnick, S.L. Jonson, I.W. Miller et al. // *Butler Hospital*. — Rhode Island, 2004.
218. Zoeller, R.T. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings / R.T. Zoeller, J. Rovet // *J. Neuroendocrinol.* — 2004. — № 16. — P. 809–818.

Таблица 1 — Эпидемиологические исследования

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
Уровень антител к тиреоид-специфичной тиреопероксидазе и риск развития глубокой депрессии в период гестации								
1.	Pop V.J. et al. (2006) [193]	n = 1191	Женщины, состоящие на учете по беременности в 5 женских практиках с 2002 по 2004 гг.	Проспективное когортное исследование	12-я, 24-я, 36-я неделя гестации / отбор АТ-ТПО (положительный порог > 35МЕ/мл)	12-я, 24-я, 36-я неделя гестации / опросник CIDI	Повышенные уровни АТ-ТПО увеличивают риск депрессии: в 12 недель гестации ОР = 2,1 (95% ДИ 1,1–5,8), в 24 недели гестации ОР = 2,8 (95% ДИ 1,9–7,1),	Отсутствие скрининга и анамнестических данных на возможное наличие депрессии и/или нарушений тиреоидного статуса; отсутствие ранжирования в возрастных группах
2.	Bunevicius R. et al. (2009) [88]	n = 307	Женщины, состоящие на учете по беременности в 2 женских консультациях	Проспективное когортное исследование	12–16 недель гестации / отбор АТ-ТПО (положительный порог > 35 МЕ/мл)	12–16 недель гестации / опросник SCID-NP	Нет достоверных различий между распространенностью депрессии и повышенным уровнем АТ-ТПО	Отсутствие скрининга и анамнестических данных на возможное наличие депрессии, тревоги и/или

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
			в 2005 г.					нарушений тиреоидного статуса; отсутствие ранжирования в возрастных группах
3.	Oretti R.G et al. (1997) [188]	n = 266	Женщины, состоящие в антенаталь- ных клиник- ках с 1992– 1993 гг.	Проспективное когортное исследование	В течение всей беременности (нет конкретных сроков обследования) / отбор АТ-ТПО (положительный порог $\geq 19,6$ кМЕ/л)	32–34-я неделя гестации / опросники EPDS (≥ 13 ≥ 15), HADS (≥ 11) и GHQ- 30 (≥ 7)	Нет достоверных различий между частотой развития депрессии и повышенным уровнем АТ-ТПО	Отсутствие скрининга и анамнестиче- ских данных на возможное наличие депрессии, тревоги и/или аутоиммунных заболеваний ; отсутствие ранжирования в возрастных группах
Уровень антител к тиреоид-специфичной тиреопероксидазе в период беременности и риск развития депрессии в период беременности и в послеродовом периоде								
4.	Groer M.W., Vaughan J.H. (2013) [137]	n = 631	Женщины, состоящие в антенаталь- ных клиниках	Проспективное когортное исследование	16–25 недель беременности / отбор АТ-ТПО (положительный порог ≥ 20 МЕ/мл)	В 16–25 недель гестации и через неделю после родов с интервалом в	В группе с высоким уровнем АТ-ТПО имела место более высокая частота развития депрессии (8,5 vs. 5,9; p=0,028)	Отсутствие скрининга и анамнестиче- ских данных на возможное наличие

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
						1 месяц в течение полугода / опросники POMS-D (≥ 20)	в период с 16–25 недель гестации, а также в послеродовом периоде ($p=0,03$); большинство респондентов, имевших депрессию в период гестации, имели депрессивные симптомы в послеродовом периоде ($p=0,03$)	депрессии, тревоги и/или аутоиммунных заболеваний; отсутствие анамнестических данных об акушерском анамнезе; отсутствие ранжирования в возрастных группах; отсутствие данных об уровне АТ-ТПО в динамике
Уровень антител к тиреоид-специфичной тиреопероксидазе в период беременности и риск развития депрессии в послеродовом периоде								
5.	Lazarus J.H. et al. (1996) [167]	n = 474	Отбор женщин производился в течение двух лет в клиниках Южного Уэльса	Проспективное когортное исследование	16 недель беременности / отбор АТ-ТПО (положительный порог $\geq 19,6$ кМЕ/л)	В течение 1 месяца после родов с интервалом в 1 месяц в течение года / опросники на беременность и опросники на	В группе с высоким уровнем АТ-ТПО имела место более высокая частота развития депрессии ($p = 0,007$) в течение 1 месяца после родов ($p = 0,03$); большинство респондентов,	Отсутствие скрининга и анамнестических данных на возможное наличие депрессии, тревоги и/или аутоиммунных заболеваний;

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
						клинический гипотиреоз	имевших депрессию в период гестации, имели депрессивные симптомы в послеродовом периоде (p = 0,03)	возможно, некорректный способ подсчета статистической достоверности
7.	Pop V.J. et al. (1993) [192]	n = 303	Отбор женщин из общей популяции с 1988 по 1989 г.	Проспективное когортное исследование	32-я неделя беременности / отбор АТ-ТПО (данных о диагностическом титре нет)	На 4-й неделе после родов и далее до 34 недель после родов с интервалом в 6 недель / диагноз депрессии установлен на основании RDC-критериев	Нет достоверных различий между частотой развития депрессии и повышенным уровнем АТ-ТПО (ОР=1,73; 95% ДИ 0,92–3,28)	Не очень точно определены критерии включения в исследование
8.	Harris B. et al. (1992) [141]	n = 374	Отбор женщин производился в Caerphilly and District Miner's Hospital в Великобритании	Проспективное когортное исследование	16-я неделя беременности, на следующий после родов день / отбор АТ-ТПО (положительный порог \geq 525 Ед/мл)	На 8-й, 12-й, 20-й и 28-й неделе после родов / диагноз депрессии установлен на основании RDC-критериев,	В группе с высоким уровнем АТ-ТПО имела место более высокая частота развития депрессии (RDC, 47% vs 32%; p=0,009; EPDS: 39% vs 27%; p=0,026), при этом на	Отсутствие анамнестических данных на возможное наличие депрессии, аутоиммунных заболеваний; разница в удельном весе

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
						уровень депрессии определялся на основании опросников EPDS (≥ 13), HADS (≥ 11), HAM-D (≥ 15)	основании всех опросников в данной группе отмечался более высокий уровень депрессии (EPDS: 7,45 vs 5,92, $p=0,03$; HADS: 4,95 vs 3,79, $p=0,003$; HAM-D: 6,01 vs 3,89; $p=0,0002$)	между группами сравнения отличается не более чем в 20%
6.	Kuijpers J.L. et al. (2001) [159]	n = 310	Отбор женщин производился в условиях локальной акушерской практики и в St. Joseph Hospital в Нидерландах	Проспективное когортное исследование	12-я и 32-я неделя беременности и на 4, 12, 20, 28, 36 после родов / отбор АТ-ТПО (положительный порог > 50 МЕ/мл)	На 12-й и 32-й неделях беременности и на 4, 12, 20, 28, 36 после родов / диагноз депрессии установлен на основании RDC-критериев	В группе с высоким уровнем АТ-ТПО имел место более высокая частота развития депрессии (59% vs 38%; $p=0,03$), при этом на 12 неделе гестации ОР = 2,4 (95% ДИ 1,1-6,0), на 4 неделе после родов ОР=3,8 (95% ДИ 1,3-7,3), на 12 неделе после родов ОР=3,6 (95% ДИ 1,2-7,1); женщины, имеющие депрессивное расстройство на 12-	Отсутствие анамнестических данных на возможное наличие депрессии, тревоги и/или аутоиммунных заболеваний; нет акушерского анамнеза и данных о родоразрешении и на риск развития послеродовой беременности

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
							й неделе гестации и/или депрессию в анамнезе, имели более высокий риск развития депрессии в послеродовом периоде (OR= 2,9; 95% ДИ 1,8–4,3)	
9.	Le Donne et al. (2012) [162]	n = 74	Отбор женщин производился в условиях университетской клиники с июня по сентябрь 2009 г. (Италия)	Перекрестное исследование	3-й день после родов / отбор АТ-ТПО (положительный порог > 34 МЕ/мл)	3-й день после родов / диагноз и уровень депрессии определялся по опросникам MADRS (≥ 15) и EPDS (≥ 10)	В группе с высоким уровнем АТ-ТПО имела место более высокая частота развития депрессии на основании опросника EPDS (34,3 vs 10,5, $p=0,023$), при этом не было достоверных различий в уровнях депрессии на основании опросника MADRS (17,9 vs 12,0); Женщины, имеющие депрессивное расстройство на 12-й неделе	Отсутствие анамнестических данных на возможное наличие депрессии, и/или аутоиммунных заболеваний; основная группа сформирована в летне-осенний период

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
							гестации и/или депрессию в анамнезе, имели более высокий риск развития депрессии в послеродовом периоде (OR = 2,9; 95% ДИ 1,8–4,3)	
10.	Albacar G. et al. (2010) [70]	n = 1053	Отбор женщин производился в условиях клиник неотложной помощи в течение 2003–2004 гг. (Испания)	Перекрестное исследование	48 часов после родов / отбор АТ-ТПО (положительный порог ≥ 28 МЕ/мл)	На 8 и 32 неделе родов / диагноз и уровень депрессии определялся согласно критериям DIGS	Не получено достоверных различий между уровнем АТ-ТПО и раличием депрессии	В публикации не отражены четкие критерии включения и исключения родильниц в/из исследования
11.	Kent et al. (1999) [153]	n = 748	Отбор женщин производился рандомизированно с января по ноябрь 1995 г. из	Перекрестное исследование	С 20 по 41 неделю беременности (средний срок гестации 25 недель) / отбор АТ-ТПО (положительный порог >	На 24 неделе после родов / диагноз устанавливался на основании CIDI, уровень депрессии определялся	Не получено достоверных различий между уровнем АТ-ТПО и наличием депрессии по шкале CIDI (OR=1,29, 95% ДИ 0,61–2,73); тиреоидный статус	Отсутствие скрининга и анамнестических данных на возможное наличие депрессии, тревоги и/или аутоиммунных

№ п/п	Авторы (год публикации)	Характеристика выборки		Дизайн исследования/ вариант отбора проб	Время проведения лабораторного обследования/ диагностический критерий	Время тестирования депрессии/ метод диагностики	Заключение исследования	Критические замечания/ ограничения исследования
		объем, n	критерии включения					
			базы данных Western Australia Midwives' Notification		49 кМЕ/л)	согласно критериям HAM-D	влият на уровень баллов по HAM-D	заболеваний; в исследование были отобраны пациентки, ранее протестирован ные по опроснику GHQ-28

БЛАНК ШКАЛЫ ДЕПРЕССИИ БЕКА

Инструкция:

Этот опросник состоит из 21 группы утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер (0, 1, 2 или 3) утверждения, наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, включая СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде чем сделать выбор.

1)

0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.

1 Я расстроен.

2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.

3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.

2)

0 Я не тревожусь о своем будущем.

1 Я чувствую, что озадачен будущим.

2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.

3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.

3)

0 Я не чувствую себя неудачником.

1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.

2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.

3 Я чувствую, что как личность я — полный неудачник.

4)

0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.

3 Я полностью не удовлетворен жизнью и мне всё надоело.

5)

0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.

1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.

2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.

3 Я постоянно испытываю чувство вины.

6)

0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.

1 Я чувствую, что могу быть наказан.

2 Я ожидаю, что могу быть наказан.

3 Я чувствую себя уже наказанным.

7)

0 Я не разочаровался в себе.

1 Я разочаровался в себе.

2 Я себе противен.

3 Я себя ненавижу.

8)

0 Я знаю, что я не хуже других.

1 Я критикую себя за ошибки и слабости.

2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.

3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9)

0 Я никогда не думал покончить с собой.

1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.

2 Я хотел бы покончить с собой.

3 Я бы убил себя, если бы представился случай.

10)

0 Я плачу не больше, чем обычно.

1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.

2 Теперь я все время плачу.

3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11)

0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.

1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.

2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.

3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12)

0 Я не утратил интереса к другим людям.

1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.

2 Я почти потерял интерес к другим людям.

3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13)

0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.

1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.

2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.

3 Я больше не могу принимать решения.

14)

0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.

1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.

2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.

3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15)

0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.

1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.

2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.

3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16)

0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.

1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.

2 Я просыпаюсь на 1–2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.

3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17)

0 Я устаю не больше, чем обычно.

1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.

2 Я устаю почти от всего, что я делаю.

3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18)

0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.

1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.

2 Мой аппетит теперь значительно хуже.

3 У меня вообще нет аппетита.

19)

0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.

1 За последнее время я потерял более 2 кг.

2 Я потерял более 5 кг.

3 Я потерял более 7 кг.

20)

0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.

1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие как боли, расстройство желудка, запоры и т. д.

2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.

3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

21)

0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.

1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.

2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.

3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

Эдинбургская шкала послеродовой депрессии

Описание методики

Эдинбургская шкала послеродовой (постнатальной) депрессии (англ. Edinburgh Postnatal Depression Scale) — клиническая скрининговая методика в виде самоопросника, предназначенная для выявления депрессивных расстройств в предродовом и послеродовом периодах. Была разработана J.L. Cox, J.M. Holden, R. Sagovsky в 1987 г. в Эдинбурге и Ливингстоне.

Теоретические основы

В качестве базовой методики была выбрана Шкала самооценки депрессии Цунга, шкалы тревоги и депрессии Snaith, Bedford и Foulds. Из них отбирались пункты, достоверно характеризующие эмоциональное состояние молодых матерей как депрессивное.

Внутренняя структура

Шкала состоит из 10 пунктов, на каждый из которых дается один из 4 вариантов ответа по 4 степеням тяжести. Отличительной особенностью опросника является отсутствие в нем упоминания о соматических симптомах депрессии, что может быть расценено и как достоинство, и как недостаток.

Шкала содержит утверждения, выявляющие следующие психопатологические феномены: чувство вины, тревогу и беспокойство, панику, неспособность смеяться, копинг-дефицит, трудности засыпания из-за ощущения несчастья, грусть, плаксивость и мысли о самоповреждении.

Чувствительность метода составляет 86%, специфичность — 85,4%.

Интерпретация

Пункты 1, 2 и 4 подсчитываются в прямых значениях (0, 1, 2, 3).

Остальные пункты подсчитываются в обратных значениях (3, 2, 1, 0).

Баллы по всем десяти пунктам суммируются.

Баллы 8–9 и выше свидетельствуют о высокой вероятности ПД (примерно в 86% случаев).

Баллы выше 13 свидетельствуют о 100% вероятности ПД (при максимуме в 30 баллов).

Также возможен содержательный анализ бланка опросника для выявления наиболее выраженных расстройств в клинической картине послеродовой депрессии.

Клиническая значимость

Методика должна быть использована для массовых обследований молодых матерей для выявления контингента лиц, нуждающихся в консультации специалиста. Методика проста в обращении, заполняется пациенткой самостоятельно, время использования — не более 5–6 минут. Также может быть использована для диагностики депрессивных расстройств у отца ребенка.

Инструкция

Вы сейчас беременны, или недавно родили, поэтому мы хотели бы узнать, как Вы себя чувствуете. Пожалуйста, отметьте в каждом пункте утверждение, наиболее соответствующее Вашему состоянию на протяжении последней недели, не только сегодня.

1. Я была готова смеяться и видеть светлую сторону происходящего
 1. так же, как всегда
 2. теперь несколько меньше, чем всегда
 3. определенно меньше
 4. совсем не вижу
2. Я смотрела в будущее с удовольствием к окружающим обстоятельствам
 5. так же, как всегда
 6. меньше, чем обычно
 7. определенно меньше, чем обычно
 8. вряд ли
3. Я без надобности винила себя, если что-то происходило неправильно
 9. да, в большинстве случаев
 10. да, иногда
 11. нет, не часто
 12. нет, никогда
4. Мне было тревожно и беспокойно без видимой причины

13. нет, нисколько
 14. едва ли когда-нибудь
 15. да, иногда
 16. да, очень часто
5. Я чувствовала испуг или панику без значительного повода
17. да, довольно много
 18. да, иногда
 19. нет, не много
 20. нет, нисколько
6. Обстоятельства были сильнее меня
21. да, большинство времени я не была готова справиться с ними вообще
 22. да, иногда я не справлялась так же, как обычно
 23. нет, большинство времени я справлялась достаточно хорошо
 24. нет, я справлялась так же, как всегда
7. Я была так несчастна, что даже плохо спала
25. да, большинство времени
 26. да, иногда
 27. нет, не очень часто
 28. нет, нисколько
8. Я грустила или была несчастна
29. да, большинство времени
 30. да, достаточно часто
 31. нет, не часто
 32. нет, нисколько
9. Я была так несчастна, что даже плакала
33. да, почти всё время
 34. да, достаточно часто
 35. нет, только случайно
 36. нет, никогда
10. Мысль о нанесении вреда себе возникала у меня
37. да, достаточно часто
 38. иногда
 39. едва ли
 40. никогда