



Биолог. журн. Армении, 2 (67), 2015

РОЛЬ ГАЛАРМИНА В ИЗМЕНЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ТИРЕОТРОПНОГО И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У КРЫС ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Т.С. ХАЧАТРЯН

*Институт прикладных проблем физики НАН РА
pharmatica@mail.ru*

Исследовались концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у крыс при субклиническом гипотиреозе до и после воздействия сверхмалых доз гипоталамического нейропептида галармина. Показано, что в условиях субклинического гипотиреоза у крыс наблюдалось резкое увеличение уровня концентрации тиреотропного гормона гипофиза и резкое снижение уровня концентрации тиреоидных гормонов в крови. После воздействия сверхмалых доз галармина в крови у крыс наблюдалось резкое снижение уровня тиреотропного гормона гипофиза и повышение уровня тиреоидных гормонов в крови, с достижением такового у интактных животных.

Тиреотропный гормон гипофиза – тироксин – трийодтиронин – галармин – субклинический гипотиреоз – гомеопатические дозы

Չետազոտել է հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների կոնցենտրացիայի աստիճանը առնետների արյան մեջ, ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում, հիպոթալամիկ նեյրոպեպտիդ գալարմինի գերցածր չափաբաժինների կիրառումից առաջ և հետո: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ առնետների մոտ ենթակլինիկական հիպոթիրեոզի պայմաններում նկատվել է արյան մեջ հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոնի կոնցենտրացիայի կտրուկ աճ և վահանագեղձի հորմոնների կոնցենտրացիայի կտրուկ նվազում: Գալարմինի գերցածր չափաբաժինների ազդեցության տակ կենդանիների արյան մեջ տեղի էր ունենում հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոնի կոնցենտրացիայի կտրուկ նվազում և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ աճ, որը բնորոշ է նորմալ կենդանիներին:

Չիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոն – թիրոքսին – տրիյոդթիրոնին – գալարմին – ենթակլինիկական հիպոթիրեոզ

The aim of this study was to investigate the features of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones concentrations in the blood of rats with subclinical hypothyroidism before and after injection of ultra-low doses of hypothalamic neuropeptide galarmin. Studies have shown that in case of rats with subclinical hypothyroidism a sharp increase in solution of thyroid-stimulating hormone level and a sharp drop in the level of thyroid hormones in the blood occurred. Ultra-low doses of galarmin in the blood of rats leads to the decrease in the concentration of thyroid-stimulating hormone and increase in the level of thyroid hormones, which reached their values in intact animals.

Thyroid-stimulating hormone – thyroxin – triiodthyronine – galarmin – subclinical hypothyroidism

Известно, что неотложная защита от патогенных микроорганизмов у человека и животных обеспечивается механизмами врожденного иммунитета в ходе

реакций воспаления, фагоцитоза, секреции слизи и антимикробных факторов эпителиями барьерных органов [25]. Молекулярной основой системы врожденного иммунитета служит комплекс веществ, распознающих патогены и реализующих их элиминацию; среди них важную роль играют катионные антимикробные пептиды (АМП) и белки, содержащиеся в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, клетках барьерных эпителиев. АМП обладают различной первичной структурой и конформацией молекул, представляя несколько структурных семейств, отличающихся по спектру антимикробной активности и механизмам действия на микроорганизмы. Наряду с антибиотическими свойствами, АМП проявляют разнообразные эффекты в отношении и собственных клеток организма. Наиболее распространено и хорошо изучено семейство дефенсинов. Другим обширным структурным семейством АМП, хотя и значительно менее исследованным, являются обогащенные пролином пептиды, ПБП (или пролин-богатые пептиды – Proline-Rich Peptides, PRP). Эти пептиды обнаружены у животных различных таксономических групп – от беспозвоночных до млекопитающих. ПБП обладают высокой антимикробной активностью преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий. Отличительным их является низкая токсичность для клеток млекопитающих. Наличие в структуре ПБП большого количества аминокислотных остатков пролина (до 50 %) обуславливает их свойство легко вступать во взаимодействие с различными белковыми молекулами, в том числе участвующими в ключевых биохимических каскадах реакций, которые обеспечивают функционирование иммунной системы. При таком взаимодействии пептиды могут модулировать функциональную активность этих белков, что и обуславливает проявление многообразных эффектов ПБП в отношении собственных клеток организма. Так, PR-39 из лейкоцитов свиньи оказывает противовоспалительное действие, ингибируя активность NADPH-оксидазной системы нейтрофилов [24]; ускоряет заживление ран, стимулируя синтез синдеканов [13]; влияет на рост сосудов [23].

Возможность регуляции активности клеток, экспрессирующих различные цитокины, может рассматриваться как эффективный путь коррекции патологического процесса [1]. Зная на продукцию каких цитокинов влияет компонент комплексного препарата, можно с уверенностью говорить, за счет каких механизмов реализуется то или иное свойство препарата [2]. Следует отметить, что продуцентами цитокинов могут выступать не только клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги, моноциты), но и стромальные соединительнотканые клетки. Поэтому подкожное введение вызывает значимый по своей силе биологический ответ (путем активизации синтеза цитокинов). Таким образом, используя цитокининдуцирующий метод и определяя как различные концентрации сверхмалых доз (СМД) биологически активных веществ (БАВ) по аналогии с гомеопатическими дозами сверхразбавленных растворов воздействуют на цитокиновый профиль, возможно:

- инструментально подтвердить фармакологическую активность СМД БАВ;
- объяснить один из механизмов их действия;
- обосновать подбор схемы лечения в той или иной клинической ситуации

[15].

Для познания центральных нейрогуморальных механизмов регуляции всей иммунной системы большое значение имеют выявленные новые иммуномодуляторы мозга – ПБП, продуцируемые нейросекреторными клетками гипоталамуса, и установление их химической структуры. В последние годы определённый интерес представляет изучение молекулярных механизмов и определение места в многоуровневой системе иерархии нейрогормонов гипоталамуса пептидной природы. Регуляторные пептиды и сопряжённые с их функцией ферменты следует рассмат-

ривать как сложную адаптивную систему организма, организующую реализацию приспособительных реакций на всех уровнях его интеграции. К подобной группе жизненно важных пептидов с невыясненным до конца молекулярным механизмом действия относятся и богатые пролином пептиды, выделенные Галояном и сотр. из нейросекреторных ядер гипоталамуса (N. paraventricularis и N. supraopticus) крупного рогатого скота. Впоследствии была выяснена первичная структура этих пептидов, что позволило их синтезировать [16]. Из выделенных пептидов наиболее изучен галармин (ГАЛ), состоящий из 15 аминокислот со следующей первичной структурой: Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Gly-Val-Tyr [18]. Воздействие ГАЛ на иммунную и нервную систему сопровождается заметной стимуляцией белкового, липидного и углеводного обменов. В последнем важное место занимает циклический аденозинмонофосфат-зависимая система ферментов, запускаемая аденилатциклазой, посредством активации которой гормоны (возможно, также и ГАЛ) регулируют клеточный обмен. Открытые академиком Галояном ПБП, к числу которых и относится ГАЛ, выделенные из нейросекреторных ядер гипоталамуса, представляют новую семью гипоталамических нейропептидов. Эти пептиды синтезируются в форме общего белка-предшественника (нейрофизин-вазопрессин ассоциированного гликопротеина) и генетически детерминированно разделяются протеолизом во время аксонального транспорта. Обнаружено, что данные пептиды обладают широким спектром биологической активности (БА), включая иммуномодулирующие и нейропротективные свойства, и могут являться регуляторами гуморального и клеточного иммунитета, миелопоэза, дифференциации тимоцитов. Показано, что один из этих пептидов – ГАЛ, обладает свойствами цитокина и стимулирует антиген-представляющую функцию макрофагов, продукцию этими клетками фактора некроза опухолей (TNF-®) и секрецию интерлейкинов (IL-1 и IL-6) астроцитами [17].

На сегодняшний день субклинический гипотиреоз (СГТ) является наиболее часто встречаемым и наиболее изученным синдромом в эндокринологии. Тем не менее, в диагностике и лечении этого патологического состояния остаётся много вопросов, не имеющих однозначной трактовки. Поэтому среди учёных разных стран не ослабевает интерес к изучению различных аспектов СГТ, синдрома, обусловленного стойким дефицитом тиреоидных гормонов (ТГ) в организме [10].

В последние годы наметилась тенденция к сближению и синтезу двух, до недавнего времени антагонистических, областей медицины – фармакотерапии и гомеопатии, прежде всего, в связи с широким применением комплексных гомеопатических средств [5, 8]. Несмотря на то что механизмы гомеотерапии не могут быть в полной мере объяснены в рамках современной биологической парадигмы, базирующейся преимущественно на молекулярных представлениях, именно практические аргументы эффективности и безопасности служат основой для внедрения гомеопатических средств в широкую практику [3, 4].

Вместе с тем в проводимых в настоящее время исследованиях продолжают отсутствовать сведения относительно изолированного применения сверхмалых доз (СМД) 10^{-13} – 10^{-17} М АМП, в частности, использованного в данных сериях исследований ГАЛ при СГТ в изучении процессов изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) в сыворотке крови у крыс.

Материал и методика. Исследования проведены на 80 12-месячных крысах-самцах линии Вистар в условиях полухронического эксперимента, разделенных на 7 подопытных групп:

1. контрольные животные – 10 экз.;
2. животные с СГТ, не получавшие СМД ГАЛ – 20 экз.;
3. животные с СГТ, получавшие в течение 14 послеоперационных дней СМД 10^{-13} М ГАЛ – 10 экз.;
4. животные с СГТ, получавшие в течение 14 послеоперационных дней СМД 10^{-14} М ГАЛ – 10 экз.;
5. животные с СГТ, получавшие в течение 14 послеоперационных дней СМД 10^{-15} М ГАЛ – 10 экз.;
6. животные с СГТ, получавшие в течение 14 послеоперационных дней СМД 10^{-16} М ГАЛ – 10 экз.;
7. животные с СГТ, получавшие в течение 14 послеоперационных дней СМД 10^{-17} М ГАЛ – 10 экз.;

В экспериментальных исследованиях использовалась хирургическая модель СГТ. Патологическое состояние щитовидной железы (ЩЖ) крыс было получено путём проведения операции тиреоидэктомии (ТЭК). ТЭК осуществлялась по следующему алгоритму. До проведения операции крысы под эфирным наркозом фиксировались в положении на спине. Доступ к ЩЖ осуществлялся через разрез кожи в области шеи длиной около 2,5 см. Затем обнажалась ЩЖ, производилась отпрепаровка 2/3 её части с сохранением парашитовидных желёз и с помощью острых ножниц доли отсекались, после чего под каждую из них подводились лигатуры. Раны послойно зашивались. Животные хорошо переносили операцию и спустя 0,5-1 ч после него подходили к корму и воде. Всего было подвергнуто ТЭК 70 крыс.

В данных сериях исследований применялся сверхразбавленный раствор ГАЛ, подвергшийся особому процессу – потенцированию. Последнее представляет собой последовательное разведение исходного раствора в сочетании с внешним физическим воздействием (механическое встряхивание, обработка с помощью звукового генератора и др.). Не подвергшиеся процессу потенцирования растворы, содержащие СМД лекарственных средств (при разбавлении выше числа Авогадро) БА не обладают [6, 11]. Процедуру разведения и получения гомеопатических делений ГАЛ выполняли с соблюдением технологических правил, изложенных в руководствах по гомеопатии [7, 9], потенцирование проводили многостаканным (в нескольких емкостях) методом С. Ганемана. Исходным раствором (уртинктурой, материнской тинктурой) для приготовления высокопотенцированных делений химических ГАЛ служил его маточный раствор, полученный стократным разведением нативного образца абсолютизированным спиртом и содержащий 9,2 мг/мл действующего начала ($3,4 \times 10^{-3}$ М). При последующих разведениях в качестве индифферентного вещества-носителя использовали дистиллированную воду. В соответствии со схемой, определённой методом потенцирования по С. Ганеману, для получения каждого деления использовали отдельную емкость – герметически закрывавшуюся склянку темного стекла. Перенос аликвоты предыдущего разведения в склянку с последующим осуществляли стерильными одноразовыми инсулиновыми шприцами, распаковывавшимися непосредственно перед процедурой переноса и менявшимися на каждой ступени разведения. Перенос завершали динамизацией. Все манипуляции выполняли в помещении, защищенном от непосредственного воздействия солнечного света. В процессе приготовления применяли десятичную (децимальную) шкалу разведения, традиционно используемых в гомеопатической практике и принятую Гомеопатической книгой лекарств (ГКЛ). При пользовании этой шкалой на каждой ступени разведения достигали десятикратного разбавления “основы”. В соответствии с установившимися правилами десятичные деления обозначали буквой D (decim – десять). В итоге описанным путем было получено 5 потенцированных децимальных делений ХЭД и ГАЛ (D13 – 10^{-13} М; D14 – 10^{-14} М; D15 – 10^{-15} М; D16 – 10^{-16} М; D17 – 10^{-17} М).

После ТЭК и окончания внутримышечных инъекций СМД D13 – D17 М ГАЛ в течение 14 послеоперационных дней у исследуемых животных была проведена декапитация и осуществлён сбор крови. Взятие крови у животных всех исследуемых групп проводят декапитацией головы животного. Животных предварительно выдерживали в термостате в течение 2-5 мин при температуре 40-42°C (происходит повышение обмена веществ и разжижение крови), затем с помощью пинцета фиксировали за складку кожи на загривке и отсекали голову стерильными ножницами. Кровь собирали с помощью воронки в тонкие пробирки Уленгута до предсмертных судорожных конвульсий тела. Кровь порциями выбрасывалась в

воронку. Кровь после взятия 25-30 мин выдерживали в термостате (35-37°C), затем сгусток ее обводили тонкой стеклянной палочкой (отделение сгустка от стенок сосуда) и ставили на 16-18 ч в холодильник. Сыворотку отсасывали пипеткой с помощью груши, переносили в стерильный сосуд, закрывали крышкой и хранили в холодильнике. Таким образом получали до 1,5-2 мл крови и $\approx 0,5$ мл сыворотки. Отличительным преимуществом предлагаемого способа взятия крови у крыс является ее доступность, что позволяет повысить выход собираемой крови и сыворотки, не изменяя при этом ее качественных показателей и изучить влияние исследуемых препаратов на организм животного.

В сыворотке с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) определялась концентрация ТТГ, свободного Т3 и свободного Т4 посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793 с набором "Elisa деоксиниваленола (W81115)". В данных сериях исследований принцип работы набора заключался в том, что определение уровня ТТГ (или ТГ) основано на использовании конкурентного варианта твердофазного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы машинные моноклональные антитела к ТТГ (или ТГ). В лунку планшета вносили исследуемый образец и конъюгат (Т4, конъюгированный с пероксидазой). Во время инкубации ТТГ (или ТГ) образца конкурирует с конъюгированным ТТГ (или ТГ) за связывание с антителами на поверхности лунки. В результате образуется связанный с пластиком "сэндвич", содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина в лунках происходит окрашивание растворов. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации ТТГ (или ТГ) в исследуемом образце. Концентрацию ТТГ (или ТГ) определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания ТТГ (или ТГ) в калибровочных пробах.

Достоверность различий оценивали на основе параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и постдисперсионного анализа Холм-Сидака с помощью пакета программ Sigma Plot 3.5 for Windows.

Результаты и обсуждение. В представленной серии исследований нами было изучено дозозависимое влияние СМД 10^{-13} М- 10^{-17} ГАЛ на изменение уровня концентрации ТТГ в сыворотке крови 12-месячных белых крыс-самцов при СГТ (рис. 1).

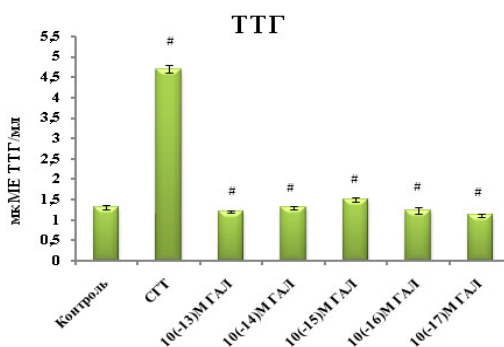


Рис. 1. Дозозависимое влияние галармина (ГАЛ) на концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови 12-месячных белых крыс-самцов при субклиническом гипотиреозе. Постдисперсионный анализ Холм-Сидака при сравнении всех групп: $F=86.29$, $p < 0.001$.

В проведенных исследованиях у гипотиреоидных крыс наблюдается резкое повышение уровня концентрации ТТГ в сыворотке крови на 499,2 % по сравнению с контрольными животными. После воздействия СМД 10^{-13} ГАЛ наблюдалось резкое снижение уровня концентрации ТТГ в сыворотке крови у крыс с СГТ, составляющее 98,4 %. В случае СМД 10^{-14} ГАЛ – 97,9%; СМД 10^{-15} ГАЛ – 96,1 %; СМД 10^{-16} ГАЛ – 97,8 % СМД 10^{-15} ГАЛ – 96,1 %; СМД 10^{-16} ГАЛ – 97,8 % и СМД 10^{-17} М ГАЛ – 99,6 %.

Подводя итоги данной серии исследований, можно сделать вывод о том, что все использованные СМД ГАЛ проявляли протекторное действие в отношении изменения референсных диапазонов концентрации ТТГ в сыворотке крови у крыс.

В следующей серии исследований нами было изучено дозозависимое влияние ГАЛ на концентрацию свободного Т3 в сыворотке крови 12-месячных белых крыс-самцов при СГТ (рис. 2).

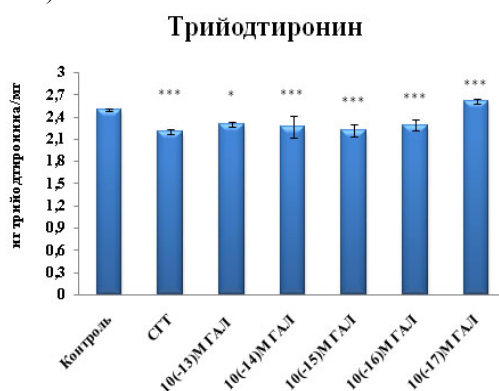


Рис. 2. Дозозависимое влияние ГАЛ на содержание свободного трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови 12-месячных белых крыс-самцов при СГТ. Постдисперсионный анализ Холм-Сидака при сравнении всех групп: $F=14,9$, $p < 0,001$.

В проведенных исследованиях наблюдалось стойкое плавное снижение уровня концентрации свободного Т3 в сыворотке крови у гипотиреоидных крыс на 11,4 % по сравнению с контрольными животными. В сыворотке крови у крыс после воздействия СМД 10^{-13} М ГАЛ наблюдается плавное повышение уровня концентрации свободного Т3 на 12,1 %, в случае СМД 10^{-14} М ГАЛ – 10,4 %, СМД 10^{-15} М ГАЛ – 9,7 %, СМД 10^{-16} М ГАЛ – 10,9 % и СМД 10^{-17} М ГАЛ – 2,1 %

Подводя итоги данной серии исследований, можно сделать вывод о том, что все использованные СМД ГАЛ, за исключением СМД ГАЛ 10^{-17} М, проявляли протекторное действие в отношении изменения референсных диапазонов концентрации свободного Т3 в сыворотке крови.

На следующем этапе исследований нами было изучено дозозависимое влияние ГАЛ на концентрацию свободного Т4 в сыворотке крови 12-месячных белых крыс-самцов при СГТ (рис. 3). В сыворотке крови у крыс после воздействия СМД 10^{-13} М ГАЛ наблюдалось плавное повышение уровня концентрации свободного Т4 на 7,3 %; в случае СМД 10^{-14} М ГАЛ – 3,8 %; СМД 10^{-15} М ГАЛ – 9,2 %; в случае СМД 10^{-16} М ГАЛ – 9,7 % и СМД 10^{-17} М ГАЛ – 3,6 %.

Подводя итоги, можно сделать вывод о том, у гипотиреоидных крыс все использованные СМД ГАЛ проявляли протекторное действие в отношении изменения референсных диапазонов концентрации свободного Т4 в сыворотке крови. Проявление БА у 12-месячных крыс с СГТ при изолированной аппликации СМД ГАЛ согласуется с данными литературы [27]. Эти проявления обусловлены, вероятно, средством рассматриваемого химического соединения к возбуждающему НМ АХ, а также феноменом воздействия СМД БАВ на процессы метаболизма у млекопитающих и человека, происходящем на внутриклеточном уровне. Известно, что быстро развивающиеся, острые и хронические заболевания ЩЖ без каких-либо клинических

ких проявлений тиреоидной патологии связаны с понижением сывороточного уровня свободных Т3 и Т4 и повышением ТТГ. Это часто трактуется как нетиреоидное состояние. Высокая распространённость нетиреоидных заболеваний, обусловленная недостаточным питанием и наличием хронических заболеваний, затрудняет адекватную оценку функции ЩЖ в старших группах пациентов [14]. В исследованиях [21] у 63 испытуемых обнаружены признаки нетиреоидных заболеваний, обусловленные низким уровнем ТГ и высокой концентрацией сывороточного ТТГ. У этих пациентов часто выявлялись гипертензия, атеросклероз, невыраженные признаки сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких, диабет и/или артрит.

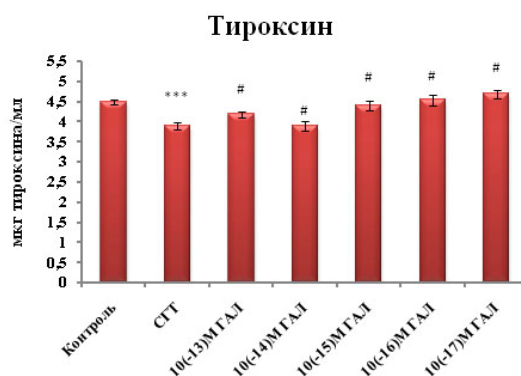


Рис. 3. Дозозависимое влияние галармина (ГАЛ) на содержание свободного тироксина (Т4) в сыворотке крови 12-месячных белых крыс-самцов при субклиническом гипотиреозе (СГТ). Постдисперсионный анализ Холм-Сидака при сравнении всех групп: $F=8.55$, $p < 0.001$.

Примечательно, что не зависящий от заболеваний высокий уровень ТТГ ассоциировался с незначительными клиническими проявлениями патологии. Вероятно, это может быть обусловлено характером питания пациента, так как недостаток калорий приводит к росту уровня сывороточного ТТГ [19]. Также важную роль в этом процессе играет потребление селена и ряда других веществ (например, йода), поскольку селен является неотъемлемым микроэлементом, необходимым для дейодирования ТГ. Как уже отмечалось выше, на результаты тестов функциональной активности ЩЖ у пожилых людей могут влиять неполноценное питание, наличие определенных заболеваний и прием медикаментов. Хорошо известно, что существует четкая прямая зависимость между возрастом и приемом фармацевтических препаратов [20].

Лекарственные средства могут вызывать ГПТ (литий); гипертиреоз (амиодарон); изменять показатели тестов функциональной активности ЩЖ без прямого влияния на функцию железы путем воздействия на тироксинсвязывающий глобулин (глюкокортикоиды, эстрогены) или путем связывания Т4 тироксинсвязывающим глобулином (гепарин), а также через супрессию конвертации Т4 в Т3 (глюкокортикоиды, амиодарон, пропранолол). Именно поэтому при оценке результатов функциональной активности ЩЖ у пожилых пациентов следует учитывать возможное влияние указанных факторов. Кроме того, в пожилом возрасте на эти показатели могут влиять и другие параметры – генетические изменения и психологические факторы. Так, в исследованиях нескольких последних лет была выявлена роль генетического полиморфизма в генезе тиреоидных нарушений, а также было установлено, что генетические факторы являются основными причинами различий в результатах тестов функциональной активности ЩЖ у разных пациентов [26].

В экспериментальных исследованиях [22] установлено, что у крыс старшей возрастной группы генетический полиморфизм в генезе тиреоидных нарушений связан с уровнем сывороточного свободного Т3, телосложением и инсулинрезистентностью. Субклиническое течение заболеваний ЩЖ встречается довольно часто, а длительный СГПТ может привести к клинически значимым заболеваниям. Более того, различного рода осложнения могут развиваться даже в латентном периоде заболевания. В связи с этим, вероятно, раннее выявление субклинических форм нарушений ЩЖ способствует улучшению прогноза и выработки оптимальной стратегии лечения посредством применения БАВ у млекопитающих [12].

Подводя итоги проведенных серий исследований, можно сделать вывод о том, что у 12-месячных крыс с СГТ наблюдается изменение показателей ТТГ и свободных ТГ. Наибольший интерес вызывает установленный нами факт относительно протекторного воздействия в отношении уровня концентрации ТТГ, свободного Т3 и свободного Т4 у гипотиреоидных крыс ГАЛ в СМД 10^{-13} – 10^{-17} М, являющегося гипоталамическим нейропептидом. Данное воздействие характеризуется нормализацией концентрации ТТГ и ТГ в сыворотке крови у 12-месячных крыс, выраженной в повышении референсных диапазонов концентрации после воздействия СМД ГАЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Иммунокорригирующие свойства нового гипоталамического полипептида при макрофаг ассоциированных бактериальных дисфункциях. Мед. наука Армении НАН РА, XXXIX, 4, с.29-36, 1999, а.
2. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях. Мед. наука Армении НАН РА, XXXIX, 2, с.23-29, 1999, б.
3. *Булатов В.В., Хохоев Т.Х., Дикий В.В., Заонегин С.В., Бабин В.Н.* Проблема малых и сверхмалых доз в токсикологии. Фундаментальные и прикладные аспекты. Рос. хим. ж., XLVI, 6, с. 58-62, 2002.
4. *Зеликман Т.Я., Ялкупт С.И.* Гомеопатия в системе фармакотерапии. Киев, Изд. "Здоров'я", 1994, 80 с.
5. *Зильбер В.* Роман о гомеопатии: главы из книги. Наука и жизнь, 12, с. 89-92, 2000.
6. *Иванова К.С.* Справочное пособие по гомеопатии. Ставрополь: АСОК-ПРЕСС, 190 с., 1991.
7. *Неи Е.Б.* Ведущие симптомы в гомеопатии. Харьков, Прогресс-ЛТД, 224 с., 1993.
8. *Попова Т.Д.* MATERIA MEDICA. Гомеопатические лекарства: Справочник. Центр гомеопатии МЗ УССР; НВЦ "ЛІАМО", 192 с., 1991.
9. *Стоукс Дж.* Гомеопатия. М., ФАИР-ПРЕСС, 272 с., 2000.
10. *Широкова В.И., Голоденко В.И., Демин В.Ф.* Йодная недостаточность: диагностика и коррекция. Педиатрия, 6, с. 68-72, 2005.
11. *Эпштейн О.И., Береговой Н.А., Сорокина Н.С., Старостина М.В., Штарк М.Б.* Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 127, 3, с. 17-32, 1999 а.
12. *Cacicedo L., Garcia M. D., Escobar G. M.* Plasma and pituitary thyrotrophin (TSH) in severe and prolonged hypothyroidism, as studied in the rat. J. Clin. Endocrinol. (Oxf), 6, 1, pp. 49-56, 1977.
13. *Chan Y.R., Gallo R.L.* PR-39, a syndecan-inducing antimicrobial peptide, binds and affects p130 (Cas). J Biol. Chem., 273, 44, pp. 28978-28985, 1998.

14. *Dolidze N.M., Kezeli D.D., Kilasoniya L.O.* Changes in intra- and extracellular Ca²⁺ concentration and prostaglandin E2 synthesis in osteoblasts of the femoral bone in experimental hyper- and hypothyroidism. *J. Bull. Exp. Biol. Med.*, 144, 1, pp. 17-20, 2007.
15. *Galoyan A.A.* Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival. Kluewer Academic/Plenum Publishers. 188 p., 2004.
16. *Galoyan A.A.* Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system: signal molecules. *J. Neurochem. Res.*, 25, pp. 1343-1355, 2000 a.
17. *Galoyan A.A., Aprikyan V.S.* A new hypothalamic polypeptide is a regulator of myelopoiesis. *J. Neurochem. Res.*, 27, 4, pp. 305-312, 2002.
18. *Galoyan A.A., Terio T., Berg M., Marks N.* Effects of proline-rich peptide derived from Neurophysin-II on caspases of murine neuroblastoma: evidences for caspase-2 and -6 activation. *J. Neurochemistry (RAS and NAS RA)*, 17, pp. 185-188, 2000 b.
19. *Ge J.F., Peng Y.Y., Qi C.C., Chen F.H., Zhou J.N.* Depression-like behavior in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization. *J. Endocrine.*, 45, 3, 430-438, 2014.
20. *Greenberg A.H., Czernichow P., Reba R.C., Tyson J., Blizzard R.M.* Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life. *J. Clin. Invest.*, 49, 10, pp. 1790-1803, 1970.
21. *Hifumi T., Okada I., Kiriu N., Hasegawa E., Ogasawara T., Kato H., Koido Y., Inoue J., Abe Y., Kawakita K., Hagiike M., Kuroda Y.* Thyroid hormone alterations in trauma patients requiring massive transfusion: An observational study. *World J. Emerg. Med.*, 5, 4, pp. 270-274, 2014.
22. *Kieffer J.D., Mover H., Federico P., Maloof F.* Pituitary-thyroid axis in neonatal and adult rats: comparison of the sexes. *J. Endocrinology*, 98, 2, pp. 295-304, 1976.
23. *Li D., Hettle S., McLean J., Macdonald C.* Survival of 3T3 cells expressing or co-expressing bFGF and/or IGF-I and/or IGF-II in low serum and serum free media. *J. Cytotechnology*, 32, 3, pp. 209-218, 2000.
24. *Shi X.P., Yin K.C., Ahern J., Davis L.J., Stern A.M., Waxman L.* Effects of N1-guanyl-1, 7-diaminoheptane, an inhibitor of deoxyhypusine synthase, on the growth of tumorigenic cell lines in culture. *J. Biochim. Biophys. Acta.*, 1310, 1, pp. 119-126, 1996.
25. *Singh S., Chang H.Y., Richards T.M., Weiner J.P., Clark J.M., Segal J.B.* Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern. Med.*, 173, 7, pp. 534-539, 2013.
26. *Vosberg H., Wagner H., Böckel K., Hauss W.H.* Age-dependent changes of hypophysis-thyroid-regulation. *J. Aktuelle Gerontol.*, 6, 6, pp. 279-284, 1976.
27. *Xu Y., He W., Chen H., Hu Z., Li J., Zhang T.* Impact of the adaptive statistical iterative reconstruction technique on image quality in ultra-low dose CT. *J. Clin. Radiol.* 1, pp. 260-263, 2013.

Поступила 20.01.2015