

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-008.9:615.874.25:616-092.9

**Митюкова Т.А., Кузнецова Т.Е., Басалай А.А., Чудиловская Е.Н., Полулях О.Е., Щербаков Я.В., Хрусталёва Т.А.**

## **Морфологические и функциональные характеристики щитовидной железы при диет-индуцированном ожирении и его коррекции у крыс самцов Вистар**

ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»,  
220072, Минск, Республика Беларусь, ул. Академическая, д. 28

**Введение.** Ожирение вызывает целый ряд эндокринных и метаболических расстройств. Однако вопросы немедикаментозной коррекции ожирения и дисфункции щитовидной железы пока изучены недостаточно.

**Цель работы** – изучение морфо-функционального состояния щитовидной железы при диет-индуцированном ожирении и вариантах его немедикаментозной коррекции у крыс самцов Вистар.

**Методика.** Эксперименты выполнялись на крысах самцах Вистар и включали 6 групп животных: 1) Группа контроля, получавшая стандартную диету в течение 16 недель («СтД»), 2) Высококалорийная диета в течение 16 недель («ВКД»), 3) ВКД с переходом на стандартную диету «ВКД/СтД» – 8/8 недель, 4) СтД с подключением бега «СтД + бег» – 16/8 недель, 5) ВКД с подключением бега «ВКД + бег» – 16/8 недель и 6) «ВКД/СтД + бег» – 8/8+8 недель. У всех экспериментальных животных оценивали массу тела, висцерального жира, морфологические характеристики ткани щитовидной железы (ЩЖ), активность тиропероксидазы (ТПО), содержание триглицеридов (ТГ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в ткани ЩЖ, а также уровни тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови.

**Результаты.** Высококалорийная диета приводила к висцеральному ожирению и нарушениям гистоструктуры ЩЖ, характерным для гиподисфункции. В сыворотке крови регистрировалось нарастание уровня тироксина, но при этом развивалась тенденция к снижению активности ТПО с одновременным повышением содержания триглицеридов и снижением ИЛ-6 в ткани ЩЖ. При переходе от ВКД к СтД достигалась успешная коррекция ожирения и нормализация функции ЩЖ. Наиболее полное восстановление активности ТПО и других метаболических процессов в ткани ЩЖ отмечалось при сочетанной коррекции ожирения с подключением бега на тредмиле.

**Заключение.** Висцеральное диет-индуцированное ожирение сопровождается повышением уровня тироксина в крови, однако, при этом развиваются морфологические и биохимические признаки снижения метаболических процессов в ткани ЩЖ. Успешная коррекция висцерального ожирения включает восстановление структуры и функции ЩЖ.

**Ключевые слова:** ожирение; щитовидная железа; немедикаментозная коррекция ожирения; бег на тредмиле

**Для цитирования:** Митюкова Т.А., Кузнецова Т.Е., Басалай А.А., Чудиловская Е.Н., Полулях О.Е., Щербаков Я.В., Хрусталёва Т.А. Морфологические и функциональные характеристики щитовидной железы при диет-индуцированном ожирении и его коррекции у крыс самцов Вистар. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(4): 47-55.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.47-55

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Митюкова Т.А., Хрусталёва Т.А.; сбор и обработка материала – Кузнецова Т.Е., Басалай А.А., Чудиловская Е.Н., Полулях О.Е., Щербаков Я.В.; подготовка иллюстративного материала – Кузнецова Т.Е., Чудиловская Е.Н.; статистическая обработка результатов – Чудиловская Е.Н., Щербаков Я.В.; написание текста – Митюкова Т.А., Кузнецова Т.Е., Басалай А.А.; редактирование – Хрусталёва Т.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Митюкова Татьяна Алексеевна, e-mail: mityukovat@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований Национальной академии наук Беларуси # 4.1.1.5.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.01.2023

Принята к печати 19.10.2023

Опубликована 27.12.2023

Mityukova T.A., Kuznetsova T.E., Basalai A.A., Chudilovskaya E.N., Poluliakh O.Y., Shcherbakov Ya.V., Khrustaleva T.A.  
**Morphological and functional characteristics of the thyroid gland in diet-induced obesity and its correction in male Wistar rats**

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Akademicheskaya St. 28, Minsk 220072, Republic of Belarus

**Background.** Obesity causes numerous endocrine and metabolic disorders. However, the issues of drug-free correction of obesity and thyroid dysfunction are insufficiently studied.

**The aim** was to study the morpho-functional state of the thyroid gland in diet-induced obesity and possibilities of its drug-free correction in male Wistar rats.

**Methods.** The experiments were performed in six groups of male Wistar rats: 1) Standard diet (StD) for 16 wks (Control group); 2) High-calorie diet (HCD) for 16 wks (HCD group); 3) HCD for 8 wks with switching to StD (HCD/StD group) for 8 wks; 4) StD for 16 wks with treadmill running during the last 8 wks (StD+running group); 5) HCD for 16 wks with running during the last 8 wks (HCD+running group); 6) HCD for 8 wks followed by StD for 8 wks with running during the last 8 wks (HCD/StD+running group). Body weight, visceral fat, morphological characteristics of thyroid tissue (TG), thyroperoxidase (TPO) activity, triglyceride (TG) and interleukin 6 (IL-6) content in TG tissue, and serum levels of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) were assessed.

**Results.** HCD resulted in visceral obesity and thyroid histostructural abnormalities typical of hypofunction. Blood serum T4 increased, but, at the same time, TPO activity tended to decrease along with an increase in thyroid TG and a decrease in thyroid IL-6. After transition from HCD to StD, successful correction of obesity and normalization of thyroid function were achieved. The most complete recovery of TPO activity and other metabolic processes in the thyroid tissue was noted in the combined correction of obesity with treadmill running.

**Conclusion.** Visceral diet-induced obesity is accompanied by an increase in blood T4. However, morphological and biochemical signs of reduced metabolic processes in thyroid tissue develop. Successful correction of visceral obesity restores thyroid structure and function.

**Keywords:** obesity; thyroid; drug-free correction of obesity; treadmill running

**For citation:** Mityukova T.A., Kuznetsova T.E., Basalai A.A., Chudilovskaya E.N., Poluliakh O.Y., Shcherbakov Ya.V., Khrustaleva T.A. Morphological and functional characteristics of the thyroid gland in diet-induced obesity and its correction in male Wistar rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(4): 47-55. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.47-55

**Author's contribution:** study concept and design – Mityukova T.A., Khrustaleva T.A.; material collection and processing – Kuznetsova T.E., Basalai A.A., Chudilovskaya E.N., Poluliakh O.Y., Shcherbakov Ya.V.; preparation of illustrative materials – Kuznetsova T.E., Chudilovskaya E.N.; statistical processing – Chudilovskaya E.N., Shcherbakov Ya.V.; writing text – Mityukova T.A., Kuznetsova T.E., Basalai A.A.; editing – Khrustaleva T.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

**For correspondence:** Tatyana A. Mityukova, Ph. D. in Biology, Chief Researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, 28 Akademicheskaya St., Minsk 220072, Republic of Belarus, e-mail: mityukovat@gmail.com

**Financing.** The study was supported by the State Program for Scientific Research of the National Academy of Sciences of Belarus # 4.1.1.5.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

Received 09.01.2023

Accepted 19.10.2023

Published 27.12.2023

## Введение

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны участвуют в регуляции основного обмена, термогенеза и обмена липидов в организме [1]. В клинических и эпидемиологических исследованиях отмечается, что снижение функции щитовидной железы может быть связано с избыточной массой тела и ожирением, и, в свою очередь, приводит к нарушениям липидного обмена, которые проявляются в виде неблагоприятных атерогенных сдвигов липидного спектра крови, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза кровеносных сосудов [2]. Некоторые авторы высказыва-

ют предположение, что дефицит тиреоидных гормонов влияет на развитие инсулинорезистентности при избыточном питании [3]. В настоящее время формируются представления о том, что тиреоидный статус играет важную роль, не только в патогенезе ожирения, но и в системе адаптивных регуляторных процессов, обеспечивающих перестройку метаболизма при избыточном высококалорийном питании и различных экстремальных воздействиях [1, 4-7]. Недостаточно изучены вопросы связи дисфункции щитовидной железы с липотоксичностью, а также влиянии физических на-

грузок на состояние тиреоидного статуса при ожирении. Разработка этих вопросов может иметь практическое значение, с точки зрения коррекции патологических последствий избыточной массы тела и ожирения.

**Цель работы** – изучение морфо-функционального состояния щитовидной железы при диет-индуцированном ожирении и вариантах его немедикаментозной коррекции у крыс самцов Вистар.

### Методика

Экспериментальная работа проведена на половозрелых крысах самцах Вистар с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123). Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями комиссии по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 22 января 2021 г.).

Эксперимент состоял из 2 этапов и включал 80 животных (**рис. 1**).

На первом этапе (8 нед) группа контроля получала стандартную диету (СтД), а экспериментальная группа – высококалорийную диету (ВКД). На втором этапе (следующие 8 нед) контрольная группа была разделена на 2 подгруппы («СтД» и «СтД + бег») и крысы второй подгруппы начали тренироваться на тредмиле. Группа «ВКД» была разделена на две части – первая осталась на ВКД («ВКД»), а вторая перешла на стандартную диету («ВКД/СтД»). Каждая часть была разделена еще на 2 подгруппы таким образом, чтобы половина крыс тренировалась на тредмиле («ВКД + бег», «ВКД/СтД + бег»).

Модель высококалорийной диеты включала стандартный рацион вивария с добавлением жиров животного происхождения (свиное сало, 45% от суточной ка-

лорийности пищи) и углеводов (питьевая вода заменялась на 10 % раствор фруктозы со свободным доступом к поилкам) [8]. Умеренная физическая нагрузка осуществлялась в виде бега на тредмиле в течение 20 мин со скоростью 15 м/мин утром с 9:00 до 12:00 ч, натошак, 5 дней в неделю [9]. Общая продолжительность физических нагрузок составила 8 нед.

Еженедельно контролировали массу тела животных на весах SATURN (Китай). Выведение из эксперимента осуществляли под тиопенталовым наркозом. Оценивали массу висцерального жира, отбирали биологический материал (щитовидная железа, сыворотка крови) для последующей работы. Все биологические образцы хранили в замороженном виде при  $-20^{\circ}\text{C}$  не более 3 мес.

**Морфологические исследования.** Фрагменты ткани щитовидной железы подвергали быстрой заморозке в криостате. Серийные срезы толщиной 7 мкм для гистологического исследования изготавливали на микротоме-криостате HM 525 («Microm», Германия) непосредственно после заморозки экспериментального материала. Криостатные срезы подсушивали на воздухе в течение 2 – 5 мин, затем фиксировали в охлажденном 96° спирте. Срезы для обзорной характеристики структуры окрашивались по общепринятой методике гематоксилин-эозином. Исследование микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа Альтами LUM-1 (Альтами, Россия), оснащенного цифровой фотокамерой 1300D EOS Body (Canon, Япония).

**Биохимические и гормональные исследования.** В ткани щитовидной железы определяли содержание общего белка, триглицеридов (ТГ) ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 (Mindray, Китай) с использованием коммер-



**Рис. 1.** Дизайн эксперимента.

**Fig. 1.** Experiment design.

ческих наборов фирмы «Диасенс» (Республика Беларусь), активность тиреопероксидазы (ТПО) оценивали спектрофотометрическим методом как описано в работе [10], уровень ИЛ-6 – с использованием набора RAT IL-6 ELISA («BD Biosciences», США). Содержание тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов «ХЕМА» (Россия).

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения полученных данных был применен критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения использовали параметрическую статистику, данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартной ошибки среднего ( $M \pm SEM$ ). Статистическую значимость различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента. При ненормальном распределении использовали непараметрическую статистику, данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей ( $Me [25; 75]$ ). Значимость различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Содержание животных на высококалорийной диете (ВКД) выявило тенденцию к нарастанию массы тела. По окончании эксперимента было обнаружено, что переход от ВКД к стандартной диете в сочетании с бегом на тредмиле приводил к значимому снижению массы тела (на 13,1 %) по сравнению с группой «ВКД». У крыс из групп «СтД» и «СтД + бег» масса висцерального жира была практически одинаковой ( $7,99 \pm 0,73$  и  $6,68 \pm 0,77$  г соответственно). У животных из групп «ВКД» и «ВКД + бег» отмечалось, примерно, трехкратное статистически значимое нарастание массы висцерального жира ( $22,99 \pm 3,20$  и  $24,27 \pm 2,75$  г соответственно) по сравнению с крысами, содержащимися на стандартной диете вивария, что свидетельствует о развитии висцерального ожирения на фоне ВКД. При коррекции ожирения с переходом на стандартную диету, независимо от физических нагрузок, масса висцеральной жировой ткани существенно снижалась, достигая уровня контрольных значений.

При исследовании препаратов щитовидной железы (ЩЖ) контрольной группы животных, получавших стандартную диету («СтД»), гистологическая картина щитовидной железы соответствовала физиологической норме (рис. 2, а, б).

У животных, получавших высококалорийную диету («ВКД»), дольчатое строение железы сохранялось.

Выявлялось увеличение размеров фолликулов с накоплением в них коллоида (рис. 2, в). Стенки фолликулов были истончены. Тироциты имели плоскую форму, их ядра выглядели пикнотичными, вокруг ядер наблюдался тонкий ободок цитоплазмы. Количество интерфолликулярных островков было незначительно. Вышеописанные признаки характеризуют снижение функциональной активности тироцитов. При этом наблюдалась умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Вблизи сосудов часто визуализировались крупные липидные включения (рис. 2, г), т. е. после 16 нед высококалорийной диеты были выявлены изменения структурных компонентов щитовидной железы крыс, соответствующие гипофункции органа.

Через 8 нед после перехода с 8-недельной высококалорийной диеты на стандартный рацион (группа «ВКД/СтД») отмечалось практически полное восстановление гистоархитектоники щитовидной железы. Лишь единичные фолликулы признаки гипофункции.

У крыс, получавших стандартный рацион питания и бегавших на тредмиле в течение 8 нед («СтД + бег»), общая архитектура органа сохранялась на уровне контроля

После 16-недельного содержания крыс на высококалорийной диете и 8-недельного бега на тредмиле («ВКД + бег») дольчатое строение железы сохранялось, но архитектура органа была близка к таковой у крыс группы «ВКД». В целом картина гистоструктуры щитовидной железы соответствовала гипофункции органа. Наряду с этим регистрировалось значительное число липидных включений

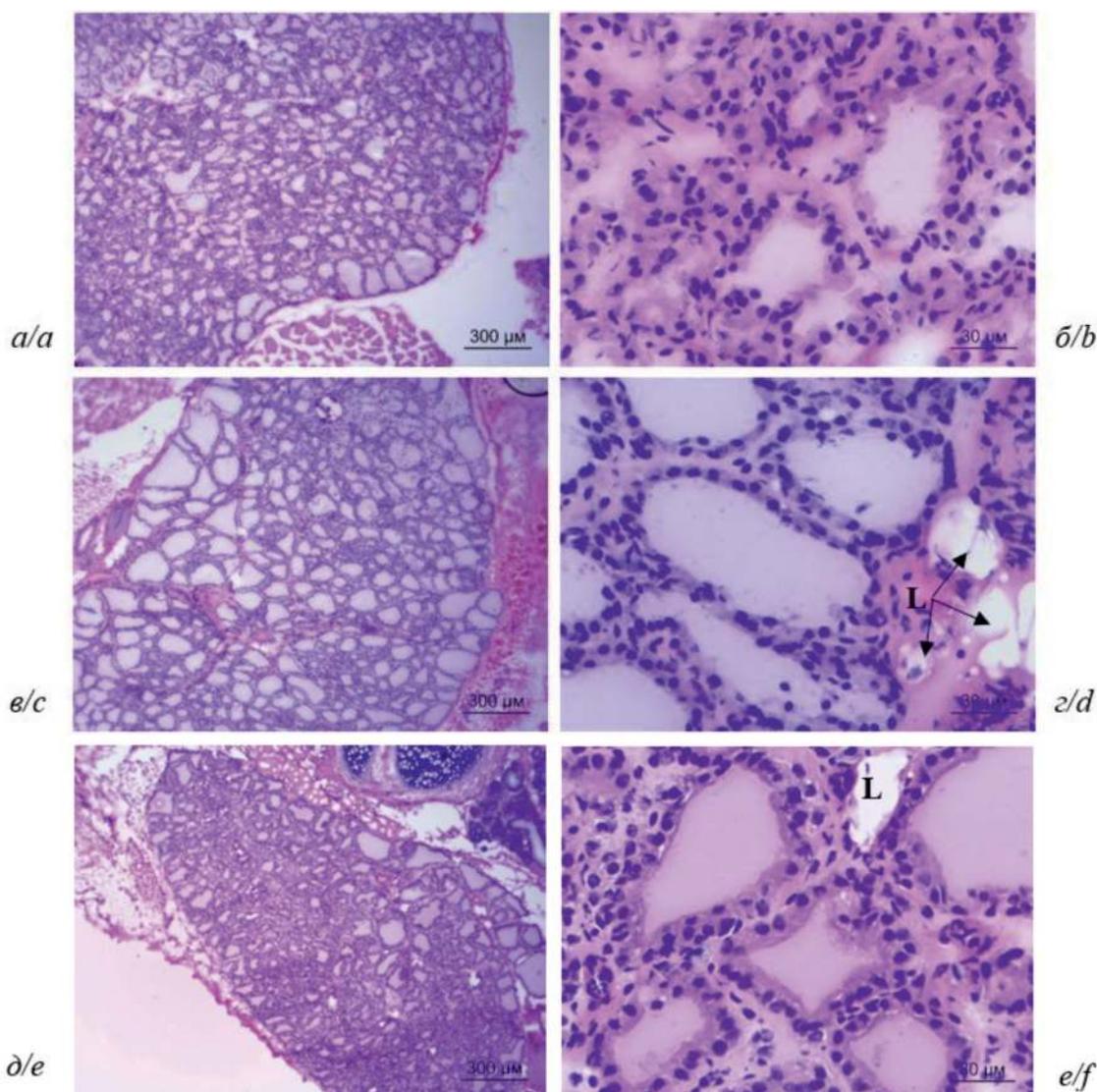
У крыс, после высококалорийной диеты перешедших на стандартный рацион питания и бегавших на тредмиле в течение 8 недель («ВКД/СтД + бег»), общая архитектура органа была близка к норме. Однако нормализация была неполной, поскольку встречались единичные растянутые фолликулы с уплощенным эпителием в состоянии гипофункции. Местами выявлялись крупные липидные капли (рис. 2, е).

Определение уровня тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови животных выявило статистически значимое повышение Т4 при высококалорийной диете на 32,4 % по сравнению с контролем и нормализацию показателя в группе животных, которые перешли на сбалансированную диету. Умеренная физическая нагрузка в виде бега на тредмиле не влияла на содержание Т4 и Т3 в крови животных, получавших сбалансированную диету. У крыс, получавших высококалорийное питание в сочетании с физическими нагрузками, отмечалось повышенное содержание Т4 в сыворотке крови на 26,7% по сравнению с контролем,

сопоставимое с таковым в группе «ВКД». При переходе на стандартную диету в сочетании с бегом содержание Т4 в крови животных возвращалось к норме. Интересно, что при сочетанной коррекции ожирения («ВКД/СтД + бег») отмечалось значимое снижение уровня Т3 в сыворотке крови (на 30,7%) по отношению к животным группы «СтД (Контроль)» (табл.).

Активность тиреопероксидазы (ТПО) в ЩЖ крыс, находившихся на ВКД, демонстрировала тенденцию

к снижению по сравнению с контролем и была статистически значимо снижена (на 21,4%) по сравнению с группой крыс, которые перешли от ВКД к стандартной диете. Коррекция ожирения путем перехода к сбалансированному питанию приводила к нормализации активности ТПО в ЩЖ крыс. Умеренные физические нагрузки не влияли на активность фермента при стандартной диете. Бег на тредмиле на фоне ВКД не приводил к нормализации сниженной активности



**Рис. 2.** Гистоструктура щитовидной железы крыс экспериментальных групп без физических упражнений: а, б – «СтД»; в, г – «ВКД»; и групп с физическими упражнениями: д, е – «ВКД/СтД + бег». Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 40 (а, в, г), ×400 (б, г, е). Окраска: гематоксилин-эозин. L – липидные включения.

**Fig. 2.** Histostructure of the thyroid gland of rats from the experimental groups without exercise: a, b – «StD»; c, d – «HCD»; e, f – group with exercise «HCD/StD + running». Color: hematoxylin-eosin. Magnification 40 (a, c, e), ×400 (b, d, f). L – lipid inclusions.

**Обсуждение**

ТПО. Наиболее существенное повышение активности фермента (в пределах контрольных величин) отмечалась у крыс в группе сочетанной коррекции ожирения «ВКД/СтД + бег» – увеличение активности ТПО на 45,5 % по отношению к группе «ВКД» и на 60,0 % по отношению к группе «ВКД + бег» (табл.).

Содержание триглицеридов в ткани щитовидной железы у крыс группы «ВКД» было повышено в 1,7 раза по сравнению с группой контроля. При физических нагрузках и потреблении высококалорийной пищи также выявлено статистически значимое повышение концентрации триглицеридов в ткани ЩЖ (в 2,2 раза) в сравнении с контрольными животными. Переход на стандартную диету независимо от физических нагрузок нормализовал содержание триглицеридов в железе (табл.).

Содержание ИЛ-6 в ткани ЩЖ при ВКД снижалось почти в 2 раза по сравнению с контролем и приближалось к норме при переходе на стандартную диету и при ВКД в сочетании с бегом. Наиболее полное восстановление уровня ИЛ-6 отмечалось в группе сочетанной коррекции («ВКД/СтД + бег») (табл.).

После 16 нед высококалорийной диеты в щитовидной железе выявлены изменения структурных компонентов характерные для снижения функции органа. Аналогичные изменения при ожирении у половозрелых белых крыс были показаны и другими авторами [11]. Полученные нами результаты нашли свое подтверждение в целом ряде работ, изучавших состояние ЩЖ у крыс на фоне высококалорийной диеты, причем, как у самцов [12], так и у самок [13]. Как свидетельствуют данные S. Shao и соавт. [12] в щитовидной железе самцов крыс группы высококалорийного питания обнаруживаются признаки очагового коллоидного зоба – размер фолликулов увеличен, внутреннее пространство фолликулов расширено от накопления коллоида, тиреоциты уплощены. В опытах на мышах были обнаружены сходные гистоморфологические изменения. Более того, в работе было показано, что высококалорийная диета усугубляет неблагоприятное воздействие избытка йода на щитовидную железу [14].

**Уровни гормонов тиреоидного статуса в сыворотке крови и биохимические показатели в ткани щитовидной железы у крыс экспериментальных групп (Me [25; 75])**

**Levels of thyroid status hormones in blood serum and biochemical parameters in thyroid tissue in rats of experimental groups (Me [25; 75])**

Показатели Indices	Группы животных Animal groups					
	СтД StD	ВКД HCD	ВКД/СтД HCD/StD	СтД+бег StD+running	ВКД+бег HCD+running	ВКД/СтД+бег HCD/StD+running
Сыворотка крови Blood serum						
Т3, нмоль/л T3, nmol/l	2,67 [1,97; 2,85]	2,36 [2,07; 2,67]	2,14 [1,49; 2,96]	2,34 [1,83; 2,84]	2,47 [1,85; 2,96]	1,85* [1,72; 2,10]
Т4, нмоль/л T4, nmol/l	50,24 [47,00; 53,87]	66,51*#^ [55,12; 85,43]	44,70 [41,79; 61,9]	47,86 [39,40; 56,50]	63,66*#^ [56,50; 75,53]	49,86•& [42,84; 56,79]
Ткань щитовидной железы Thyroid tissue						
ТПО, МЕ/г белка*мин TPO, IU/g protein*min	0,28 [0,16; 0,88]	0,22^ [0,12; 0,27]	0,28 [0,25; 0,29]	0,27 [0,23; 0,61]	0,20#^ [0,14; 0,22]	0,32•& [0,22; 0,36]
ТГ, мкмоль/г белка TG, μmol/g protein	59,13 [52,12; 93,83]	100,11*#^ [84,23; 159,07]	65,96 [59,88; 81,46]	78,22 [65,71; 82,78]	127,55*#^ [101,45; 145,76]	72,72•& [59,88; 81,46]
ИЛ-6, пг/г белка IL-6, pg/g protein	416,81 [359,17; 476,51]	228,43*#^ [134,80; 381,18]	367,08 [336,02; 540,60]	445,57 [326,27; 599,61]	327,52 [185,66; 378,51]	460,34• [282,54; 589,12]

**Примечание.** Статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$  (U-критерий Манна–Уитни): \* – от группы «СтД (Контроль)», • – от группы «ВКД», ^ – от группы «ВКД/СтД», # – от группы «СтД + бег», & – от группы «ВКД + бег».

**Note.** Significant differences at  $p \leq 0,05$  (Mann-Whitney U-criterion): \* – from the «StD (Control)» group, • – from the «HCD» group, ^ – from the «HCD/StD» group, # – from the «StD + running» group, & – from the «HCD + running» group.

Выявленное нами нарастание концентрации общего Т4 в сыворотке крови животных, потреблявших высококалорийную диету предположительно, носит адаптивный характер, направленный на активацию основного обмена при повышенной калорийности питания. Лептин, вырабатываемый адипоцитами, активирует ось гипоталамус-гипофиз-ЩЖ и, соответственно, вызывает выброс тиреоидных гормонов в кровь [15]. Однако, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, одним из неблагоприятных последствий ожирения является риск развития гипотиреоза, при котором функция щитовидной железы постепенно снижается, приводя к уменьшению содержания тироксина в крови, тем самым оказывая негативное влияние на основной обмен, усугубляя состояние ожирения [16, 17]. В нашей работе у крыс групп «ВКД» и «ВКД + бег» наблюдался повышенный выброс Т4 в кровь, однако, одновременно развивалась тенденция к снижению активности ТПО в ткани ЩЖ. Наиболее значимое снижение активности фермента отмечалось в группе «ВКД + бег», что существенно отличалось от группы «СтД + бег». Эти факты указывают на высокую вероятность развития гипотиреоза в перспективе при длительном избыточном питании. Причем, умеренные физические нагрузки не предотвращали негативное воздействие ВКД на активность ТПО. В литературе есть данные о том, что в ЩЖ крыс, получавших свиное сало, наблюдалось повышение содержания триглицеридов и существенное снижение уровня белков связанных с синтезом тиреоидных гормонов – TTF-1 (тиреоидный фактор транскрипции) и NIS (sodium/iodide symporter – транспортер ионов Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>) [12]. Полученные нами данные согласуются с этими сведениями и подтверждают, что липотоксичность может рассматриваться, как возможная причина нарушения синтеза тиреоидных гормонов.

В когортном исследовании, проведенном в Китае и охватившем 16 975 человек, была выявлена положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и снижением уровня свободного Т4, при этом сообщалось, что уровни свободного Т3 в сыворотке крови были повышены, либо не изменились и даже снизились [18]. Аналогичные данные преобладают в большинстве источников литературы отражающих влияние ожирения на тиреоидный статус у людей [15-17].

Что касается влияния физических нагрузок на функцию ЩЖ, то сведения неоднозначны. В популяционном когортном исследовании, охватившем 2470 участников, выполненном в период 2006-2013 гг. в Амстердаме, авторы не выявили связи меж-

ду уровнем эндогенных гормонов щитовидной железы и общей физической активностью [19]. Однако, у пациентов, получавших заместительную терапию по поводу гипотиреоза, было показано стимулирующее влияние регулярных физических упражнений на функцию ЩЖ, что облегчало состояние гипотиреоза и позволяло уменьшать поддерживающие дозы L-тироксина [20]. В опытах на крысах самцах Вистар было зарегистрировано, что принудительное плавание по 30 мин в день в течение 8 нед улучшает функцию щитовидной железы, способность к обучению и пространственную память, причем, как у здоровых животных, так и у крыс с индуцированным гипотиреозом [21]. При оценке эффекта острой физической нагрузки у крыс самцов Вистар было обнаружено значительное повышение уровня Т3 в сыворотке крови сразу после тренировки с постепенным снижением через 120 мин до значений более низких, чем в контрольной группе. Уровень Т4 постепенно повышался, достигая значений, значительно превышающих таковые в контрольной группе через 120 мин. В результате соотношение Т3/Т4 было значительно снижено через 60 и 120 мин после тренировки, что указывает на нарушение преобразования Т4 в Т3. Никаких изменений в уровне тиреотропина в сыворотке крови обнаружено не было [22]. Вышеприведенные экспериментальные данные свидетельствуют о быстро протекающих сдвигах в показателях тиреоидного статуса при выполнении физических упражнений высокой и средней интенсивности. В наших исследованиях было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня Т3 в сыворотке крови только в группе сочетанной коррекции «ВКД/СтД + бег» по сравнению с контролем. Что касается уровня Т4, то он повышался при ВКД и возвращался к норме при переходе к стандартной диете независимо от физических нагрузок. Таким образом, в наших экспериментах не было выявлено существенного влияния умеренных физических нагрузок на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови через сутки после окончания тренировочного периода.

Участие ИЛ-6 в функционировании ЩЖ необходимо рассматривать в контексте современных исследований, которые демонстрируют его многогранную плейотропную роль [23]. Показано, что ИЛ-6 представляет собой многофункциональную молекулу, которая обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, а также играет важную роль в регуляции энергетических процессов, усиливая липолиз, транспорт жирных кислот и глюкозы в клетки [23]. Наши данные выявили снижение уровня ИЛ-6 в ткани ЩЖ при ВКД, что, вероятно, указывает на

отсутствие выраженного воспалительного процесса в этой ткани. Из литературы известно, что ИЛ-6 в норме активирует внутриклеточные пути передачи сигналов (включая фосфатидилинозитол-3-киназу, АМР-активируемую протеинкиназу и Янус-киназу), которые необходимы для регуляции внутриклеточного метаболизма [23]. Таким образом, уменьшение уровня ИЛ-6 в ткани ЩЖ может косвенно отражать снижение активности метаболических и энергетических процессов в ЩЖ при ожирении и восстановление таковых при переходе к сбалансированному питанию, при беге на фоне ВКД и, особенно, при сочетанном воздействии – «ВКД/СтД + бег». Интересно, что нормализация уровня ИЛ-6 в ЩЖ наблюдалась при физической нагрузке даже на фоне продолжающейся высококалорийной диеты, что, предположительно, может свидетельствовать об активации энергетического обмена.

Подводя итоги, следует отметить, что диет-индуцированное висцеральное ожирение у крыс сопровождается изменениями морфологической структуры ЩЖ характерными для гипофункции и сочетается со снижением активности ТПО – фермента, ответственного за начальный этап синтеза тиреоидных гормонов. При успешной коррекции ожирения наблюдается нормализация основных морфологических и биохимических показателей в ткани ЩЖ.

### Выводы:

1. Высококалорийное питание крыс в течение 16 недель приводило к висцеральному ожирению и изменениям гистоструктуры щитовидной железы, характеризующимся снижением функции органа. Визуализировались крупные липидные включения и признаки лейкоцитарной инфильтрации.

2. Высококалорийная диета вызывала достоверное повышение содержания тироксина в сыворотке крови. Одновременно в ткани щитовидной железы развивалась тенденция к снижению активности тиреопероксидазы, что сопровождалось накоплением триглицеридов и снижением содержания ИЛ-6.

3. Переход на стандартную диету в течение последних 8 нед эксперимента приводил к успешной коррекции висцерального ожирения, способствовал нормализации гистоструктуры и метаболических показателей щитовидной железы, включая активность тиреопероксидазы, содержание триглицеридов и ИЛ-6, а также нормализовал уровень тироксина в крови.

4. Оптимальное восстановление метаболических процессов в ткани щитовидной железы достигалось при сочетанной коррекции ожирения, включавшей пе-

реход на сбалансированную диету в комплексе с умеренными физическими нагрузками в течение последних 8 недель эксперимента.

### Литература

(п.п. 1–3; 5–9; 11–23 см. References)

- Надольник Л.И. Стресс и щитовидная железа. *Биомедицинская химия*. 2010; 56(4): 443-56. <https://doi.org/10.18097/pbmc20105604443>
- Митюкова Т.А., Чудилова Е.Н., Мигалевич А.С. Определение активности тиреопероксидазы в ткани щитовидной железы (экспериментальное исследование). *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2020; 9(3): 285-9. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.3.009>

### References

- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(8): 3614-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1245>
- Duntas L.H. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002; 12(4): 287-3. <https://doi.org/10.1089/10507250252949405>
- Michalaki M.A., Vagenakis A.G., Leonardou A.S., Argentou M.N., Habeos I.G., Makri M.G., et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006; 16(1): 73-8. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.73>
- Nadolinik L.I. Stress and thyroid. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2010; 56(4): 443-56. (in Russian) <https://doi.org/10.18097/pbmc20105604443>
- Sanchez V.C., Goldstein J., Stuart R.C., Hovanessian V., Huo L., Munzberg H., et al. Regulation of hypothalamic prohormone convertases 1 and 2 and effects on processing of prothyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest*. 2004; 114(3): 357-69. <https://doi.org/10.1172/JCI21620>
- Perello M., Cakir I., Cyr N.E., Romero A., Stuart R. C., Chiappini F., et al. Maintenance of the thyroid axis during diet-induced obesity in rodents is controlled at the central level. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299(6): 976-89. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00448.2010>
- Fekete C., Lechan R.M. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*. 2014; 35(2): 159-94. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1087>
- Gancheva S., Savova M., Galunska B.T., Chervenkon T.G. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica*. 2015; 47(2): 14-21. <https://doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
- Wang R., Tian H., Guo D., Tian Q., Yao T., Kong X. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *J Sport Health Sci*. 2020; 9(3): 211-27. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
- Mityukova T.A., Chudilovskaya K.N., Mihalevich A.S. Determination of thyroperoxidase activity in thyroid tissue (experimental study). *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*. 2020; 9(3): 285-93. (in Russian) <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.3.009>
- Karawya F.S., Zahran N.M., Azzam E. Is water fluoridation a hidden cause of obesity? Histological study on thyroid follicular cells of albino rats. *Egypt J Histol*. 2015; 38(3): 547-57. <https://doi.org/10.1097/01.EHX.0000470830.83093.88>
- Shao S., Zhao Y., Song Y., Xu C., Yang J., Xuan S., et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2014; 35(11): 1411-20. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.82>

13. El-Sayed S.M., Ibrahim H.M. Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *Folia Morphol.* 2020; 79(3): 476-88. <https://doi.org/10.5603/FM.a2019.0100>
14. Han H., Xin P., Zhao L., Xu J., Xia Y., Yang X., et al. Excess iodine and high-fat diet combination modulates lipid profile, thyroid hormone, and hepatic LDLr expression values in mice. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 147(1-3): 233-9. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9300-x>
15. Santini F., Marrullo P., Rotondi M., Ceccarini G., Pagano L., Ippolito S., et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4): 137-52. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0067>
16. Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I., Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156(2): 181-6. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02333>
17. Alevizaki M., Saltiki K., Voidonikola P., Mantzou E., Papanicolaou C., Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(3): 459-65. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0441>
18. Xu R., Huang F., Zhang S., Lv Y., Liu Q. Thyroid function, body mass index, and metabolic risk markers in euthyroid adults: a cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2019; 19(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0383-2>
19. Roa Dueñas O.H., Koolhaas C., Voortman T., Franco O.H., Ikram M.A., Peeters R.P., et al. Thyroid function and physical activity: A population-based cohort study. *Thyroid.* 2021; 31(6): 870-5. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0517>
20. Bansal A., Kaushik A., Singh C.M., Sharma V., Singh H. The effect of regular physical exercise on the thyroid function of treated hypothyroid patients: An interventional study at a tertiary care center in Bastar region of India. *Arch Med Health Sci.* 2015; 3(2): 244-6. <https://doi.org/10.4103/2321-4848.171913>
21. Noor Z., Agustini D., Soesatyo M. H.N.E., Soejono S.K. The effect of swimming exercise on thyroid function, spatial memory and anxiety in normal and propylthiouracil-induced hypothyroidism in Wistar rats. *Physiology and Pharmacology.* 2021; 25: 231-41. <http://dx.doi.org/10.52547/ppj.25.3.231>
22. Fortunato R.S., Ignácio D.L., Padron A.S., Peçanha R., Marassi M.P., Rosenthal D., et al. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. *J Endocrinol.* 2008; 198(2): 347-53. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0174>
23. Kistner T.M., Pedersen B.K., Lieberman D.E. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nat Metab.* 2022; 4(2): 170-9. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00538-4>

**Сведения об авторах:**

**Митюкова Татьяна Алексеевна**, канд. биол. наук, гл. науч. сотр., e-mail: mityukovat@gmail.com;

**Кузнецова Татьяна Евгеньевна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., e-mail: tania\_k@mail.ru;

**Басалай Анастасия Александровна**, науч. сотр., e-mail: anastasiya.basalay@gmail.com;

**Чудиловская Екатерина Николаевна**, науч. сотр., e-mail: e.chudilovskaya@gmail.com;

**Полулях Ольга Евгеньевна**, науч. сотр., e-mail: oilipol@yandex.ru;

**Щербakov Яков Валентинович**, мл. науч. сотр., e-mail: yakov.shcherbakov.98@gmail.com;

**Хрусталёва Татьяна Александровна**, канд. биол. наук, ученый секретарь, e-mail: tanissia.lir@gmail.com