

Научная статья

УДК 616-092.9

DOI: 10.47475/2409-4102-2025-30-2-65-76

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ КОРРЕКЦИИ РЕСВЕРАТРОЛОМ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Вадим Эдуардович Цейликман^{1✉}, Владислав Андреевич Шатилов²,
Дарья Николаевна Истомина³

¹ Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vadimed@yandex.ru, 0000-0001-6430-030X

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vlad.shatilov.2018@mail.ru, 0000-0001-9405-0348

³ Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, dnistomina2001@mail.ru, 0009-0004-5999-9856

Аннотация. При использовании модели предаторного хронического стресса на половозрелых самцов крыс линии Wistar были воспроизведены тревожно-фобические расстройства (ТФР). Основные признаки, определяющие ТФР, были выявлены по результатам поведенческого теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). При ТФР было установлено повышение концентрации трийодтиронина в сыворотке, уровня перекисного окисления липидов и концентрации кетонных продуктов окислительной модификации белков, а также тенденция к снижению концентрации альдегидных продуктов окислительной модификации белка в щитовидной железе. При внутрибрюшинном введении ресвератрола в концентрации 20 мг/кг было зафиксировано снижение индекса тревожности (И.Т.), однако наблюдался ряд побочных эффектов в виде повышения продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белка. Полученные результаты исследования представляют собой практический и теоретический интерес в рамках коррекции тревожно-фобических расстройств и изучения механизмов действия ресвератрола.

Ключевые слова: приподнятый крестообразный лабиринт, индекс тревожности, щитовидная железа, тревожно-фобические расстройства, трийодтиронин, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белка

Финансирование. Исследование было выполнено в рамках реализации гранта РФФ № 23-15-20040.

Для цитирования: Цейликман В. Э., Шатилов В. А., Истомина Д. Н. Метаболические изменения в щитовидной железе при коррекции ресвератролом тревожно-фобических расстройств // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2025. № 2 (30). С. 65–76. DOI: 10.47475/2409-4102-2025-30-2-65-76

Original article

METABOLIC CHANGES IN THE THYROID GLAND DURING RESVERATROL CORRECTION OF ANXIETY-PHOBIC DISORDERS

Vadim E. Tseilikman^{1✉}, Vladislav A. Shatilov², Darya N. Istomina³

¹ Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, vadimed@yandex.ru, 0000-0001-6430-030X

² Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, vlad.shatilov.2018@mail.ru, 0000-0001-9405-0348

³ Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, dnistomina2001@mail.ru, 0009-0004-5999-9856

Abstract. Anxiety-phobic disorders (TFD) were reproduced in sexually mature male Wistar rats using the predatory chronic stress model. The main signs defining TFR were identified by the results of the behavioral test “Raised cruciform maze” (PCL). In TFR, an increase in serum triiodothyronine concentration, the level of lipid peroxidation and the concentration of ketone products of oxidative modification of proteins, as well as a tendency to decrease the concentration of aldehyde products of oxidative modification of proteins in the thyroid gland, was found. With intraperitoneal administration of resveratrol at a concentration of 20 mg / kg, a decrease in the anxiety index (I.T.)

was recorded, however, a number of side effects were observed in the form of increased lipid peroxidation products and oxidative protein modification. The results of the study are of practical and theoretical interest in the correction of anxiety-phobic disorders and the study of the mechanisms of action of resveratrol.

Keywords: raised cruciform labyrinth, anxiety index, thyroid gland, anxiety-phobic disorders, triiodothyronine, lipid peroxidation, oxidative modification of protein

Funding. The study was carried out as part of the implementation of the Russian Science Foundation grant No. 23-15-20040.

For citation: Tseilikman VE, Shatilov VA, Istomina DN. Metabolic changes in the thyroid gland during resveratrol correction of anxiety-phobic disorders. *Bulletin of the Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2025;(2(30):65-76. (In Russ.). DOI: 10.47475/2409-4102-2025-30-2-65-76

Введение

В настоящее время в связи с повышением плотности населения, происходящей с урбанизацией, и обострением социальных проблем повышается и частота встречаемости тревожно-фобических расстройств. По данным эпидемиологических исследований частота встречаемости ТФР составляет от 5 до 12 % среди амбулаторного контингента, а посещавшие муниципальный центр социальной помощи от 12,8 % до 29,3 % жаловались на тревожность [4; 5].

Из определения МКБ-10 следует, что ТФР — это группа психоэмоциональных расстройств ведущим признаком которых наблюдается боязнь определённых ситуаций/обстановок, в действительности не представляющих на данный момент опасности. Наиболее распространённой стратегией пациентов, страдающих данным расстройством, является избегание данных ситуации, вплоть до полного исключения действий, ведущих к возможности их появления, в случаях невозможности избегания переносятся со страхом [5; 6]. ТФР могут проявляться в виде отдельных симптомов, таких как дрожь, страх, обморочное состояние, тревога и т.д. Более того, данное расстройство может усугублять различные патологии, среди которых наиболее часто выделяют кардиомиопатии и инсульты [2; 5]. Работы, рассматривающие изучения формирования ТФР показывают его формирование в раннем возрасте, связывая с проявлениями эмоционального дизонтогенеза, а более тщательно идентификация особенностей проявления страхов представляет собой клинический интерес, позволяя своевременно диагностировать и скорректировать ТФР [27]. В более позднем возрасте пациенты менее эффективно поддаются психотерапии, однако данный метод лечения остаётся достаточно эффективным и часто дополняется психофармакотерапией [5].

Под психофармакотерапией наиболее часто при коррекции ТФР подразумевается использование

антипсихотических и антидепрессантов, в более сложных клинических ситуациях транквилизаторов. Эффективность данных препаратов, как и лечение других психиатрических заболеваний, очень низка. Наиболее часто они вызывают негативные эффекты, ставя под вопрос их использование [11]. Таким образом, в настоящее время актуален поиск лекарственных средств, отличающихся своей эффективностью и меньшим спектром побочных эффектов, а также полифункциональностью. Ресвератрол, природный полифенол, обладает огромным спектром благоприятных свойств, среди которых различные исследовательские группы выделяют антиоксидантную активность, кардиопротекторный, противовоспалительный и антипролиферативный эффект, а также свойством регуляции активности генных сетей и способность профилактировать развитие опухолей [7]. Различные исследовательские группы, изучавшие воздействие ресвератрола на работу и функции щитовидной железы, отмечают его эффективность при коррекции окислительного стресса в тироцитах способствуя коррекции гипотериоза, через регуляцию экспрессии ТТГ [22; 28], снижению пролиферации клеток рака щитовидной железы [13], а также рядом других эффектов [18]. Таким образом, существуют данные о снижении окислительной нагрузки в щитовидной железе при введении ресвератрола, однако эти результаты были получены в ходе рассмотрения воздействия химического стресса, что не является сопоставимым с комплексным воздействием хронического психоэмоционального стресса, и рассматривают окислительный стресс в отдельных ультраструктурах тироцитах, но не в цельном органе. С другой стороны, имеются экспериментальные данные использования ресвератрола в качестве БАДа, корректирующего посттравматическое расстройство (ПТСР), но при этом отсутствуют данных о влиянии такого метода коррекции на метаболические

изменения в щитовидной железе [26]. Направление данной работы способствует изучению влияния курсового применения низкой дозы ресвератрола на метаболические изменения и функциональность щитовидной железы, а также возможность ресвератрола корректировать ТФР, в крысиной модели у самцов крыс линии Вистар. Что даёт более комплексное понимание механизмов действия самого ресвератрола и перспектив его использования.

Материалы и методы исследования

В качестве модели по формированию ТФР, была выбрана модель предаторного стресса основанная на воздействии «присутствия» хищника [26]. Для нивелирования различных половых особенностей переноса стресса исследование проводилось на 30 половозрелых самцах крыс линии Вистар в летний период, возрастом 12 месяцев. Одним из ключевых антропометрических параметров, отображающих метаболические особенности животных и теоретически способных также повлиять на восприятие стресса, масса тела была ключевым параметром при подборе всей выборки, исходная масса тела всех животных на начало эксперимента составляла 225 ± 25 г. Животные содержались в одинаковых условиях при естественном свете и получали стандартный рацион, состоящий из злаковых культур, ограничений по употреблению воды не было. Все процедуры, выполняемые в ходе исследования, были выполнены в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных.

Исходя из целей эксперимента, были сформированы 3 группы животных: 1-я группа — это крысы, которые подвергались формированию ТФР, методом помещения запаха хищника в «домашнюю клетку» (берёзовые опилки, смоченные кошачьей мочой, модель предаторного стресса) с 1-го дня эксперимента по 10-й день (группа ТФР), ежедневно в течение 10 минут. В последующем этой группе

животных внутрибрюшинно вводился растворитель ресвератрола (10 % раствор ДМСО) с 11-го по 17-й день эксперимента, последующие 6 дней (18-й — 23-й день) содержались в стандартных условиях; 2-я группа животных — это группа, которым вводился ресвератрол в концентрации 20 мг на кг массы животного (группа ТФР+Ресв.), все производимые манипуляции были аналогичными с группой ТФР; 3-я группа — это группа контрольных животных, не подвергавшиеся воздействию запаха хищника, но ей также как и группе ТФР вводился растворитель. Дизайн эксперимента представлен на рисунке № 1 «Дизайн эксперимента».

В качестве теста для оценки поведенческих реакций с целью детекции различных поведенческих и психоэмоциональных проявления развития ТФР был выбран «Приподнятый крестообразный лабиринт», данный тест проводили на 24-й день эксперимента. Продолжительность теста ПКЛ, на одно животное, составляла 300 с, в течение которых производилась видеофиксация поведенческой активности. Основными оцениваемыми параметрами были: время нахождения в открытых и закрытых рукавах; количество переходов по рукавам (локомоторная активность) за отведённое время (300 с). Помимо основных параметров, были оценены дополнительные, к ним относятся: груминг, фризинг, выглядывание, свисание, стойки и акты дефекации. После расшифровки видеофиксации, по основным параметрам был рассчитан индекс тревожности (ИТ), разработанный В. Э. Цейлиманом и соавторами [26] по формуле:

$$И. Т. = 1 - \frac{\left(\frac{T_{op}}{T_{общ}}\right) + \left(\frac{N_{op}}{N_{общ}}\right)}{2},$$

где T_{op} — общее время, проведённое в открытых рукавах;

$T_{общ}$ — общее время тестирования животного;

N_{op} — общее количество заходов в открытые рукава;

$N_{общ}$ — суммарное количество переходов в рукава.

| Группа животных | Выполняемые манипуляции | | | | |
|--------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|----------|-------|
| | Стрессирование | Введение растворителя | Обычные условия | Тест ПКЛ | Забой |
| Группа ТФР | 1-10 | 11-17 | 18-23 | 24 | 25 |
| | Стрессирование | Введение ресвератрола | Обычные условия | Тест ПКЛ | Забой |
| Группа ТФР + Ресв. | 1-10 | 11-17 | 18-23 | 24 | 25 |
| | Стрессирование | Введение растворителя | Обычные условия | Тест ПКЛ | Забой |
| Группа контроль | 1-10 | 11-17 | 18-23 | 24 | 25 |
| | Стрессирование | Введение растворителя | Обычные условия | Тест ПКЛ | Забой |

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

На 25-й день производилась эвтаназия животного с помощью лёгкого диэтилового наркоза, затем отбирался биологический материал: сыворотка и щитовидная железа — который был немедленно заморожен методом экстренной заморозки. Полученная сыворотка использовалась для определения уровня ТЗ, ИФА-методом на наборах «Хема» (Россия). Отобранная щитовидная железа использовалась для биохимических исследований по определению уровня окислительного стресса. Основными методами для определения уровня окислительного стресса были исследования: перекисного окисления липидов (ПОЛ), суть данного метода заключается в измерении оптической плотности липидных экстрактов, полученных в ходе гомогенизации в физиологическом растворе и последующем растворении в гептан-изопропиловом растворе, на определённых длинах волн в ультрафиолетовой области спектра [1]; определения окислительной модификации белков (ОМБ), также фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-56 (Россия) [3].

В качестве обработки результатов исследования был использован пакет программ Statistica 13.05.0.17. Основным методом для оценки в трёх независимых выборках использовался one-way ANOVA для выборки с ненормальным распределением. Критерий нормальности распределения рассчитывался по методу Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Вилка. Для поиска корреляции использовался метод Спирмана. Различия и корреляции считались статистически достоверными и значимыми при $p \leq 0,05$, а при значениях p от 0,05 до 0,15 — имеющими тенденцию.

Результаты исследования

При тестировании в ПКЛ было выявлено, что крысы в группе ТФР характеризовались наибольшим И.Т. среди всех групп, что отображает релевантность используемой модели. Стоит отметить, что при введении ресвератрола (группа ТФР+Ресв.) показатель индекса тревожности уменьшался до уровня контрольной группы, рисунок № 2а «Влияние хронического стресса на расчётный показатель И.Т. по тесту ПКЛ и концентрацию ТЗ в сыворотке». Согласно литературным данным, $\text{И.Т.} \leq 0,8$ соответствует фенотипу с низким уровнем, а $\text{И.Т.} \geq 0,8$ ассоциируется с высоким уровнем тревожности. Таким образом, полученные данные рассчитанного И.Т. группы ТФР полностью укладываются в параметры тревожности, однако учитывая достоверное повышение

по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$), возможно утверждать, что полученные нами результаты имеют сопоставимое значение с литературными данными. В группе ТФР+Ресв. наблюдается тенденция к снижению И.Т., по сравнению с группой ТФР ($p = 0,0671$), но не достигающей до контрольной группы ($p = 0,08811$), что свидетельствует о снижении тревожности.

Проведение ИФА по определению концентрации трийодтиронина (ТЗ) показало, что группа ТФР обладала повышенной концентрацией ТЗ по сравнению с контрольной группой ($p=0,000242$) и группой ТФР+Ресв. ($0,000459$), при этом статистически достоверной разницы между контрольной группой и ТФР+Ресв. нет, как и тенденции ($p = 0,9438$). Это подтверждает данные о влиянии стресса и ресвератрола на уровень ТЗ в других исследованиях (рис. 2б) [17, 19].

Достаточно хорошо изучена связь хронического стресса, вызванного психоэмоциональными переживаниями, с окислительным стрессом. Также достаточно известен эффект ресвератрола по снижению уровня окислительного стресса, однако есть противоположные данные, говорящие о возможных побочных эффектах, связанных не с самим ресвератролом, а с его метаболитами [24]. Исходя из этого, было выбрано направление по изучению окислительного стресса.

Согласно полученным данным, в группе ТФР наблюдалось статистически достоверное повышение уровня окисления во всех 4 индексах ПОЛ относительно контроля (первичные продукты ПОЛ структурных и не структурных компонентов: $p = 0,000195$ и $p = 0,002365$; вторичные продукты ПОЛ структурных и неструктурных компонентов: $p = 0,008656$ и $p = 0,005043$), что отображает повышение окислительной нагрузки на щитовидную железу (рис. № 3 «Изменения, связанные с влиянием хронического стресса и ресвератрола на уровень ПОЛ в щитовидной железе»). Эти результаты полностью соответствуют ожидаемым результатам и согласуются с рядом других исследований [7; 17]. Обратная картина наблюдается в группе ТФР+Ресв., там происходит статистически достоверное ещё большее повышение уровня ПОЛ среди первичных и вторичных продуктов неструктурных компонентов ($p = 0,000144$ и $p = 0,000123$), в сравнении не только с контрольной, но и группой ТФР ($p = 0,000144$ и $p = 0,000123$) (рис. № 3а, б). Однако уровень первичных продуктов ПОЛ структурных компонентов, в группе ТФР+Ресв.,

не отличается от группы ТРФ (рис. № 3с), а вторичные продукты ПОЛ структурных компонентов статистически достоверно ниже ($p = 0,031841$) (рис. № 3d).

Результаты, полученные в ходе изучения окислительной модификации белков (ОМБ), также являются неоднозначными. Так, в группе ТРФ наблюдается повышение кетоновых продуктов ОМБ

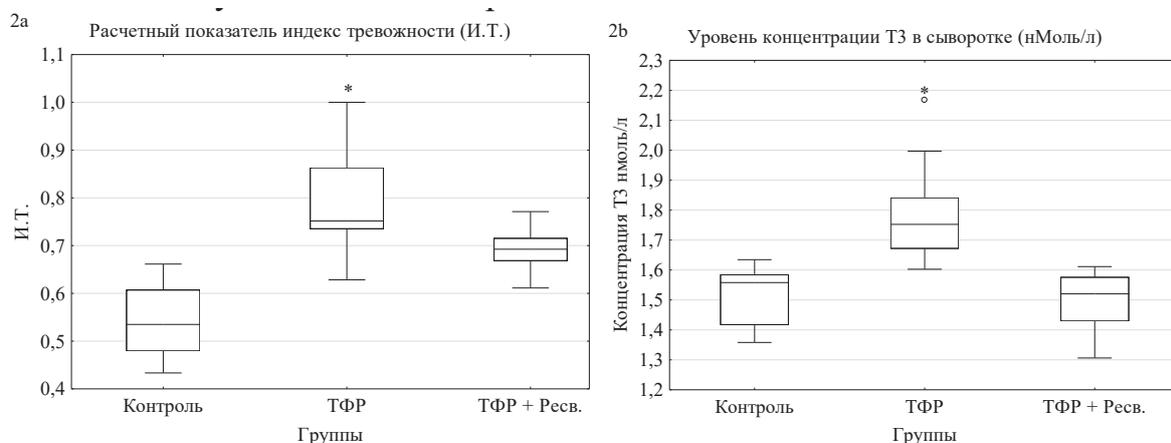


Рис. 2а и 2б. Изменения, связанные с влиянием хронического стресса и ресвератрола на расчётный показатель индекса тревожности по тесту ПКЛ и концентрацию Т3 в сыворотке * достоверное различие с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

Fig. 2a and 2b. Changes related to the effect of chronic stress and resveratrol on the calculated index of anxiety according to the PCL test and the concentration of T3 in serum * significant difference with the control group ($p < 0.05$).

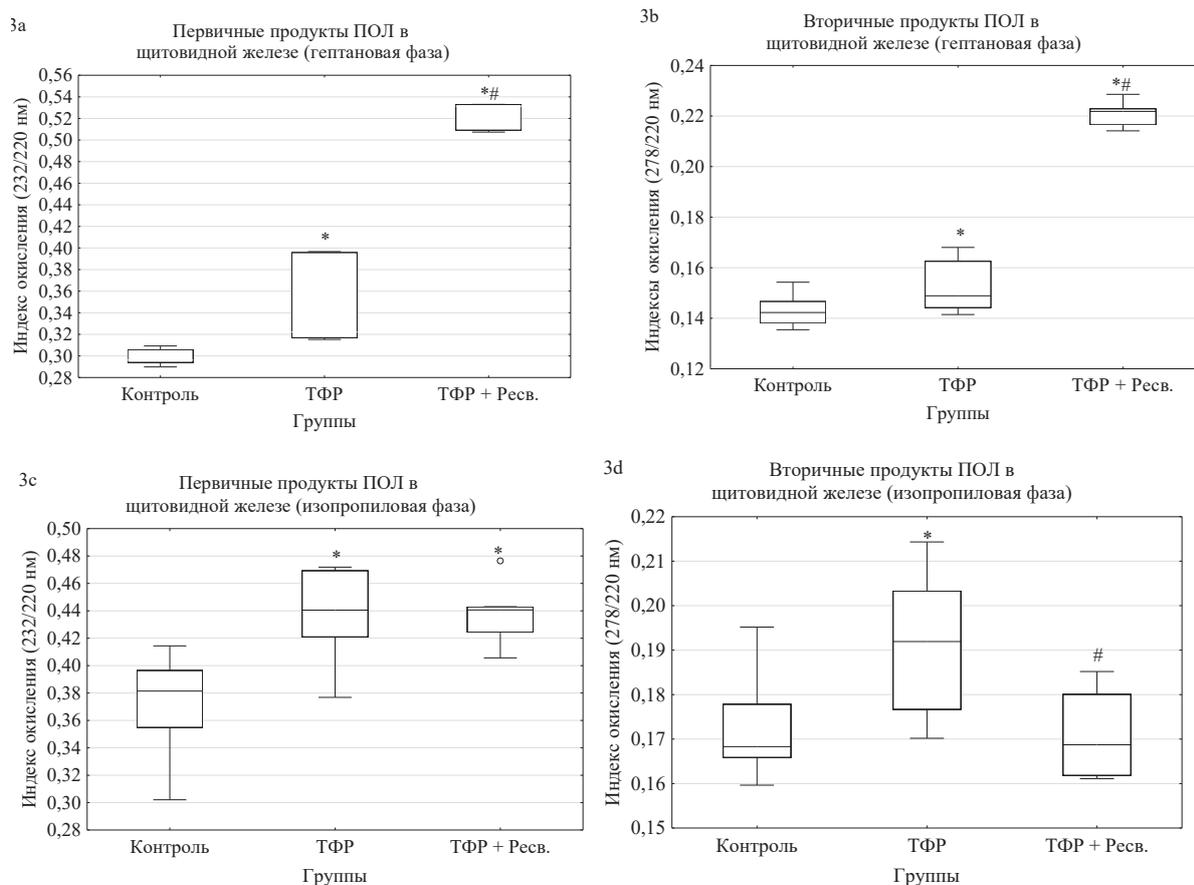


Рис. 3а, 3б, 3с и 3д. Влияние хронического стресса на продукты ПОЛ в щитовидной железе в ходе биохимических методов исследования

Fig. 3a, 3b, 3c, and 3d. The effect of chronic stress on LPO products in the thyroid gland during biochemical research methods

относительно контрольной группы ($p = 0,011755$) (рис. № 4а), а концентрация альдегидных продуктов на оборот ниже ($p = 0,083480$) (рис. № 4б). В группе ТФР+Ресв. не наблюдается статистически достоверного повышения уровня кетонных продуктов ОМБ, относительно контрольной группы, однако данные указывают на близость к тенденции ($p = 0,159626$), а уровень альдегидных продуктов ОМБ находится на уровне контроля (рис. № 4а, б). Полученные результаты свидетельствуют о повышении окислительной нагрузки и косвенно подтверждают активацию антиоксидантной системы при хроническом стрессе. В свою очередь индуцибельное окисление белка привело к тенденции и достоверному повышению кетонных продуктов ОМБ в группе ТРФ и ТРФ+Ресв. соответственно ($p = 0,5198$ и $p = 0,00173$) (рис. № 4с). Концентрация альдегидных производных ОМБ относительно контрольной группы, при индукции окисления, в группе ТРФ была снижена ($p = 0,11041$), в то время как у ТРФ+Ресв. не было различий с контролем

(рис. № 4д). Данные результаты напрямую подтверждают активацию антиоксидантной системы и при этом подтверждают гипотезу о двойственности ресвератрола в качестве антиоксиданта.

Более углублённое изучение полученных данных показало наличие корреляции ряда показателей. Так, были найдены корреляции между концентрацией ТЗ и компонентами окислительного стресса в первичных неструктурных продуктах ПОЛ и альдегидными продуктами ОМБ (рис. 5б и 5а соответственно). Рисунок 5б говорит об умеренной прямой корреляции концентрации ТЗ со вторичными структурными продуктами ПОЛ ($p < 0,05$; $\rho = 0,6299$), что согласуется с существующей концепцией влияния ТЗ на окислительный стресс [14], однако наблюдаемая умеренная отрицательная корреляция ТЗ с альдегидными продуктами ОМБ свидетельствует о связи окислительного стресса с белковыми компонентами, входящими в состав щитовидной железы ($p < 0,05$; $\rho = -0,7010$) (рис. 5а).

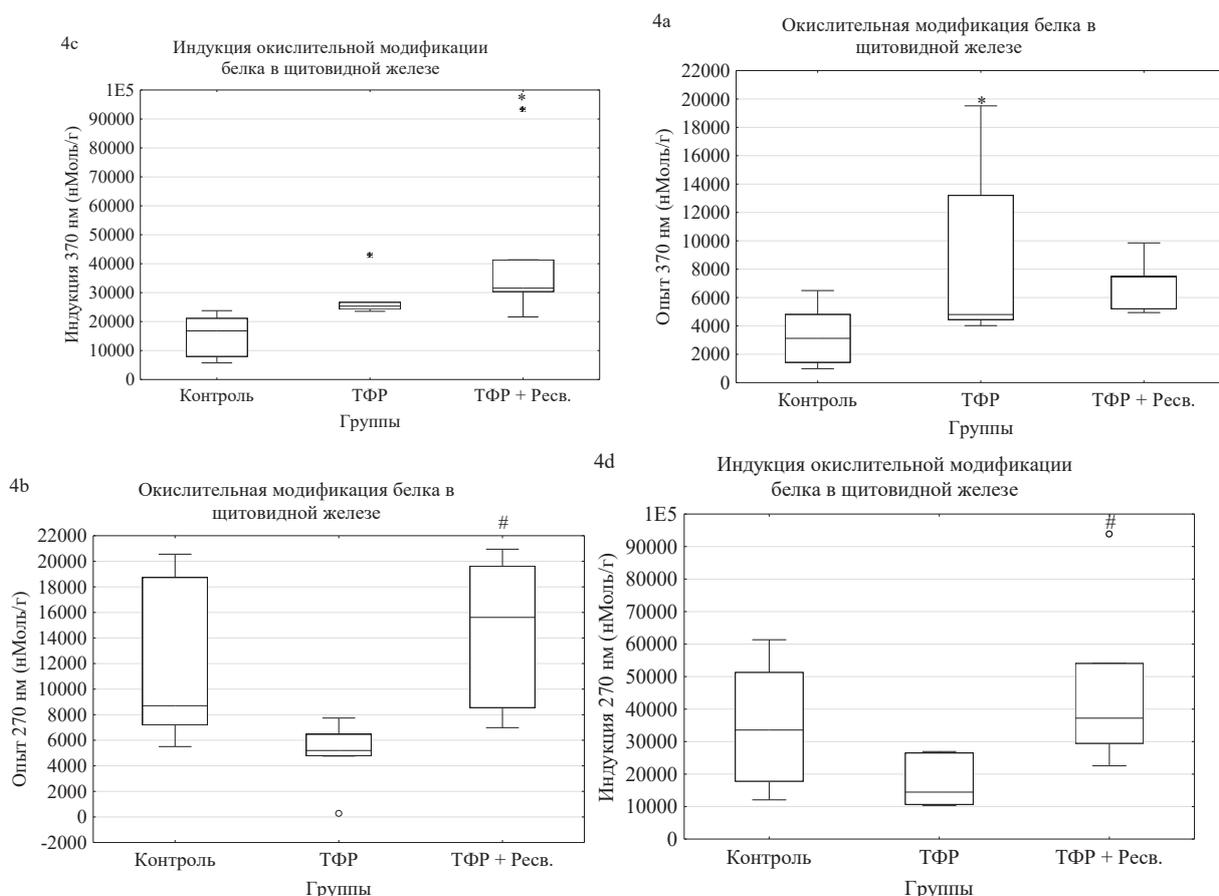


Рис. 4а, 4б, 4с и 4д. Влияние хронического стресса на показатели производных ОМБ в щитовидной железе в ходе биохимических методов исследования

Fig. 4a, 4b, 4c and 4d. The effect of chronic stress on the indicators of OMB derivatives in the thyroid gland during biochemical research methods

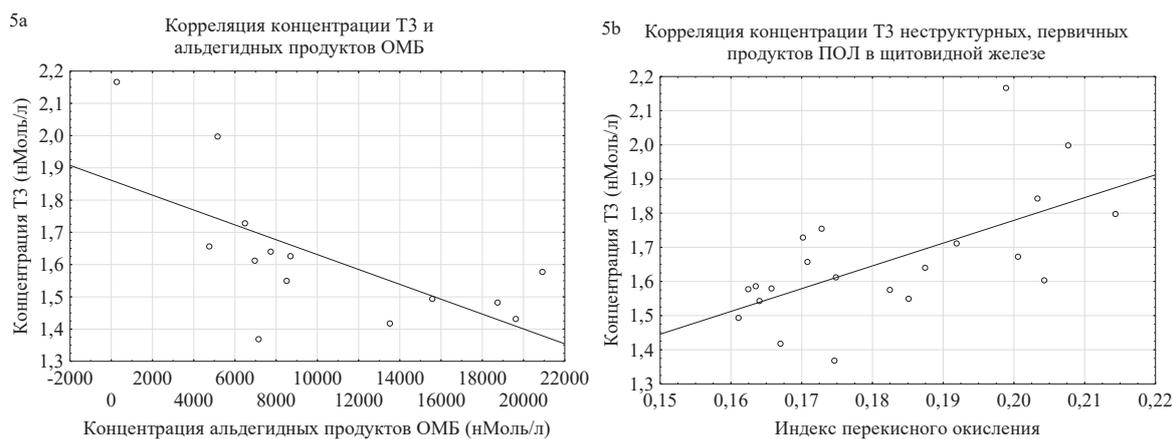


Рис. 5а, 5б. Корреляции концентрации Т3 в сыворотке с альдегидными продуктами ОМБ и неструктурными первичными продуктами ПОЛ
 Fig. 5a, 5b. Correlations of serum T3 concentration with aldehyde products of OMB and non-structural primary POL products

Заключение

Полученные результаты исследования выявили существенные метаболические отклонения, связанные с поведенческой активностью, повышенной окислительной и косвенно антиоксидантной нагрузкой, а также гормональным статусом животных, при моделировании ТФР в контрасте с контрольной группой животных.

Известно, что ТФР формируется под воздействием хронического стресса, также одновременно с этим повышается окислительная нагрузка на различные отделы, системы и органы. Щитовидная железа хоть и не стоит на первой линии удара, всё же ряд авторов отмечают непосредственное участие в формировании адаптивного ответа посредством активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [16]. Так в нашем исследовании при формации ТФР наблюдается значительный подъём И.Т., что говорит о повышенной тревожности и отображает эффективность выбранной модели стрессирования. Наиболее интересным показателем является концентрация Т3 в сыворотке, его повышение отображает активацию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Также обнаруженная связь Т3 и первичных продуктов ПОЛ подчёркивает классическое представление активации митохондриального дыхания посредством передачи сигнала, опосредованного UCP 1-го, 2-го, 3-го типов [10], что в совокупности с наблюдаемыми изменениями ПОЛ в группе ТФР отображает повышение АФК в результате замыкания цепи передачи электронов.

Метаболические изменения при применении ресвератрола, обнаруженные в результате исследования, являются отражением его возможных

эффектов, связанных с различными видами метаболитов. Повышение нативных и индуцибельных альдегидных форм ОМБ и неструктурных компонентов ПОЛ возможно объяснить через воздействие о-хинона — токсичного метаболита ресвератрола. О-хинон в щитовидной железе может образовываться под воздействием изоформ цитохромов P450 — CYP3A4, CYP1A1 и в меньшей степени [15] путём гидроксирования ресвератрола до 3,5,3,4-тетраоксистерильбена и его последующего окисления [25]. О-хинон приводит к алкилированию основных регуляторов антиоксидантной системы Keap1 и Nrf2 [8; 20], что вызывает ингибирование синтеза и концентрации ферментов NQO1, GPX, TXNRD1, SRXN1 и TXN1, играющих основную роль в снижении активных форм кислорода и их продуктов в щитовидной железе [23]. Помимо снижения активности ферментов антиоксидантной системы, алкилирование Nrf2 приводит к повышению индукции Т3. Также под воздействием о-хинона происходит повышение Nf-Kb, через опосредованное снижение IкВ, приводящее к усилению выработки АФК. Наиболее интересным с точки зрения метаболизма является снижение активности целого ряда цитохромов, в том числе CYP3A4 через ингибирование GST и ковалентную модификацию AhR под воздействием о-хинона [9].

С другой стороны, сохранение показателей ПОЛ и ОМБ в группе ТФР+Ресв. на уровне группы ТФР, а также их возвращение к значениям сопоставимых с контролем, свидетельствует о положительном эффекте, возможно связанном с 3,5,3,4-тетраоксистерильбеном и активацией антиоксидантной системы, что частично компенсирует негативное влияние метаболитов ресвератрола [23].

Все выше представленные данные свидетельствуют о поддержании окислительного стресса на допустимом уровне и положительном влиянии ресвератрола при дозе 20 мг/кг.

Список источников

1. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский [и др.] Б. Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии*. 1989. № 1. С. 127–131.
2. Гоголева А. Г., Захаров В. В. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после инсульта: распространённость, подходы к диагностике и терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15, № 34. С. 36–44 (дата обращения: 21.05.2025).
3. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинико-биохимические аспекты. М. : Медицинская пресса, 2006. 397 с.
4. Полищук Ю. И., Летникова З. В. Тревожные и тревожно-фобические невротические расстройства в позднем возрасте // *Клиническая геронтология*. 2008. № 8 (дата обращения: 21.05.2025)
5. Тревожно-фобические расстройства: клинические рекомендации. М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024 (дата обращения: 21.05.2025)
6. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Никишина И. С., Анисимова Т. И., Бондарчук Ю. Л. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с затяжными тревожно-фобическими расстройствами // *Терапевтический архив*. 2014. № 12 (дата обращения: 21.05.2025).
7. Bohara RA, Tabassum N, Singh MP, Gigli G, Ragusa A, Leporatti S. Recent Overview of Resveratrol's Beneficial Effects and Its Nano-Delivery Systems. *Molecules*. 2022 Aug 12;27(16):5154. doi: 10.3390/molecules27165154. PMID: 36014390; PMCID: PMC9414442 (дата обращения: 21.05.2025).
8. Bolton JL, Dunlap T. Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects. *Chem Res Toxicol*. 2017 Jan 17;30(1):13–37. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00256. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27617882; PMCID: PMC5241708 (дата обращения: 21.05.2025).
9. Chen Y, Zhou C, Bian Y, Fu F, Zhu B, Zhao X, Zhang M, Zhou C, Yao S, Zhang Z, Luo H, Ge Y, Wu C, Ruan H. Cadmium exposure promotes thyroid pyroptosis and endocrine dysfunction by inhibiting Nrf2/Keap1 signaling. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023 Jan 1;249:114376. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114376. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36508821 (дата обращения: 21.05.2025).
10. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):139–70. doi: 10.1210/er.2009-0007. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051527; PMCID: PMC2852208 (дата обращения: 21.05.2025).
11. Coughlin CG, Jakubovski E, Bloch MH. Time Course and Predictors of Suicidal Ideation During Citalopram Treatment in the STAR*D Trial. *J Clin Psychiatry*. 2016 Oct;77(10): e1262-e1269. DOI: 10.4088/JCP.15m10075. PMID: 27631142 (дата обращения: 21.05.2025).
12. Delom F, Mallet B, Carayon P, Lejeune PJ. Role of extracellular molecular chaperones in the folding of oxidized proteins. Refolding of colloidal thyroglobulin by protein disulfide isomerase and immunoglobulin heavy chain-binding protein. *J Biol Chem*. 2001 Jun 15;276(24):21337–42. doi: 10.1074/jbc.M101086200. Epub 2001 Apr 9. PMID: 11294872 (дата обращения: 21.05.2025)
13. Duntas LH. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function. *J Endocrinol Invest*. 2011 Nov;34(10):788–92. doi: 10.3275/7926. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21946130 (дата обращения: 21.05.2025).
14. Fahim YA, Sharaf NE, Hasani IW, Ragab EA, Abdelhakim HK. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J Health Pollut*. 2020 Aug 19;10(27):200903. doi: 10.5696/2156-9614-10.27.200903. PMID: 32874759; PMCID: PMC7453815 (дата обращения: 21.05.2025).
15. Gallegos Vargas J, Sanchez Roldan J, Ronquillo Sanchez M, Carmona Aparicio L, FlorianoSanchez E, CardenasRodriguez N. Gene Expression of CYP1A1 and its Possible Clinical Application in Thyroid Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3477–82. PMID: 27509995 (дата обращения: 21.05.2025)
16. García-Luna C, Prieto I, Soberanes-Chávez P, Alvarez-Salas E, Torre-Villalvazo I, Matamoros-Trejo G, de Gortari P. Effects of Intermittent Fasting on Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis, Palatable Food

Intake, and Body Weight in Stressed Rats. *Nutrients*. 2023 Feb 25;15(5):1164. doi: 10.3390/nu15051164. PMID: 36904162; PMCID: PMC10005667 (дата обращения: 21.05.2025).

17. He Z, Li Y, Xiong T, Nie X, Zhang H, Zhu C. Effect of dietary resveratrol supplementation on growth performance, antioxidant capacity, intestinal immunity and gut microbiota in yellow-feathered broilers challenged with lipopolysaccharide. *Front Microbiol*. 2022 Aug 25;13:977087. doi: 10.3389/fmicb.2022.977087. PMID: 36090096; PMCID: PMC9453244 (дата обращения: 21.05.2025).

18. Lin C, Zhou Q, Yu W, Liu W, Jiang F, Chen W, Chen X. Resveratrol ameliorates AGEs-induced thyroid dysfunction: role of oxidative stress, inflammatory cytokines, and mitochondrial damage. *Panminerva Med*. 2024 Jun;66(2):202–203. doi: 10.23736/S0031-0808.23.04944-3. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37526421 (дата обращения: 21.05.2025).

19. Mityukova TA, Chudilovskaya EN, Basalai AA. Reactivity of the Thyroid System to Short-Term Stress in Wistar Rats with Visceral Obesity and Restricted Social Activity. *J Evol Biochem Physiol*. 2022;58(2):465–475. doi: 10.1134/S0022093022020156. Epub 2022 May 16. PMID: 35599640; PMCID: PMC9109671 (дата обращения: 21.05.2025).

20. Sabatino L. Nrf2-Mediated Antioxidant Defense and Thyroid Hormone Signaling: A Focus on Cardioprotective Effects. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 30;12(6):1177. DOI: 10.3390/antiox12061177. PMID: 37371907; PMCID: PMC10295725 (дата обращения: 21.05.2025).

21. Sahu RK, Saha N, Das L, Sahu PK, Sariki SK, Tomar RS. SWI/SNF chromatin remodelling complex contributes to clearance of cytoplasmic protein aggregates and regulates unfolded protein response in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS J*. 2020 Jul;287(14):3024–3041. DOI: 10.1111/febs.15180. Epub 2020 Jan 5. PMID: 31846549 (дата обращения: 21.05.2025).

22. Sarkar C, Pal S. Ameliorative effect of resveratrol against fluoride-induced alteration of thyroid function in male wistar rats. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Dec;162(1-3):278–87. DOI: 10.1007/s12011-014-0108-3. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25164033 (дата обращения: 21.05.2025).

23. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 18;21(6):2084. doi: 10.3390/ijms21062084. PMID: 32197410; PMCID: PMC7139620 (дата обращения: 21.05.2025).

24. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 18;21(6):2084. doi: 10.3390/ijms21062084. PMID: 32197410; PMCID: PMC7139620 (дата обращения: 21.05.2025).

25. Springer M, Moco S. Resveratrol and Its Human Metabolites-Effects on Metabolic Health and Obesity. *Nutrients*. 2019 Jan 11;11(1):143. doi: 10.3390/nu11010143. PMID: 30641865; PMCID: PMC6357128 (дата обращения: 21.05.2025).

26. Tseilikman V, Lapshin M, Klebanov I, Chrousos G, Vasilieva M, Pashkov A, Fedotova J, Tseilikman D, Shatilov V, Manukhina E, Tseilikman O, Sarapultsev A, Downey HF. The Link between Activities of Hepatic 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase-1 and Monoamine Oxidase-A in the Brain Following Repeated Predator Stress: Focus on Heightened Anxiety. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 28;23(9):4881. DOI: 10.3390/ijms23094881. PMID: 35563271; PMCID: PMC9102549 (дата обращения: 21.05.2025).

27. Volkova OM, Kozlovskaya GV, Proselkova MO. Anxiety-phobic disorders in the early childhood stage. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2012;112(1):31–4. Russian. PMID: 22678672 (дата обращения: 21.05.2025).

28. Wen G, Eder K, Ringseis R. Resveratrol Alleviates the Inhibitory Effect of Tunicamycin-Induced Endoplasmic Reticulum Stress on Expression of Genes Involved in Thyroid Hormone Synthesis in FRTL-5 Thyrocytes. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4373. DOI: 10.3390/ijms22094373. PMID: 33922129; PMCID: PMC8122728 (дата обращения: 21.05.2025).

29. Winklhofer KF, Henn IH, Kay-Jackson PC, Heller U, Tatzelt J. Inactivation of parkin by oxidative stress and C-terminal truncations: a protective role of molecular chaperones. *J Biol Chem*. 2003 Nov 21;278(47):47199–208. DOI: 10.1074/jbc.M306769200. Epub 2003 Sep 12. PMID: 12972428 (дата обращения: 21.05.2025).

References

1. Volchegorsky IA, Nalimov AG, Yarovinsky BG [et al.] Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Voprosy meditsinskoy khimii = Questions of medical chemistry*. 1989;(1):127-131. (In Russ.).
2. Gogoleva AG, Zakharov VV. Anxiety-depressive disorders in patients after stroke: prevalence, approaches to diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(34):36-44. (accessed: 21.05.2025).
3. Dubinina EE. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok: (zhizn' i smert', sozidaniye i razrusheniye): fiziologicheskiye i kliniko-biokhimicheskiye aspekty = Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells: (life and death, creation and destruction): physiological and clinical-biochemical aspects. Moscow: Medical Press; 2006. 397 p.
4. Polishchuk YuI, Letnikova ZV. Anxiety and anxiety-phobic neurotic disorders in late life. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2008;8 (accessed: 21.05.2025).
5. Trevozhno-fobicheskiye rasstroystva = Anxiety-phobic disorders: clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024 (accessed: 21.05.2025).
6. Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Nikishena IS, Anisimova TI, Bondarchuk Yu L. Cognitive and emotional disorders in patients with prolonged anxiety-phobic disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;(12) (accessed: 21.05.2025).
7. Bohara RA, Tabassum N, Singh MP, Gigli G, Ragusa A, Leporatti S. Recent Overview of Resveratrol's Beneficial Effects and Its Nano-Delivery Systems. *Molecules*. 2022 Aug 12;27(16):5154. DOI: 10.3390/molecules27165154. PMID: 36014390; PMCID: PMC9414442 (дата обращения: 21.05.2025).
8. Bolton JL, Dunlap T. Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects. *Chem Res Toxicol*. 2017 Jan 17;30(1):13–37. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00256. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27617882; PMCID: PMC5241708 (accessed: 21.05.2025).
9. Chen Y, Zhou C, Bian Y, Fu F, Zhu B, Zhao X, Zhang M, Zhou C, Yao S, Zhang Z, Luo H, Ge Y, Wu C, Ruan H. Cadmium exposure promotes thyroid pyroptosis and endocrine dysfunction by inhibiting Nrf2/Keap1 signaling. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023 Jan 1;249:114376. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114376. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36508821 (accessed: 21.05.2025).
10. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):139-70. DOI: 10.1210/er.2009-0007. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051527; PMCID: PMC2852208 (дата обращения: 21.05.2025).
11. Coughlin CG, Jakubovski E, Bloch MH. Time Course and Predictors of Suicidal Ideation During Citalopram Treatment in the STAR*D Trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10):e1262-e1269. DOI: 10.4088/JCP.15m10075. PMID: 27631142 (accessed: 21.05.2025).
12. Delom F, Mallet B, Carayon P, Lejeune PJ. Role of extracellular molecular chaperones in the folding of oxidized proteins. Refolding of colloidal thyroglobulin by protein disulfide isomerase and immunoglobulin heavy chain-binding protein. *J Biol Chem*. 2001;276(24):21337-42. DOI: 10.1074/jbc.M101086200. Epub 2001 Apr 9. PMID: 11294872 (accessed: 21.05.2025).
13. Duntas LH. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function. *J Endocrinol Invest*. 2011 Nov;34(10):788–92. DOI: 10.3275/7926. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21946130 (accessed: 21.05.2025).
14. Fahim YA, Sharaf NE, Hasani IW, Ragab EA, Abdelhakim HK. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J Health Pollut*. 2020 Aug 19;10(27):200903. DOI: 10.5696/2156-9614-10.27.200903. PMID: 32874759; PMCID: PMC7453815 (accessed: 21.05.2025).
15. Gallegos Vargas J, Sanchez Roldan J, Ronquillo Sanchez M, Carmona Aparicio L, Floriano Sanchez E, Cardenas Rodriguez N. Gene Expression of CYP1A1 and its Possible Clinical Application in Thyroid Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3477-82. PMID: 27509995 (accessed: 21.05.2025).
16. García-Luna C, Prieto I, Soberanes-Chávez P, Alvarez-Salas E, Torre-Villalvazo I, Matamoros-Trejo G, de Gortari P. Effects of Intermittent Fasting on Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis, Palatable Food Intake, and Body Weight in Stressed Rats. *Nutrients*. 2023;15(5):1164. DOI: 10.3390/nu15051164. PMID: 36904162; PMCID: PMC10005667 (accessed: 21.05.2025).

17. He Z, Li Y, Xiong T, Nie X, Zhang H, Zhu C. Effect of dietary resveratrol supplementation on growth performance, antioxidant capacity, intestinal immunity and gut microbiota in yellow-feathered broilers challenged with lipopolysaccharide. *Front Microbiol.* 2022 Aug 25;13:977087. DOI: 10.3389/fmicb.2022.977087. PMID: 36090096; PMCID: PMC9453244 (accessed: 21.05.2025).
18. Lin C, Zhou Q, Yu W, Liu W, Jiang F, Chen W, Chen X. Resveratrol ameliorates AGEs-induced thyroid dysfunction: role of oxidative stress, inflammatory cytokines, and mitochondrial damage. *Panminerva Med.* 2024;66(2):202-203. DOI: 10.23736/S0031-0808.23.04944-3. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37526421 (accessed: 21.05.2025).
19. Mityukova TA, Chudilovskaya EN, Basalai AA. Reactivity of the Thyroid System to Short-Term Stress in Wistar Rats with Visceral Obesity and Restricted Social Activity. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(2):465-475. DOI: 10.1134/S0022093022020156. Epub 2022 May 16. PMID: 35599640; PMCID: PMC9109671 (accessed: 21.05.2025).
20. Sabatino L. Nrf2-Mediated Antioxidant Defense and Thyroid Hormone Signaling: A Focus on Cardio-protective Effects. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(6):1177. DOI: 10.3390/antiox12061177. PMID: 37371907; PMCID: PMC10295725 (accessed: 21.05.2025).
21. Sahu RK, Saha N, Das L, Sahu PK, Sariki SK, Tomar RS. SWI/SNF chromatin remodelling complex contributes to clearance of cytoplasmic protein aggregates and regulates unfolded protein response in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS J.* 2020 Jul;287(14):3024–3041. DOI: 10.1111/febs.15180. Epub 2020 Jan 5. PMID: 31846549 (accessed: 21.05.2025).
22. Sarkar C, Pal S. Ameliorative effect of resveratrol against fluoride-induced alteration of thyroid function in male wistar rats. *Biol Trace Elem Res.* 2014;162(1-3):278-87. DOI: 10.1007/s12011-014-0108-3. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25164033 (accessed: 21.05.2025).
23. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 18;21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084. PMID: 32197410; PMCID: PMC7139620 (accessed: 21.05.2025).
24. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, Pintus G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084. PMID: 32197410; PMCID: PMC7139620 (дата обращения: 21.05.2025).
25. Springer M, Moco S. Resveratrol and Its Human Metabolites-Effects on Metabolic Health and Obesity. *Nutrients.* 2019;11(1):143. DOI: 10.3390/nu11010143. PMID: 30641865; PMCID: PMC6357128 (accessed: 21.05.2025).
26. Tseilikman V, Lapshin M, Klebanov I, Chrousos G, Vasilieva M, Pashkov A, Fedotova J, Tseilikman D, Shatilov V, Manukhina E, Tseilikman O, Sarapultsev A, Downey HF. The Link between Activities of Hepatic 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase-1 and Monoamine Oxidase-A in the Brain Following Repeated Predator Stress: Focus on Heightened Anxiety. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 28;23(9):4881. doi: 10.3390/ijms23094881. PMID: 35563271; PMCID: PMC9102549 (accessed: 21.05.2025).
27. Volkova OM, Kozlovskaya GV, Proselkova MO. Anxiety-phobic disorders in the early childhood stage. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(1):31-4. Russian. PMID: 22678672 (дата обращения: 21.05.2025).
28. Wen G, Eder K, Ringseis R. Resveratrol Alleviates the Inhibitory Effect of Tunicamycin-Induced Endoplasmic Reticulum Stress on Expression of Genes Involved in Thyroid Hormone Synthesis in FRTL-5 Thyrocytes. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 22;22(9):4373. DOI: 10.3390/ijms22094373. PMID: 33922129; PMCID: PMC8122728 (дата обращения: 21.05.2025).
29. Winkhofer KF, Henn IH, Kay-Jackson PC, Heller U, Tatzelt J. Inactivation of parkin by oxidative stress and C-terminal truncations: a protective role of molecular chaperones. *J Biol Chem.* 2003 Nov 21;278(47):47199-208. DOI: 10.1074/jbc.M306769200. Epub 2003 Sep 12. PMID: 12972428 (дата обращения: 21.05.2025).

Информация об авторах

В. Э. Цейликман — доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической патологии.

В. А. Шагилов — аспирант кафедры общей и клинической патологии.

Д. Н. Истомина — студент кафедры общей и клинической патологии.

Information about the authors

V. E. Tseilikman — Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of General and Clinical Pathology.

V. A. Shatilov — postgraduate student at the Department of General and Clinical Pathology.

D. N. Istomina — student of the Department of General and Clinical Pathology.

*Статья поступила в редакцию 21.04.2025;
принята к публикации 06.06.2025.*

*The article was submitted 21.04.2025; accepted for
publication 06.06.2025.*

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.