

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005.4:616.441

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-6-25

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ

В.В. Криштоп¹, Т.А. Румянцева², В.Г. Никонорова³

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»,
г. Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ярославль, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева»,
г. Иваново, Россия

Клинические исследования демонстрируют, что снижение концентрации тиреоидных гормонов в крови в пределах эутиреоза ассоциировано с большими показателями летальности, объема повреждения, тяжести и худшим прогнозом восстановления утраченных функций как минимум на протяжении одного года после инсульта головного мозга. Это подтверждается экспериментальными работами, демонстрирующими нейропротекторную роль тиреоидных гормонов в животных моделях церебральной гипоперфузии: двусторонней перевязки общих сонных артерий и окклюзии средней мозговой артерии. Показано, что тиреоидные гормоны способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Их ядерные эффекты в нервной ткани опосредованы рецепторами TRα и TRβ. Тиреоидные гормоны обеспечивают астроцитарную дифференцировку, снижают пролиферацию и астроглиоз, повышают поглощение глутамата астроцитами, снижая эксайтотоксичность и стимулируя синтез АТФ, подавляют экспрессию aquaporin-4 (AQP4), снижая риск отека головного мозга. Также они снижают тоническую ГАМК-передачу сигналов в периинфарктной области и увеличивают синтез нейротрофических факторов BDNF и GDNF; обладают антиапоптотическим эффектом. Благодаря наличию TRα1-рецепторов на нейрональных стволовых клетках субгранулярной зоны гиппокампа и субвентрикулярной зоны тиреоидные гормоны обладают способностью смещать баланс между нейрогенезом и олигодендрогенезом в сторону нейрогенеза как у интактных животных, так и при церебральной гипоперфузии. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов инициируются на рецепторах в плазматической мембране, в цитоплазме или в митохондриях, в результате активизируется миграция эндотелиальных клеток и ангиогенез. Таким образом, структурно-функциональное состояние щитовидной железы в пределах нормы реакции ассоциировано с нейропластичностью, что позволяет использовать уровень тиреоидных гормонов в качестве предиктора тяжести заболеваний, сопровождающихся церебральной гипоперфузией. Также тиреоидные гормоны можно рассматривать в качестве прототипов нейропротекторных лекарственных средств.

Ключевые слова: инсульт, тиреоидные гормоны, церебральная гипоперфузия, щитовидная железа, нейроны, нейроглия, ангиогенез, нейромедиаторы.

Введение. В клинической практике часто токсичность и фармакокинетический профиль кандидатов в лекарственные препараты – синтетических лекарственных средств – не позволяет преclinicalному успеху трансформироваться в доказанную клиническую эффектив-

ность и безопасность для пациента [1]. Поэтому внимание исследователей привлекают эндогенные нейропротекторные биоактивные вещества и гормоны. Из последних на сегодняшний день наиболее изученными нейропротекторами являются эстрогены [2]. Тем не

менее крупные клинические испытания не продемонстрировали эффект эстроген-терапии как профилактики инсульта [3]. В связи с этим растет актуальность поиска нейропротекторных эффектов других гормонов.

Известно, что в реализации реакций стресса и компенсации участвуют центральные и периферические звенья стрессовой системы [4]. Большое значение в формировании стресслимитирующих систем имеют гормоны щитовидной железы [5–8], которая играет важную роль при воздействии целого ряда стрессоров – теплового [9], холодового [10, 11], геморрагического [12, 13], нейрогенного и радиационного [14], хронического психоэмоционального [15, 16]. Доказано, что антистрессорный эффект тиреоидных гормонов связан со стимуляцией ими локальных стресслимитирующих систем – белков теплового шока [17], антиоксидантных ферментов [6], простагландинов [18], а также с минимизацией лизосомальной дисфункции и активизацией экспрессии генов раннего ответа [19]. Большая часть тиреоидных гормонов, поступающих в мозг, проникает в него через гематоэнцефалический барьер при помощи специальных белков-переносчиков, и только около 20 % – через ликворо-нейтральный из спинномозговой жидкости [20, 21].

Цель исследования. Оценить клеточно-функциональные корреляции структур головного мозга и щитовидной железы в условиях церебральной гипоперфузии.

Основу работы составили оригинальные статьи и обзорные работы, размещенные в наукометрических базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary за последние 20 лет.

В 2003 г. впервые было показано, что у пациентов с сахарным диабетом инсульт в значительной степени ассоциирован со снижением медианных значений тиреотропина (ТТГ) в крови [22]. Многие исследователи проявили значительный интерес к сделанному открытию, поскольку оно затрагивало один из новых, до того момента не известных путей воздействия на головной мозг в условиях церебральной гипоперфузии, что в свою очередь позволяло надеяться на создание принципиально новых лекарственных препаратов и схем лечения инсульта. Актуальность этого

открытия связана с тем, что на сегодняшний день единственным эффективным методом лечения острого ишемического инсульта является восстановление церебрального кровотока методом системного или локального тромболиза [23]. Однако проведение тромболитической терапии возможно только в пределах узкого (3,0–3,5 часа) терапевтического окна. Кроме того, данный метод лечения сопряжен с относительно высоким риском геморрагических осложнений, массой технических и организационных трудностей [24].

Диагностическая роль тиреоидных гормонов при ишемии головного мозга. В 2006 г. было продемонстрировано, что наличие клинической картины гипотиреоза при развитии острого ишемического инсульта (гипотиреоидная группа пациентов) ассоциировано с менее выраженным неврологическим дефицитом (выраженность неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта (SSS) 45–58) – 76,9 % против 39,2 % (в гипергруппе) и 38,7 % ($p=0,02$) (в группе с эутиреоидным статусом) ($p=0,02$), а также с лучшими результатами лечения на протяжении одного года и более низкими показателями летальности и инвалидности [25]. На этом этапе исследователи объясняли выявленную закономерность адаптацией к сниженному энергообмену, «эндогенной предварительной подготовкой».

Однако со временем стали появляться многочисленные данные, говорящие об обратном. Было выявлено, что у женщин заболевания щитовидной железы являются факторами развития ишемического инсульта [26]. Более того, было показано, что низкое значение трийодтиронина (Т3) при поступлении в стационар связано с тяжестью инсульта [27] и худшим прогнозом восстановления утраченных функций [28], а также большей летальностью в течении как минимум одного года [29] и тяжелой инвалидностью [30]. Низкий уровень Т3 был ассоциирован с худшими исходами спустя 3 мес. после инсульта и худшими результатами тромболитической терапии [31]. Положительный эффект высоких концентраций Т3 сохранился даже тогда, когда исследователи исключили влияние таких значимых для положительного исхода факторов, как молодой возраст, раннее начало лечения и пол

[32], сопутствующую патологию, включая ишемическую болезнь сердца, курение, и состояние клубочковой фильтрации почек [33].

Поскольку Т3 является биологически активной формой тиреоидных гормонов щитовидной железы с активностью, значительно превышающей тетраидтиронин (Т4), то доминировавшая до этого концепция структурного следа – адаптации к гипоэнергетическому состоянию – должна быть модифицирована. Аналогичные результаты, говорящие о положительном влиянии высоких уровней Т3 на исход ишемического инсульта, были получены и отечественными авторами [34], которыми подчеркивается, что для развития негативного сценария ишемического инсульта достаточно, чтобы снижение уровня Т3 крови не выходило за пределы диапазона нормы, но только лишь отклонялось от средних значений в меньшую сторону [35]. Таким образом, среди исследователей сложился консенсус, что синдром низкого Т3 у пациентов с острым инсультом является эффективным прогностическим фактором более высокой исходной степени тяжести инсульта, худшего функционального исхода и более высокого общего риска смертности [36].

При обобщении результатов исследований последних 20 лет было показано, что более низкие уровни Т3 и более высокие показатели тироксина являются предикторами худших исходов [37]. В связи с этим ученые начали исследовать тиреотропный гормон (ТТГ). Было продемонстрировано, что более высокие уровни ТТГ в контрольном диапазоне нормальных значений этого гормона у пациентов, поступающих в стационар с острым инсультом, могут снизить риск развития инсульта. При этом подчеркивается необходимость дальнейших исследований с акцентом на клинические последствия, связанные с различиями в эутиреоидном диапазоне гормон-продуцирующей функции щитовидной железы и гипоталамогипофизарной системы ее регуляции [38]. Также высокие уровни ТТГ при поступлении были ассоциированы с лучшим функциональным исходом при выписке, оцененным по модифицированной шкале Ранкина [39].

В 2017 г. проведенный на основе многочисленных оригинальных исследований мета-анализ продемонстрировал, что лучшие исходы ассоциированы с высоким ТТГ (вне зависимости от уровня других тиреоидных гормонов) и средним или высоким Т3 [40].

Таким образом, на основании оценки клинических данных было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих влияние тиреоидных гормонов на исходы инсульта.

Т4 как предиктор тяжести инсульта. Во-первых, у пациентов с инсультом и нераспознанным гипотиреозом притуплена стресс-реакция, что, вероятно, обусловлено пониженной чувствительностью рецепторов к адренергической стимуляции и хроническим гипометаболизмом, что придает нейронам большую устойчивость к церебральной гипоперфузии [40]. Во-вторых, повышенное системное сосудистое сопротивление, вызванное ростом ригидности стенки артерий [41] и ускоренным атеросклерозом, которому способствует нарушенная эндотелийзависимая вазодилатация (вызванная сниженной доступностью оксида азота) [42], может обусловить развитие сублетальной ишемии. Длительное воздействие сублетальной ишемии может инициировать ангиогенез и стимулировать формирование коллатеральных сосудов, делая поврежденные ткани более устойчивыми к острым ишемическим атакам [43].

Т3 как предиктор тяжести инсульта. Во-первых, повышенный Т3 оказывает нейропротекторное действие при эксайтотоксичности путем увеличения поглощения глутамата астроцитами мозжечка, при этом некоторые исследования *in vitro* демонстрируют повышение жизнеспособности нейронов при стимуляции глутаматом астроцитов, обработанных Т3 [44]. Во-вторых, Т3 необходим для генерации и созревания новых нейронов и аксональной миелинизации, следовательно, низкие уровни Т3 могут вызывать подавление эндогенных механизмов восстановления головного мозга после ишемического инсульта [28, 45].

В литературе имеются указания на связь состояния щитовидной железы с когнитивными нарушениями, возникающими после острой ишемии головного мозга [46, 47], и ис-

ходом этой патологии [39]. Также продемонстрировано, что уровни сывороточного Т3 при поступлении пациента с ишемическим инсультом в больницу, а также в конце курса реабилитации могут предсказать симптомы депрессии [48] и снижение когнитивных функций больного [49]. Интересно, что у взрослых среднего возраста без явной дисфункции щитовидной железы низкий уровень ТТГ связан с худшими показателями тестов на развитие когнитивных способностей [50].

Экспериментальные доказательства участия тиреоидных гормонов в развитии церебральной гипоперфузии. В экспериментальной модели церебральной гипоперфузии при двусторонней перевязке общих сонных артерий было показано, что через 7 и 14 сут после операции Т3 способен оказывать защитное влияние на нейроны гиппокампа, снижая их апоптоз и усиливая экспрессию Bcl-2 [51]. Нейропротекторный эффект Т3 также показан в модели окклюзии средней мозговой артерии (МСаО) при ишемическом инсульте головного мозга [52]. Так же было продемонстрировано, что острое введение Т4 после инсульта оказывает нейропротекторный, антиапоптотический и противовоспалительный эффекты по крайней мере в течение первых 24 ч [53]. Кроме того, ежедневные введения Т4 до моделирования инсульта уменьшают повреждение пирамидальных нейронов в гиппокампе в первый, второй и третий дни после инсульта [54]. После формирования модели МСаО внутрибрюшинная инъекция Т4 (11 мкг/кг) через 24 ч после инсульта снизила объем кортикального и стриатального инфаркта, что сопровождалось снижением экспрессии GFAP, Iba-1, РКС и МАРК 1/2 [55]. Внутрибрюшинное введение Т3 в дозе 12 мкг/кг через 1 ч после черепно-мозговой травмы уменьшило размер поражения и снизило нейровоспаление [56]. Аналогично внутрибрюшинное введение производных тироксина, 3-йодтиронамина (эндогенного продукта декарбоксилирования и дейодирования трийодтиронина при помощи дейодиназы) и тиронамина в дозе 50 мкг/кг через 1 ч после МСаО также уменьшало объем инфаркта у мышей [57].

В исследованиях Р.В. Янковича [58–60] и В.Я. Березовского [61] показано увеличение

высоты тироцитов, снижение индекса накопления коллоида и уменьшение ширины прослоек междолевой и межфолликулярной соединительной ткани в щитовидной железе под воздействием ежедневной прерывистой нормобарической гипоксии на протяжении 28 сут.

Такие противоположные точки зрения могут объяснить работы Е.В. Васильевой [62, 63], в которых установлено, что влияние прерывистой гипобарической гипоксии на протяжении месяца сопровождается фазовыми морфофункциональными и гормональными изменениями активности органа. В первые дни (1–7-е сут) отмечаются реактивные изменения в щитовидной железе и повышение Т3 и Т4 в сыворотке крови; на 15–30-е сут в щитовидной железе преобладают репаративные процессы, снижается уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

Показано, что на 28-е сут моделирования гипотиреоза происходит достоверное уменьшение количества нервных клеток на 1 мм² и площади ядер нервных клеток коры больших полушарий головного мозга крысы. Эти эффекты снижаются при применении антиоксидантов [64, 65]. Указанные изменения сопровождаются угнетением йодтрансформационной функции [66], перестройкой гемомикроциркуляторного русла – утолщением базальных мембран, дистрофией и пикнозом ядер эндотелиоцитов, разрастанием периваскулярной соединительной ткани на фоне дилатации сосудов [67, 68]. Очевидно, что эта периодизация может смещаться. Так, например, в модели очагового ишемического инсульта уровни тиреоидных гормонов снижаются в течение не менее 2 нед. [69]. Это соответствует результатам, полученным у пациентов, перенесших инсульт [25, 70].

Исследования на животных позволили выявить фундаментальные механизмы протективного эффекта тиреоидных гормонов при церебральной гипоперфузии.

Нейроглия. Интерес представляют межсистемные параллели, обусловленные наличием чувствительного к тиреоидным гормонам рецепторного аппарата астроцитов и микроглии головного мозга [69, 71]. Клеточные эффекты тиреоидных гормонов опосредуются рецепторами TR α и TR β . Эти рецепторы относятся к

семейству ядерных и функционируют как индуцибельные факторы транскрипции [72]. Каждый из рецепторов тиреоидных гормонов экспрессируется во множестве изоформ. TR α и TR β кодируются соответствующими генами: TRHA (ген тиреоидных гормонов α) и TRHB (ген тиреоидных гормонов β), которые располагаются на хромосомах 17 и 3 [73]. В условиях церебральной гипоперфузии в ядре инфаркта со стороны активированных макрофагов и микроглии наблюдается экспрессия исключительно TR α 1. Астроциты слабо экспрессируют ядерный TR α 1 внутри и вокруг инфаркта наряду с сильной экспрессией TR β , ограниченной астроцитарным рубцом [69]. Механизмы астроцитопосредованных эффектов тиреоидных гормонов разнообразны. Во-первых, в ряде исследований показано, что тиреоидные гормоны способствуют астроцитарной дифференцировке [74], а в условиях закрытой черепно-мозговой травмы [75] или очаговой ишемии [53] введение T4 снижает пролиферацию астроцитов. Во-вторых, тетрайодтиронин способен контролировать поглощение астроцитарного глутамата [44], снижая эффекты эксайтотоксичности, или высвобождение нейротрофических факторов [76]. В-третьих, потенцируется стимулирующее влияние P2Y1-рецепторов по отношению к синтезу АТФ в астроцитах, благодаря чему достигается нейропротекторный эффект. Потенцирование обеспечивается стимуляцией окисления жирных кислот в астроцитарных митохондриях с выработкой большого количества АТФ, которая в частично компенсирует гипоксические нарушения в метаболизме нейронов [77]. В-четвертых, T3 подавляет экспрессию водных каналов aquaporin-4 (AQP4). Последние были обнаружены в отростках астроцитов. В условиях цитотоксического отека они способствуют накоплению воды, запуская один из патологических механизмов в начале ишемического инсульта. Это является еще одним аспектом нейропротекторного, противоотечного механизма, выявленного при преходящей окклюзии средней мозговой артерии (t-MCAO) [78].

Нейроны. Нейроны вокруг инфаркта экспрессируют в основном TR α 1 и в меньшей степени TR β . Также растет экспрессия TR β в

области узлов Ранвье [69]. Очевидно, рост экспрессии имеет компенсаторный, защитный характер. In vivo было продемонстрировано, что длительное введение T3 после фокального инсульта снижает степень утраты сенсомоторной функции, увеличивает уровни синаптотагмина 1 и 2 и постсинаптической субъединицы GluR2 в рецепторах AMPA в перинфарктной области; увеличивает плотность дендритов в перинфарктной и контралатеральной области и уменьшает тоническую ГАМК-передачу сигналов в перинфарктной области. Кроме того, in vitro было показано, что T3 модулирует баланс внутренних токов глутаматных лигандуправляемых каналов нейронной мембраны и снижает уровни синаптотагмина в условиях недостатка церебральной гипоперфузии [79].

Нейромедиаторы. Экспериментальные исследования связывают передачу сигналов тиреоидных гормонов с нейропротекцией после ишемии посредством увеличения нейротрофических факторов и поддержки путей выживания [53]. При экспериментальной МСАО с последующей 24-часовой реперфузией T4 подавляет активацию астроцитов и микроглии, увеличивает экспрессию нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) и изменяет связанные с воспалением прооксидантные ферменты (iNOS и COX-2) в ишемизированных тканях головного мозга [54].

Нейральные стволовые клетки. Классическими исследованиями продемонстрирована важность тиреоидных гормонов для развивающегося мозга. Последние данные демонстрируют, что их значение сохраняется и для сформированного головного мозга и связано с наличием TR α 1-рецепторов на нейрональных стволовых клетках субгранулярной зоны (SGZ) гиппокампа и субвентрикулярной зоны (SVZ) [80]. В обеих нишах тиреоидные гормоны обладают способностью смещать баланс между нейрогенезом и олигодендрогенезом в сторону нейрогенеза, что справедливо как при физиологическом нейрогенезе, так и при нейропатологии [81]. Крайне вероятной точкой приложения этих эффектов выглядят митохондрии, активация которых наблюдается в клетках, принимающих нейрональный фенотип под влиянием тиреоидных гормонов [21].

Ангиогенез. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов инициируются на рецепторах в плазматической мембране, цитоплазме или митохондриях и не требуют взаимодействия ядерных рецепторов гормонов щитовидной железы (TRs) с их первичным лигандом Т3. Рецепторы, участвующие в негеномных действиях, могут иметь или не иметь структурную гомологию с TR [82]. Активация рецепторов плазматических мембран, расположенных на внеклеточном домене интегрин $\alpha V\beta 3$, действует митогенактивируемую протеинкиназу (МАРК) – ERK1/2, которая служит для трансдукции сигнала, и локализованные в цитоплазме изоформы ядерных рецепторов (TR β 1 и дериваты TR α 1). В результате активизируется транскрипция специфических генов факторов роста сосудов, которые усиливают экспрессию рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, интенсифицируя миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников по градиенту концентрации витронектина [83]. Важной точкой приложения в этом механизме являются мезенхимальные стволовые клетки, в которых Т3 и Т4 увеличивают экспрессию проангиогенных генов, что обуславливает их рост и приводит к миграции и пролиферации, а также дифференцировке клеток, что в сумме усиливает ангиогенез [84].

Изучалась и обратная зависимость – состояние структур головного мозга при гипофункции щитовидной железы [85]. Одним из механизмов может быть влияние тиреоидных гормонов на состояние сердечно-сосудистой системы и гемодинамику, которая классически рассматривается в качестве центрального механизма циркуляторной гипоксии головного мозга [86–88]. В качестве дополнительных протекторных механизмов тиреоидных гормонов предлагается прямой антиапоптотический и противовоспалительный эффект [51, 53] и противоотечное действие [78]. О гипофункции щитовидной железы у больных с начальными проявлениями хронической ишемии головного мозга свидетельствуют и данные Г.М. Авдей и М.В. Сметаниной [89, 90]. Следует отметить, что в исследованиях, посвященных влиянию перманентной гипоксии головного мозга, упоминается о гипофункциональном состоянии щитовидной

железы [69]. Начиная с первых суток гипоксического воздействия, авторами отмечается снижение продукции Т4, увеличение просвета капилляров, очаговый диapedез, интерстициальный отек, одновременно происходит увеличение численной плотности функционирующих сосудов [91–93]. В наших исследованиях возникновение структурных коррелятов гипофункционального состояния органа зафиксировано спустя неделю после двусторонней перевязки общих сонных артерий, используемой в качестве модели церебральной гипоперфузии [94]. Длительное воздействие гипоксии, приводящее к гипофункции органа, может сопровождаться снижением резервных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы и формированием состояния незавершенной адаптации [95]. О гипофункции органа при гипоксии другого генеза – при кровопотере – свидетельствует и работа С.А. Мозерова [96], а также данные о снижении концентрации тиреоидных гормонов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [97, 98].

Вместе с тем существуют типологические особенности, определяющие роль щитовидной железы при повреждении структур головного мозга. Так, в исследовании Е.В. Коплик показано, что выключение базомедиальной миндалины у животных с высоким уровнем стрессоустойчивости повышает уровень тироксина (на 21 %) и, наоборот, снижает его у животных с низким уровнем стрессоустойчивости (на 51 %) [99]. В условиях церебральной гипоперфузии животные с высокой стрессоустойчивостью по сравнению с животными с низкой стрессоустойчивостью характеризуются большей высотой тиреоидного эпителия и удельной площадью перифоликулярных гемокapилляров, а также более высокими показателями средней площади тучных клеток [100]. Кроме того, у животных с высоким уровнем когнитивных способностей при церебральной гипоперфузии спустя 2–3 мес. в щитовидной железе отмечается большее снижение активности сосудистого русла и тучных клеток, чем у животных с низким уровнем когнитивных способностей [101]. Хронологически у животных с высоким уровнем когнитивных способностей это ассоциировано со вторым интервалом летальности, наблюдаемой

после двусторонней перевязки общих сонных артерий [102].

Заключение. Таким образом, ряд клинических и экспериментальных исследований убедительно демонстрирует нейропротекторный эффект тиреоидных гормонов при развитии церебральной гипоперфузии и восстановлении после ее последствий. Точками приложения этих гормонов является широкий спектр механизмов нейропластичности сформированного головного мозга: выживаемость, миграция и направление дифференцировки нейрональных стволовых клеток, ангиогенез, синтез нейромедиаторов и передача сигнала в нейрональных сетях. Это позволяет сформулировать гипотезу тиреоидного профиля нейрорегуляции, вероятно, оказывающего влияние как на клеточные механизмы, так и на высшую нервную деятельность сформированного головного мозга. Можно предполагать, что такие характеристики, как стрессоустойчивость, когнитивные способности индивида

и другие, могут быть связаны с альтернативными стратегиями тиреоидной регуляции. В пользу этого предположения косвенно свидетельствует наличие двух типов рецепторов к тиреоидным гормонам у астроцитов и нейронов (TR α и TR β) с особенностями экспрессии и связанных с ними реакций, а также особенности структурно-функциональных перестроек щитовидной железы у особей с разным уровнем стрессоустойчивости при церебральной гипоперфузии.

Остаются нерешенными вопросы: почему гиподисфункциональное состояние щитовидной железы ассоциировано с худшим прогнозом, является ли это следствием повреждения гипоталамо-гипофизарной оси регуляции, церебральной гипоперфузией структур головного мозга, или, наоборот, снижение уровня тиреоидных гормонов в пределах эутиреоза является фактором риска инсульта? Ответы на эти вопросы предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Dawson D.A., Wadsworth G., Palmer A.M. A comparative assessment of the efficacy and side-effect liability of neuroprotective compounds in experimental stroke. *Brain Res.* 2001; 892: 344–350.
2. Gibson C.L., Gray L.J., Murphy S.P., Bath P.M. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2006; 26: 1103–1113.
3. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (17): 1243–1249. DOI: 10.1056/NEJMoa010534.
4. Павлов А.Д. Стресс и болезни адаптации. М.: Практическая медицина; 2012. 297.
5. Бильжанова Г.Ж., Чекуров И.В., Вишневецкая Т.Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «гипотиреоз – стресс». *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2016; 2 (58): 177–180.
6. Басаева А.Г., Сордонова Е.В. Изучение про- и антиоксидантного статуса в условиях экспериментального гипотиреоза. *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире.* 2017; 18–1: 162–166.
7. Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. Тиреоидный статус и структурно-функциональная устойчивость твердых тканей зуба. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2017; 16 (2): 97–105.
8. De Castro A.L., Tavares A.V., Campos C., Fernandes R.O., Siqueira R., Conzatti A., Bicca A.M., Fernandes T.R., Sartório C.L., Schenkel P.C., Belló-Klein A., da Rosa Araujo A.S. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 391 (1–2): 22–29. DOI: 10.1016/j.mce.2014.04.010.
9. Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на синтез белков теплового шока в мозге крыс при стрессе и адаптации. *Вестник ВГМУ.* 2014; 14 (2): 18–25.
10. Науменко В.А., Чертов А.Д. Содержание ТТГ и БСЙ в крови крыс при воздействии на организм низкой температуры и в условиях гиперхолестеринемии. *Естественные и технические науки.* 2014; 8 (76): 47–49.

11. Сулагаев Ф.В., Яковлев С.Г., Семенов В.Г. Биоаминный профиль структур эндокринных желез у телят в условиях адаптации к холоду. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2012; 210: 221–225.
12. Gallick H.L., Lucas C.E., Ledgerwood A.M., Grabow D., Brown T.R., Bagchi N. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *CircShock*. 1987; 21 (2): 111–119.
13. Мялин А.Н., Мозеров С.А., Анаскин С.Г., Чекушкин А.А., Юняшина Ю.В. Влияние геморрагического шока на морфофункциональное состояние щитовидной железы. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011; 4: 21–27.
14. Тапбергенов С.О., Ганн В. Сравнительная оценка эффектов физиологических доз тироксина на активность некоторых ферментов митохондрий при нейрогенном и радиационном стрессе. Успехи соврем. естествознания. 2013; 5: 51–53.
15. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Лужнова С.А. Влияние антиоксидантов на морфометрические показатели щитовидной железы разновозрастных крыс в условиях иммобилизационного стресса. Биомедицина. 2014; 1 (3): 78–82.
16. Корневская Н.А. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию. Вестник ВГМУ. 2015; 14 (5): 100–107.
17. Малышев И.Ю., Голубева Л.Ю., Божко А.П., Городецкая И.В. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2000; (1): 62–67.
18. Alvarez-Dolado M., González-Moreno M., Valencia A., Zenke M., Bernal J., Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J. Neurochem*. 1999; 73 (6): 2240–2249. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0732240.x.
19. Городецкая И.В., Гусакова Е.А., Евдокимова О.В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016; 15 (6): 41–53.
20. Remaud S., Ortiz F.C., Perret-J.M., Aigrot Marie-Stéphane, Gothié J.D., Fekete C., Kvártá-Papp Z., Gereben B., Langui D., Lubetzki C., Angulo M.C., Zalc B., Demeneix B. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain. *Elife*. 2017; 6: 29996. DOI: 10.7554/eLife.29996.
21. Gothié J.D., Sébillot A., Luongo C., Legendre M., Nguyen C.V., Le Blay K., Perret-Jeanneret M., Remaud S., Demeneix B.A. Adult neural stem cell fate is determined by thyroid hormone activation of mitochondrial metabolism. *Mol. Metab*. 2017; 6 (11): 1551–1561. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.08.003.
22. Seghieri G., Bardini G., Fascetti S., Moruzzo D., Franconi F. Stroke is related to lower serum thyrotropin levels in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 62 (3): 203–209. DOI: 10.1016/j.diabres.2003.08.001.
23. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D.J., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association*. 2014; 45 (7): 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
24. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.* 2016; 56: 8–17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016.
25. Alevizaki M., Synetou M., Xynos K., Alevizaki C.C., Vemmos K.N. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006; 65 (3): 369–372. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02606.x.
26. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (1): 5–11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1.
27. Zhang S., Zhao X., Xu S., Yuan J., Si Z., Yang Y., Qiao S., Xu X., Wang A. Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 272. DOI: 10.1186/s12883-019-1509-x.

28. Suda S., Muraga K., Kanamaru T., Okubo S., Abe A., Aoki J., Suzuki K., Sakamoto Y., Shimoyama T., Nito C., Kimura K. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2016; 368: 89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.063.
29. Alevizaki M., Synetou M., Xynos K., Pappa T., Vemmos K.N. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37 (8): 651–657. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01839.x.
30. Ambrosius W., Kazmierski R., Gupta V., Warot A.W., Adamczewska-Kociałkowska D., Blazejewska I., Ziemnicka K., Nowinski W.L. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (3): 139–143. DOI: 10.1055/s-0030-1267918.
31. Qiu M., Fang M., Liu X. Low free triiodothyronine levels predict symptomatic intracranial hemorrhage and worse short-term outcome of thrombolysis in patients with acute ischemia stroke. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (45): 8539. DOI: 10.1097/MD.00000000000008539.
32. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Impact of Thyroid Hormone Levels on Functional Outcome in Neurological and Neurosurgical Early Rehabilitation Patients. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 4719279. DOI: 10.1155/2017/4719279.
33. Suda S., Shimoyama T., Nagai K., Arakawa M., Aoki J., Kanamaru T., Suzuki K., Sakamoto Y., Takeshi Y., Matsumoto N., Nishiyama Y., Nito C., Mishina M., Kimura K. Low Free Triiodothyronine Predicts 3-Month Poor Outcome After Acute Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (10): 2804–2809.
34. Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Сауткина Т.Ю., Сви-нарь В.В. Тиреоидная дисфункция как новый фактор, влияющий на тяжесть и исход острого ише-мического инсульта. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2017; 2 (2–3): 313–320.
35. Xu X.Y., Li W.Y., Hu X.Y. Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 3470490. DOI: 10.1155/2016/3470490.
36. Lamba N., Liu C., Zaidi H., Broekman M.L.D., Simjian T., Shi C., Doucette J., Ren S., Smith T.R., Me- kary R.A., Bunevičius A. A prognostic role for Low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018; 169: 55–63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.03.025.
37. Jiang X., Xing H., Wu J., Du R., Liu H., Chen J., Wang J., Wang C., Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke – a meta analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 16256. DOI: 10.1038/s41598-017-16564-2.
38. Chaker L., Baumgartner C., den Elzen W.P.J., Collet T., Arfan Ikram M., Blum M.R., Dehghan A., Drechsler C., Luben R.N., Portegies M.L.P., Iervasi G., Medici M., Stott D.J., Dullaart R.P., Ford I., Bremner A., Newman A.B., Wanner C., Sgarbi J.A., Dörr M., Longstreth W.T., Psaty B.M., Ferrucci L., Maciel R.M.B., Westendorp R.G., Jukema J.W., Ceresini G., Imaizumi M., Hofman A., Bakker S.J.L., Franklyn J.A., Khaw K.T., Bauer D.C., Walsh J.P., Razvi S., Gussekloo J., Völzke H., Franco O.H., Cappola A.R., Rodondi N., Peeters R.P. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (11): 4270–4282. DOI: 10.1210/jc.2016-2255.
39. Delpont B., Aboa-Eboulé C., Durier J., Petit J.M., Dumas A., Legris N., Daubail B., Giroud M., Béjot Y. Associations between Thyroid Stimulating Hormone Levels and Both Severity and Early Outcome of Patients with Ischemic Stroke. *Eur. Neurol.* 2016; 76 (3–4): 125–131. DOI: 10.1159/000449055.
40. Dhital R., Poudel D., Tachamo N., Gyawali B., Basnet S., Shrestha P., Karmacharya P. Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (12): 2926–2934. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.015.
41. Pantos C., Mourouzis C., Katramadou M., Saranteas T., Mourouzis I., Karageorgiou H., Tesseroma- tis C., Kostopanagiotou G., Asimacopoulos P., Cokkinos D.V. Decreased vascular reactivity to alpha1 adrenergic stimulation in the presence of hypothyroid state: a part of an adaptive response? *Int. Angiol.* 2006; 25 (2): 216–220.
42. Taddei S., Caraccio N., Viridis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., Salvetti A., Ferrannini E., Mon- zani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3731–3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.

43. *Oshinaike O., Ogbera A., Azenabor A., Ojelabi O., Dada A.* Effect of sub-clinical hypothyroidism on clinical severity in first-ever acute ischemic stroke. *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2015; 25 (2): 95–98.
44. *Mendes-de-Aguiar C.B., Alchini R., Decker H., Alvarez-Silva M., Tasca C.I., Trentin A.G.* Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (14): 3117–3125. DOI: 10.1002/jnr.21755.
45. *Lemkine G.F., Raji A., Alfama G., Turque N., Hassani Z., Alegria-Prévoit O., Samarut J., Levi G., Demeneix B.A.* Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. *FASEB J.* 2005; 19 (7): 863–865. DOI: 10.1096/fj.04-2916fje.
46. *Быкова О.Н., Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В., Разумовский М.А., Чокмосов М.С.* Когнитивные нарушения у пациентов, страдающих гипотиреозом, перенесших ишемический инсульт в бассейне левой внутренней сонной артерии. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016; 2 (54): 108–110.
47. *Wang Q., Li Y.J., Lu B.X., Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* Effects of thyroid hormone on cognitive function in rats with chronic cerebral ischemia. *Academic Journal of the First Medical College of PLA.* 2005; 25 (1): 106–108.
48. *Taroza S., Rastenytė D., Burkauskas J., Podlipskytė A., Mickuvienė N.* Lower serum free triiodothyronine levels are associated with symptoms of depression after ischemic stroke. *J. Psychosom. Res.* 2019; 122: 29–35. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.04.018.
49. *Chen H., Wu Y., Huang G., He W., Lin S., Zhang X., He J.* Low Tri-iodothyronine Syndrome is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018; 26 (12): 1222–1230. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.007.
50. *Szlejfi C., Suemoto C.K., Santos I.S., Lotufo P.A., Haueisen M.F., Diniz S., Barreto S.M., Benseñor I.M.* Thyrotropin level and cognitive performance: Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 87: 152–158. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.017.
51. *Xi L., Wang J., Zheng H., Wang Q.* Mechanism of cytoprotective effect of thyroid hormone on the hippocampus of rats with chronic cerebral ischemia. *Nan Fang yi ke da xue xue bao. Journal of Southern Medical University.* 2013; 33 (5): 765–768.
52. *Mdzinarishvili A., Sutariya V., Talasila P.K., Geldenhuys W.J., Sadana P.* Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2013; 3 (4): 309–317. DOI: 10.1007/s13346-012-0117-8.
53. *Genovese T., Impellizzeri D., Ahmad A., Cornelius C., Campolo M., Cuzzocrea S., Esposito E.* Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res.* 2013; 1513: 92–102. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.03.001.
54. *Aguirre A., Gallo V.* Reduced EGFR signaling in progenitor cells of the adult subventricular zone attenuates oligodendrogenesis after demyelination. *Neuron Glia Biol.* 2007; 3 (3): 209–220.
55. *Dawson M.R., Polito A., Levine J.M., Reynolds R.* NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 24 (2): 476–488. DOI: 10.1016/s1044-7431(03)00210-0.
56. *Ihrle R.A., Shah J.K., Harwell C., Levine J., Guinto C.D., Lezameta M., Kriegstein A., Alvarez-Buylla A.* Persistent sonic hedgehog signaling in adult brain determines neural stem cell positional identity. *Neuron.* 2011; 71 (2): 250–262. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.018.
57. *Rafalski V.A., Brunet A.* Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog. Neurobiol.* 2011; 93 (2): 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007.
58. *Янкович Р.В., Березовский В.А., Леваишов М.И.* Влияние прерывистой гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы и печени. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103 (5): 553–561.
59. *Янко Р.В.* Морфофункціональні зміни щитоподібної залози молодих щурів за умов нормобаричної гіпоксії. *Фізіол. журн.* 2013; 59 (3): 65–71.
60. *Янко Р.В., Березовський В.Я., Жернокльов У.О., Літовка І.Г.* Реакція щитоподібної залози спонтанно-гіпертензивних щурів на дію дозованої нормобаричної гіпоксії в осінній період. *Проблеми ендокринної патології.* 2017; 1: 80–86.
61. *Березовський В.Я., Янко Р.В., Літовка І.Г., Заморська Т.М., Чака О.Г.* Вплив дозованої нормобаричної гіпоксії на морфологічні показники стану паренхіми щитовидної залози. *Український морфологічний альманах.* 2011; 9 (3): 38–40.

62. Васильева Е.В., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы. Вестник Тверского государственного университета. Биология и экология. 2008; 8: 8–98.
63. Васильева Е.В., Слободнюк Н.А., Антипов И.В., Балыкин М.В. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при действии прерывистой гипоксической гипоксии. Экологическая физиология и медицина: наука, образование, здоровье населения: материалы Всероссийской конференции с международным участием. Ульяновск; 2012: 34–35.
64. Эркенова Л.Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 1 (130): 197–199.
65. Мозеров С.А., Эркенова Л.Д. Морфологические изменения в гипоталамусе при экспериментальном гипотиреозе. Фундаментальные исследования. 2012; 12 (2): 321–324.
66. Сабанова Р.К. Экологические факторы, влияющие на синтез йодсодержащих соединений в щитовидной железе. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012; 11: 68–69.
67. Сорокина И.В., Шерстюк С.А., Ремнева Н.А. Влияние ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода. Патология. 2011; 8 (2): 40–42.
68. Шерстюк С.А., Сорокина И.В. Морфологические особенности щитовидной железы детей, умерших в возрасте до 6 месяцев, от ВИЧ-инфицированных матерей. Морфология. 2011; 3: 75–78.
69. Lourbopoulos A., Mourouzis I., Karapanayiotides T., Nousiopoulou E., Chatzigeorgiou S., Mavridis T., Kokkinakis I., Touloumi O., Irinopoulou T., Chouliaras K., Pantos C., Karacostas D., Grigoriadis N. Changes in thyroid hormone receptors after permanent cerebral ischemia in male rats. J. Mol. Neurosci. 2014; 54 (1): 78–91. DOI: 10.1007/s12031-014-0253-3.
70. Zhang Y., Meyer M.A. Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with acute ischemic stroke. Stroke Res. Treat. 2010; 2010: 290678. DOI: 10.4061/2010/290678.
71. Margail I., Royer J., Lerouet D., Ramaugé M., Le C., Goascogne W., Li W., Plotkine M., Pierre M., Courtin F. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in astrocytes after transient focal cerebral ischemia in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2005; 25 (4): 468–476. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600041.
72. Dettling J., Franz C., Zimmermann U., Lee S.C., Bress A., Brandt N., Feil R., Pfister M., Engel J., Flammant F., Rüttiger L., Knipper M. Autonomous functions of murine thyroid hormone receptor TR α and TR β in cochlear hair cells. Mol. Cell. Endocrinol. 2014; 382 (1): 26–37. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.025.
73. Singh B.K., Yen P.M. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. Clin. Diabetes Endocrinol. 2017; 3: 8. DOI: 10.1186/s40842-017-0046-z.
74. Trentin A.G., Neto M.V. T3 affects cerebellar astrocyte proliferation, GFAP and fibronectin organization. Neuroreport. 1995; 6 (2): 293–296. DOI: 10.1097/00001756-199501000-00017.
75. Tatsumi K., Haga S., Matsuyoshi H., Inoue M., Manabe T., Makinodan M., Wanaka A. Characterization of cells with proliferative activity after a brain injury. Neurochem. Int. 2005; 46 (5): 381–389. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.12.007.
76. Shulga A., Blaesse A., Kysenius K., Huttunen H.J., Tanhuanpää K., Saarma M., Rivera C. Thyroxin regulates BDNF expression to promote survival of injured neurons. Mol. Cell. Neurosci. 2009; 42 (4): 408–418. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.09.002.
77. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D., Cheng S.Y., Zhu X., Lechleiter J.D. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017; 37 (2): 514–527. DOI: 10.1177/0271678X16629153.
78. Sadana P., Coughlin L., Burke J., Woods R., Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. J. Neurol. Sci. 2015; 354 (1–2): 37–45. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.042.
79. Talhada D., Feteiro J., Costa A.R., Talhada T., Cairrão E., Wieloch T., Englund E., Santos C.R., Gonçalves I., Ruscher K. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke. Acta Neuropathol. Commun. 2019; 7 (1): 216. DOI: 10.1186/s40478-019-0866-4.
80. Fanibunda S.E., Desouza L.A., Kapoor R., Vaidya R.A., Vaidya V.A. Thyroid Hormone Regulation of Adult Neurogenesis. Vitam. Horm. 2018; 106: 211–251. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.006.
81. Remaud S., Demeneix B. Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales. Thyroid hormones regulate neural stem cell fate. Biol. Aujourd'hui. 2019; 213 (1–2): 7–16. DOI: 10.1051/jbio/2019007.

82. *Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A.* Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam. Horm.* 2018; 106: 67–96. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.001.
83. *Davis P.J., Sudha T., Lin H.Y., Mousa S.A.* Thyroid Hormone, Hormone Analogs, and Angiogenesis. *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 353–362. DOI: 10.1002/cphy.c150011.
84. *Schmohl K.A., Mueller A.M., Dohmann M., Spellerberg R., Urnauer S., Schwenk N., Ziegler S.I., Bartenstein P., Nelson P.J., Spitzweg C.* Integrin $\alpha\beta 3$ -Mediated Effects of Thyroid Hormones on Mesenchymal Stem Cells in Tumor Angiogenesis. *Thyroid.* 2019; 29 (12): 1843–1857. DOI: 10.1089/thy.2019.0413.
85. *Мануйлова Ю.А., Шведова А.Е.* Новости мировой тиреоидологии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10 (3): 28–35.
86. *Кучмин А.Н.* Особенности тиреоидного статуса у отдельных больных с резистентной гиперхолестеринемией. Взгляд на проблему. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 1 (41): 60–63.
87. *Duntas L.H., Biondi B.* The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid.* 2013; 23 (6): 646–653. DOI: 10.1089/thy.2011.0499.
88. *Петрова Ю.А., Левкина Е.Г., Чистилина А.Н.* Прогностическое значение высоко нормального содержания тиреотропного гормона в зависимости от ранга индекса массы тела. Медицинская наука и образование Урала. 2016; 4: 44–48.
89. *Авдей Г.М.* Гормональные нарушения у больных с начальными проявлениями хронической ишемии головного мозга при церебральном атеросклерозе. Проблемы здоровья и экологии. 2007; 4 (14): 62–67.
90. *Сметанина М.В.* Морфометрическая характеристика щитовидной железы при различных моделях атеросклероза. Морфологические ведомости. 2014; 1: 106–111.
91. *Александрова Н.В.* Адаптивно-компенсаторные изменения щитовидной железы при экспериментальной гипоксии. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2005; 32: 88–91.
92. *Воронцова З.А., Смирнов К.А.* Синтетические возможности секреторных нейронов гипоталамуса и щитовидной железы в условиях гипоксии. Здоровье и образование в 21 веке. 2012; 14 (2): 39–40.
93. *Richalet J.P., Letournel M., Souberbielle J.C.* Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 299 (6): 1685–1692. DOI: 10.1152/ajpregu.00484.2010.
94. *Румянцева Т.А., Криштон В.В., Ленчер О.С.* Качественная морфофункциональная характеристика щитовидной железы крыс при острой гипоксии головного мозга в ранние сроки. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 6 (3): 102–106.
95. *Садыкова Г.С., Джунусова Г.С.* Функциональные особенности эндокринных систем у жителей высокогорья. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4: 943–947.
96. *Мозеров С.А., Мялин А.Н., Чекушкин А.А., Кузнецов И.М.* Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при термическом ожоге и острой кровопотере. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2008; 2: 21–25.
97. *Amira S., Nagwa S.S., AymanAdb-Elrahman M.N., Tamer S., Amany F.M.* Thyroid dysfunction and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to severity and exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013; 62: 567–574.
98. *Khalil O.A., Monkez M.Y., Ayman M.E.M. Sadek, Ashraf K., Ghada M.S., Fawzi M.S.* Evaluation of Thyroid dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in medical intensive care unit of Zagazig University Hospitals Osama. *International Journal of Advanced Research.* 2016; 4: 270–281.
99. *Коплик Е.В.* Роль структур миндалевидного комплекса мозга в гормональных механизмах резистентности крыс к эмоциональному стрессу. Академический журнал Западной Сибири. 2015; 11 (2); (57): 141.
100. *Криштон В.В., Румянцева Т.А., Агаджанова Л.С.* Строение щитовидной железы у крыс с разной стрессоустойчивостью при церебральной гипоперфузии. Морфология. 2019; 156 (5): 65–69.
101. *Криштон В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г.* Типологические и половые особенности морфологии щитовидной железы при длительной субтотальной гипоксии головного мозга у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9 (4): 30–38.

102. Криштон В.В., Пахрова О.А., Румянцева Т.А. Развитие перманентной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности и пола. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (4): 654–659. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129>.

Поступила в редакцию 17.08.2020; принята 13.12.2020.

Авторский коллектив

Криштон Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы «3D-печать функциональных наноматериалов», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО». 191024, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9; e-mail: chrishtop@scamt-itmo.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

Румянцева Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; e-mail: rum-yar@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8035-4065>.

Никонорова Варвара Геннадьевна – младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева». 153012, Россия, г. Иваново, ул. Советская, 45; e-mail: bgnikon@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

Образец цитирования

Криштон В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Нейропротекторный эффект гормонов щитовидной железы при церебральной гипоперфузии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 6–25. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-6-25.

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THYROID HORMONES IN CEREBRAL HYPOPERFUSION

V.V. Crishtop¹, T.A. Romyantseva², V.G. Nikonorova³

¹ ITMO University, St. Petersburg, Russia;

² Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia;

³ Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev, Ivanovo, Russia

Clinical studies demonstrate that a decrease in the blood concentration of thyroid hormones within the euthyroid range is associated with higher mortality rates, damage, severity and poor prognosis for lost function recovery in patients who survived a stroke during one year.

Experimental studies prove the neuroprotective role of thyroid hormones in animal models of cerebral hypoperfusion: bilateral ligation of carotid arteries and occlusion of the middle cerebral artery.

Thyroid hormones can penetrate through the blood-brain barrier. Their nuclear effects in the nervous tissue are mediated by the TRα and TRβ receptors.

Thyroid hormones provide astrocytic differentiation, reduce proliferation and astrogliosis, increase the glutamate uptake by astrocytes, reduce excitotoxicity and stimulate ATP synthesis, suppress aquaporin-4 (AQP4) expression, and reduce cerebral edema risk.

They also reduce tonic GABA signaling in the peri-infarction area, increase the synthesis of BDNF and GDNF neurotrophic factors. Moreover, they have an anti-apoptotic effect.

Due to TRα1 receptors on neuronal stem cells of the subgranular hippocampus zone and subventricular zone, thyroid hormones shift the balance between neurogenesis and oligodendrogenesis towards neurogenesis both in intact animals and in those with cerebral hypoperfusion.

The non-genomic actions of thyroid hormones are initiated at receptors in the plasma membrane, in the cytoplasm, or in mitochondria, resulting in endothelial cell migration and angiogenesis.

Thus, within the normal reaction range the structural and functional state of the thyroid gland is associated with neuroplasticity. So, the level of thyroid hormones can predict the severity of a disease accompanied by cerebral hypoperfusion.

Thyroid hormones can also be considered as prototypes of neuroprotective drugs.

Keywords: stroke, thyroid hormones, cerebral hypoperfusion, thyroid gland, neurons, neuroglia, angiogenesis, neurotransmitters.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Dawson D.A., Wadsworth G., Palmer A.M. A comparative assessment of the efficacy and side-effect liability of neuroprotective compounds in experimental stroke. *Brain Res.* 2001; 892: 344–350.
2. Gibson C.L., Gray L.J., Murphy S.P., Bath P.M. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2006; 26: 1103–1113.
3. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (17): 1243–1249. DOI: 10.1056/NEJMoa010534.
4. Pavlov A.D. *Stress i bolezni adaptatsii* [Stress and illness adaptation]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 297 (in Russian).
5. Bil'zhanova G.Zh., Chekurov I.V., Vishnevskaya T.Ya. Morfofunktsional'nyy profil' shchitovidnoy zhelezy samtsov krysv Wistar v ramkakh eksperimental'noy modeli "gipotireoz – stress" [Morphofunctional profile of the thyroid gland in Wistar male rats within the framework of experimental "Hypothyroidism-Stress" model]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2016; 2 (58): 177–180 (in Russian).
6. Basaeva A.G., Sordonova E.V. Izuchenie pro- i antioksidantnogo statusa v usloviyakh eksperimental'nogo gipotireoza [Study of pro- and antioxidant status in experimental hypothyroidism]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire.* 2017; 18–1: 162–166 (in Russian).
7. Masyuk N.Yu., Gorodetskaya I.V. Tireoidnyy status i strukturno-funktsional'naya ustoychivost' tverdykh tkaney zuba [Thyroid status, structural and functional stability of dental hard tissues]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2017; 16 (2): 97–105 (in Russian).
8. De Castro A.L., Tavares A.V., Campos C., Fernandes R.O., Siqueira R., Conzatti A., Bicca A.M., Fernandes T.R., Sartório C.L., Schenkel P.C., Belló-Klein A., da Rosa Araujo A.S. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 391 (1–2): 22–29. DOI: 10.1016/j.mce.2014.04.010.
9. Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V. Vliyanie yodsoderzhashchikh gormonov shchitovidnoy zhelezy na sintez belkov teplovogo shoka v mozge krysv pri stresse i adaptatsii [Impact of iodine-containing thyroid hormones on synthesis of heat shock proteins in rat brain under stress and adaptation]. *Vestnik VGMU.* 2014; 14 (2): 18–25 (in Russian).
10. Naumenko V.A., Chertov A.D. Soderzhanie TTG i BSY v krovi krysv pri vozdeystvii na organizm nizkoy temperatury i v usloviyakh giperkholesterinemii [TSH and BSI blood level in rats under temperatures and hypercholesterolemia]. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2014; 8 (76): 47–49 (in Russian).
11. Sulagaev F.V., Yakovlev S.G., Semenov V.G. Bioaminyy profil' struktur endokrinnykh zhelez u telyat v usloviyakh adaptatsii k kholodu [Bioamine profile of endocrine gland in calves under cold adaptation]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Bauman.* 2012; 210: 221–225 (in Russian).
12. Gallick H.L., Lucas C.E., Ledgerwood A.M., Grabow D., Brown T.R., Bagchi N. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *CircShock.* 1987; 21 (2): 111–119.
13. Myalin A.N., Mozerov S.A., Anaskin S.G., Chekushkin A.A., Yunyashina Yu.V. Vliyanie gemorragicheskogo shoka na morfofunktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy [Impact of hemorrhagic shock on morphofunctional state of thyroid gland]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2011; 4: 21–27 (in Russian).
14. Tapbergenov S.O., Gann V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti fiziologicheskikh doz tiroksina na aktivnost' nekotorykh fermentov mitokhondriy pri neyrogenom i radiatsionnom stresse [Comparative evaluation of thyroxine physiological doses on the activity of some mitochondrial enzymes under neurogenic and radiation stress]. *Uspekhi sovrem. estestvoznaniya.* 2013; 5: 51–53 (in Russian).
15. Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Luzhnova S.A. Vliyanie antioksidantov na morfometricheskie pokazateli shchitovidnoy zhelezy raznovozrastnykh krysv v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [Impact of antioxidants on morphometric parameters of uneven-aged rats' thyroid gland under immobilization stress]. *Biomeditsina.* 2014; 1 (3): 78–82 (in Russian).
16. Korenevskaya N.A. Mekhanizmy povysheniya yodsoderzhashchimi tireoidnymi gormonami ustoychivosti periodonta i emali zubov k khronicheskomu stressovomu vozdeystviyu [Mechanisms of increase-

- ing the resistance of periodontal and tooth enamel to chronic stress by iodine-containing thyroid hormones]. *Vestnik VGMU*. 2015; 14 (5): 100–107 (in Russian).
17. Malyshev I.Yu., Golubeva L.Yu., Bozhko A.P., Gorodetskaya I.V. Rol' lokal'nykh stress-limitiruyushchikh sistem miokarda v protekornom kardial'nom effekte malykh doz tireoidnykh gormonov pri immobilizatsionnom stresse u krysov [Role of local stress-limiting myocardial systems in protective cardiac effect of low doses of thyroid hormones in rats under immobilization stress]. *Ros. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2000; (1): 62–67 (in Russian).
 18. Alvarez-Dolado M., González-Moreno M., Valencia A., Zenke M., Bernal J., Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J. Neurochem*. 1999; 73 (6): 2240–2249. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0732240.x.
 19. Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A., Evdokimova O.V. Perifericheskie mekhanizmy stress-protektornogo effekta yodsoderzhashchikh gormonov shchitovidnoy zhelezy [Peripheral mechanisms of stress-protective effect of iodine-containing thyroid hormones]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 15 (6): 41–53 (in Russian).
 20. Remaud S., Ortiz F.C., Perret-J.M., Aigrot Marie-Stéphane, Gothié J.D., Fekete C., Kvártá-Papp Z., Gerben B., Langui D., Lubetzki C., Angulo M.C., Zalc B., Demeneix B. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain. *Elife*. 2017; 6: 29996. DOI: 10.7554/eLife.29996.
 21. Gothié J.D., Sébillot A., Luongo C., Legendre M., Nguyen C.V., Le Blay K., Perret-Jeanneret M., Remaud S., Demeneix B.A. Adult neural stem cell fate is determined by thyroid hormone activation of mitochondrial metabolism. *Mol. Metab*. 2017; 6 (11): 1551–1561. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.08.003.
 22. Seghieri G., Bardini G., Fascetti S., Moruzzo D., Franconi F. Stroke is related to lower serum thyrotropin levels in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 62 (3): 203–209. DOI: 10.1016/j.diabres.2003.08.001.
 23. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D.J., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association*. 2014; 45 (7): 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
 24. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.* 2016; 56: 8–17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016.
 25. Alevizaki M., Syntou M., Xynos K., Alevizaki C.C., Vemmos K.N. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006; 65 (3): 369–372. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02606.x.
 26. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. Faktory riska razvitiya ishemicheskogo insulta v arteriyakh karotidnoy sistemy u muzhchin i zhenshchin [Risk factors for development of ischemic stroke in carotid arterial system in males and females]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2018; 12 (1): 5–11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1 (in Russian).
 27. Zhang S., Zhao X., Xu S., Yuan J., Si Z., Yang Y., Qiao S., Xu X., Wang A. Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 272. DOI: 10.1186/s12883-019-1509-x.
 28. Suda S., Muraga K., Kanamaru T., Okubo S., Abe A., Aoki J., Suzuki K., Sakamoto Y., Shimoyama T., Nito C., Kimura K. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2016; 368: 89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.063.
 29. Alevizaki M., Syntou M., Xynos K., Pappa T., Vemmos K.N. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37 (8): 651–657. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01839.x.
 30. Ambrosius W., Kazmierski R., Gupta V., Warot A.W., Adamczewska-Kociałkowska D., Błazejewska A., Ziemnicka K., Nowinski W.L. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011; 119 (3): 139–143. DOI: 10.1055/s-0030-1267918.
 31. Qiu M., Fang M., Liu X. Low free triiodothyronine levels predict symptomatic intracranial hemorrhage and worse short-term outcome of thrombolysis in patients with acute ischemia stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (45): 8539. DOI: 10.1097/MD.00000000000008539.

32. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Impact of Thyroid Hormone Levels on Functional Outcome in Neurological and Neurosurgical Early Rehabilitation Patients. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 4719279. DOI: 10.1155/2017/4719279.
33. Suda S., Shimoyama T., Nagai K., Arakawa M., Aoki J., Kanamaru T., Suzuki K., Sakamoto Y., Takeshi Y., Matsumoto N., Nishiyama Y., Nito C., Mishina M., Kimura K. Low Free Triiodothyronine Predicts 3-Month Poor Outcome After Acute Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (10): 2804–2809.
34. Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Trubnikova N.N., Belotserkovskaya M.A., Sautkina T.Yu., Svinar' V.V. Tireoidnaya disfunktsiya kak novyy faktor, vliyayushchiy na tyazhest' i iskhod ostrogo ishemicheskogo insulta [Thyroid dysfunction as a new factor affecting severity and outcome of acute ischemic stroke]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii.* 2017; 2 (2–3): 313–320 (in Russian).
35. Xu X.Y., Li W.Y., Hu X.Y. Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 3470490. DOI: 10.1155/2016/3470490.
36. Lamba N., Liu C., Zaidi H., Broekman M.L.D., Simjian T., Shi C., Doucette J., Ren S., Smith T.R., Mekary R.A., Bunevičius A. A prognostic role for Low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018; 169: 55–63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.03.025.
37. Jiang X., Xing H., Wu J., Du R., Liu H., Chen J., Wang J., Wang C., Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke – a meta analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 16256. DOI: 10.1038/s41598-017-16564-2.
38. Chaker L., Baumgartner C., den Elzen W.P.J., Collet T., Arfan Ikram M., Blum M.R., Dehghan A., Drechsler C., Luben R.N., Portegies M.L.P., Iervasi G., Medici M., Stott D.J., Dullaart R.P., Ford I., Bremner A., Newman A.B., Wanner C., Sgarbi J.A., Dörr M., Longstreth W.T., Psaty B.M., Ferrucci L., Maciel R.M.B., Westendorp R.G., Jukema J.W., Ceresini G., Imaizumi M., Hofman A., Bakker S.J.L., Franklyn J.A., Khaw K.T., Bauer D.C., Walsh J.P., Razvi S., Gussekloo J., Völzke H., Franco O.H., Cappola A.R., Rodondi N., Peeters R.P. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (11): 4270–4282. DOI: 10.1210/jc.2016-2255.
39. Delpont B., Aboa-Eboulé C., Durier J., Petit J.M., Dumas A., Legris N., Daubail B., Giroud M., Béjot Y. Associations between Thyroid Stimulating Hormone Levels and Both Severity and Early Outcome of Patients with Ischemic Stroke. *Eur. Neurol.* 2016; 76 (3–4): 125–131. DOI: 10.1159/000449055.
40. Dhital R., Poudel D., Tachamo N., Gyawali B., Basnet S., Shrestha P., Karmacharya P. Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (12): 2926–2934. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.015.
41. Pantos C., Mourouzis C., Katramadou M., Saranteas T., Mourouzis I., Karageorgiou H., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Asimacopoulos P., Cokkinos D.V. Decreased vascular reactivity to alpha1 adrenergic stimulation in the presence of hypothyroid state: a part of an adaptive response? *Int. Angiol.* 2006; 25 (2): 216–220.
42. Taddei S., Caraccio N., Viridis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., Salvetti A., Ferrannini E., Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3731–3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.
43. Oshinaik O., Ogbera A., Azenabor A., Ojelabi O., Dada A. Effect of sub-clinical hypothyroidism on clinical severity in first-ever acute ischemic stroke. *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2015; 25 (2): 95–98.
44. Mendes-de-Aguiar C.B., Alchini R., Decker H., Alvarez-Silva M., Tasca C.I., Trentin A.G. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (14): 3117–3125. DOI: 10.1002/jnr.21755.
45. Lemkine G.F., Raji A., Alfama G., Turque N., Hassani Z., Alegria-Prévoit O., Samarut J., Levi G., Demeneix B.A. Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. *FASEB J.* 2005; 19 (7): 863–865. DOI: 10.1096/fj.04-2916fje.
46. Bykova O.N., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Razumovskiy M.A., Chokmosov M.S. Kognitivnye narusheniya u patsientov, stradayushchikh gipotireozom, perenesshikh ishemicheskij insult v bassejny levooy vnutrenney sonnoy arterii [Cognitive impairment in patients with hypothyroidism after is-

- chemic stroke of left internal carotid artery]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016; 2 (54): 108–110 (in Russian).
47. Wang Q., Li Y.J., Lu B.X., Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. Effects of thyroid hormone on cognitive function in rats with chronic cerebral ischemia. *Academic Journal of the First Medical College of PLA*. 2005; 25 (1): 106–108.
48. Taroza S., Rastenytė D., Burkauskas J., Podlipskytė A., Mickuvienė N. Lower serum free triiodothyronine levels are associated with symptoms of depression after ischemic stroke. *J. Psychosom. Res.* 2019; 122: 29–35. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.04.018.
49. Chen H., Wu Y., Huang G., He W., Lin S., Zhang X., He J. Low Tri-iodothyronine Syndrome is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2018; 26 (12): 1222–1230. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.007.
50. Szlejf C., Suemoto C.K., Santos I.S., Lotufo P.A., Hauelsen M.F., Diniz S., Barreto S.M., Benseñor I.M. Thyrotropin level and cognitive performance: Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 87: 152–158. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.017.
51. Xi L., Wang J., Zheng H., Wang Q. Mechanism of cytoprotective effect of thyroid hormone on the hippocampus of rats with chronic cerebral ischemia. *Nan Fang yi ke da xue xue bao. Journal of Southern Medical University*. 2013; 33 (5): 765–768.
52. Mdzinarishvili A., Sutariya V., Talasila P.K., Geldenhuys W.J., Sadana P. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2013; 3 (4): 309–317. DOI: 10.1007/s13346-012-0117-8.
53. Genovese T., Impellizzeri D., Ahmad A., Cornelius C., Campolo M., Cuzzocrea S., Esposito E. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res.* 2013; 1513: 92–102. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.03.001.
54. Aguirre A., Gallo V. Reduced EGFR signaling in progenitor cells of the adult subventricular zone attenuates oligodendrogenesis after demyelination. *Neuron Glia Biol.* 2007; 3 (3): 209–220.
55. Dawson M.R., Polito A., Levine J.M., Reynolds R. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 24 (2): 476–488. DOI: 10.1016/s1044-7431(03)00210-0.
56. Ihrie R.A., Shah J.K., Harwell C., Levine J., Guinto C.D., Lezameta M., Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. Persistent sonic hedgehog signaling in adult brain determines neural stem cell positional identity. *Neuron*. 2011; 71 (2): 250–262. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.018.
57. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog. Neurobiol.* 2011; 93 (2): 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007.
58. Yankovich R.V., Berezovskiy V.A., Levashov M.I. Vliyanie preryvistoy gipoksii na morfofunktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy i pecheni [Effect of intermittent hypoxia on the morphofunctional state of the thyroid gland and liver]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (5): 553–561 (in Russian).
59. Yanko R.V. Morfofunktsional'ni zmini shchitopodibnoï zalozi molodikh shchuriv za umov normobarichnoï gipoksii [Morphofunctional changes of the thyroid gland in young rats under normobaric hypoxia]. *Fiziol. zhurn.* 2013; 59 (3): 65–71 (in Ukrainian).
60. Yanko R.V., Berezovskiy V.Ya., Zhernokl'ov U.O., Litovka I.G. Reaktsiya shchitopodibnoï zalozi spontanno-gipertenzivnikh shchuriv na diyu dozovanoï normobarichnoï gipoksii v osinniy period [Reaction of thyroid gland of spontaneously hypertensive rats to dosed normobaric hypoxia (autumn study)]. *Problemi endokrinnoï patologii*. 2017; 1: 80–86 (in Ukrainian).
61. Berezovskiy V.Ya., Yanko R.V., Litovka I.G., Zamors'ka T.M., Chaka O.G. Vpliv dozovanoï normobarichnoï gipoksii na morfologichni pokazniki stanu parenkhimi shchitovidnoï zalozi [Influence of dosed normobaric hypoxia on morphological parameters of thyroid parenchyma]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2011; 9 (3): 38–40 (in Ukrainian).
62. Vasil'eva E.V., Tararak T.Ya., Vasil'eva N.A., Balykin M.V. Vliyanie preryvistoy gipobaricheskoy gipoksii na morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on morphofunctional changes in thyroid gland]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya i ekologiya*. 2008; 8: 8–98 (in Russian).
63. Vasil'eva E.V., Slobodnyuk N.A., Antipov I.V., Balykin M.V. Morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy pri deystvii preryvistoy gipoksicheskoy gipoksii [Morphofunctional changes in

- thyroid gland under intermittent hypoxic hypoxia]. *Ekologicheskaya fiziologiya i meditsina: nauka, obrazovanie, zdorov'e naseleniya: materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Ecological physiology and medicine: Science, education, public health: Proceedings of the All-Russian conference with international participation]. Ul'yanovsk; 2012: 34–35 (in Russian).
64. Erkenova L.D. Morfologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri gipotireoze [Morphological changes of the brain in hypothyroidism]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2012; 1 (130): 197–199 (in Russian).
65. Mozerov S.A., Erkenova L.D. Morfologicheskie izmeneniya v gipotalamuse pri eksperimental'nom gipotireoze [Morphological changes in hypothalamus in experimental hypothyroidism]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 12 (2): 321–324 (in Russian).
66. Sabanova R.K. Ekologicheskie faktory, vliyayushchie na sintez yodsoderzhashchikh soedineniy v shchitovidnoy zheleze [Environmental factors affecting the synthesis of iodine-containing compounds in thyroid gland]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012; 11: 68–69 (in Russian).
67. Sorokina I.V., Sherstyuk S.A., Remneva N.A. Vliyanie VICH-infektsii materi na sostoyanie sosudistogo rusla shchitovidnoy zhelezy ploda [Influence of mother's HIV infection on the state of the vascular bed of fetus thyroid gland]. *Patologiya*. 2011; 8 (2): 40–42 (in Russian).
68. Sherstyuk S.A., Sorokina I.V. Morfologicheskie osobennosti shchitovidnoy zhelezy detey, umershikh v vozraste do 6 mesyatshev, ot VICH-infitsirovannykh materey [Morphological characteristics of thyroid gland in children who were born from HIV-infected mothers and died before the age of 6 months]. *Morfologiya*. 2011; 3: 75–78 (in Russian).
69. Loubopoulos A., Mourouzis I., Karapanayiotides T., Nousiopoulou E., Chatzigeorgiou S., Mavridis T., Kokkinakis I., Touloumi O., Irinopoulou T., Chouliaras K., Pantos C., Karacostas D., Grigoriadis N. Changes in thyroid hormone receptors after permanent cerebral ischemia in male rats. *J. Mol. Neurosci*. 2014; 54 (1): 78–91. DOI: 10.1007/s12031-014-0253-3.
70. Zhang Y., Meyer M.A. Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with acute ischemic stroke. *Stroke Res. Treat.* 2010; 2010: 290678. DOI: 10.4061/2010/290678.
71. Margail I., Royer J., Lerouet D., Ramaugé M., Le C., Goascogne W., Li W., Plotkine M., Pierre M., Courtin F. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in astrocytes after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25 (4): 468–476. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600041.
72. Dettling J., Franz C., Zimmermann U., Lee S.C., Bress A., Brandt N., Feil R., Pfister M., Engel J., Flamant F., Rüttiger L., Knipper M. Autonomous functions of murine thyroid hormone receptor TR α and TR β in cochlear hair cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 382 (1): 26–37. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.025.
73. Singh B.K., Yen P.M. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2017; 3: 8. DOI: 10.1186/s40842-017-0046-z.
74. Trentin A.G., Neto M.V. T3 affects cerebellar astrocyte proliferation, GFAP and fibronectin organization. *Neuroreport*. 1995; 6 (2): 293–296. DOI: 10.1097/00001756-199501000-00017.
75. Tatsumi K., Haga S., Matsuyoshi H., Inoue M., Manabe T., Makinodan M., Wanaka A. Characterization of cells with proliferative activity after a brain injury. *Neurochem. Int.* 2005; 46 (5): 381–389. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.12.007.
76. Shulga A., Blaesse A., Kysenius K., Huttunen H.J., Tanhuanpää K., Saarma M., Rivera C. Thyroxin regulates BDNF expression to promote survival of injured neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2009; 42 (4): 408–418. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.09.002.
77. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D., Cheng S.Y., Zhu X., Lechleiter J.D. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017; 37 (2): 514–527. DOI: 10.1177/0271678X16629153.
78. Sadana P., Coughlin L., Burke J., Woods R., Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J. Neurol. Sci.* 2015; 354 (1–2): 37–45. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.042.
79. Talhada D., Feiteiro J., Costa A.R., Talhada T., Cairrão E., Wieloch T., Englund E., Santos C.R., Gonçalves I., Ruscher K. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7 (1): 216. DOI: 10.1186/s40478-019-0866-4.
80. Fanibunda S.E., Desouza L.A., Kapoor R., Vaidya R.A., Vaidya V.A. Thyroid Hormone Regulation of Adult Neurogenesis. *Vitam. Horm.* 2018; 106: 211–251. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.006.

81. Remaud S., Demeneix B. Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales. Thyroid hormones regulate neural stem cell fate. *Biol. Aujourd'hui*. 2019; 213 (1–2): 7–16. DOI: 10.1051/jbio/2019007.
82. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam. Horm.* 2018; 106: 67–96. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.001.
83. Davis P.J., Sudha T., Lin H.Y., Mousa S.A. Thyroid Hormone, Hormone Analogs, and Angiogenesis. *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 353–362. DOI: 10.1002/cphy.c150011.
84. Schmohl K.A., Mueller A.M., Dohmann M., Spellerberg R., Urnauer S., Schwenk N., Ziegler S.I., Bartenstein P., Nelson P.J., Spitzweg C. Integrin $\alpha\beta 3$ -Mediated Effects of Thyroid Hormones on Mesenchymal Stem Cells in Tumor Angiogenesis. *Thyroid*. 2019; 29 (12): 1843–1857. DOI: 10.1089/thy.2019.0413.
85. Manuylova Yu.A., Shvedova A.E. Novosti mirovoy tireoidologii [News of world thyroidology]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2014; 10 (3): 28–35 (in Russian).
86. Kuchmin A.N. Osobennosti tireoidnogo statusa u otdel'nykh bol'nykh s rezistentnoy giperkholesterinemiey. Vzgl'yad na problem [Characteristics of thyroid status in some patients with resistant hypercholesterolemia. View of the problem]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2013; 1 (41): 60–63 (in Russian).
87. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013; 23 (6): 646–653. DOI: 10.1089/thy.2011.0499.
88. Petrova Yu.A., Levkina E.G., Chistilina A.N. Prognosticheskoe znachenie vysoko normal'nogo sodержaniya tireotropnogo gormona v zavisimosti ot ranga indeksa massy tela [Predictive value of a highly normal thyroid-stimulating hormone depending on the body mass index]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2016; 4: 44–48 (in Russian).
89. Avdey G.M. Gormonal'nye narusheniya u bol'nykh s nachal'nymi proyavleniyami khronicheskoy ishemii golovnogo mozga pri tserebral'nom ateroskleroze [Hormonal disorders in patients with first manifestations of chronic cerebral ischemia in cerebral atherosclerosis]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2007; 4 (14): 62–67 (in Russian).
90. Smetanina M.V. Morfometricheskaya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy pri razlichnykh modelyakh ateroskleroza [Morphometric characteristics of thyroid gland in different models of atherosclerosis]. *Morfologicheskie vedomosti*. 2014; 1: 106–111 (in Russian).
91. Aleksandrova N.V. Adaptivno-kompensatornye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy pri eksperimental'noy gipoksii [Adaptive-compensatory changes in the thyroid gland under experimental hypoxia]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2005; 32: 88–91 (in Russian).
92. Vorontsova Z.A., Smirnov K.A. Sinteticheskie vozmozhnosti sekretornykh neyronov gipotalamusa i shchitovidnoy zhelezy v usloviyakh gipoksii [Synthetic capabilities of secretory hypothalamic neurons and thyroid gland in hypoxia]. *Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke*. 2012; 14 (2): 39–40 (in Russian).
93. Richalet J.P., Letournel M., Souberbielle J.C. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 299 (6): 1685–1692. DOI: 10.1152/ajpregu.00484.2010.
94. Rumyantseva T.A., Crishtop V.V., Lencher O.S. Kachestvennaya morfofunktional'naya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy kryz pri ostroy gipoksii golovnogo mozga v rannie sroki [Qualitative morphofunctional characteristics of thyroid gland in rats with primary acute cerebral hypoxia in the early stages]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2016; 6 (3): 102–106 (in Russian).
95. Sadykova G.S., Dzhunusova G.S. Funktsional'nye osobennosti endokrinnykh sistem u zhiteley vysokogor'ya [Functional features of endocrine systems in the inhabitants of the highlands]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 4: 943–947 (in Russian).
96. Mozerov S.A., Myalin A.N., Chekushkin A.A., Kuznetsov I.M. Morfofunktional'naya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy pri termicheskom ozhoge i ostroy krovopotere [Morphofunctional characteristics of thyroid gland in thermal burns and acute blood loss]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region*. 2008; 2: 21–25 (in Russian).
97. Amira S., Nagwa S.S., AymanAdb-Elrahman M.N., Tamer S., Amany F.M. Thyroid dysfunction and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to severity and exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62: 567–574.
98. Khalil O.A., Monkez M. Y., Ayman M.E.M. Sadek, Ashraf K., Ghada M.S., Fawzi M.S. Evaluation of Thyroid dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in medical intensive care unit of Zagazig University Hospitals Osama. *International Journal of Advanced Research*. 2016; 4: 270–281.

99. Koplík E.V. Rol' struktur mindalevidnogo kompleksa mozga v gormonal'nykh mekhanizmaxh rezistentnosti krysa k emotsional'nomu stress [Amygdala role in the hormonal mechanisms of rats' resistance to emotional stress]. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2015; 11 (2) (57): 141 (in Russian).
100. Crishtop V.V., Rumyantseva T.A., Agadzhanova L.S. Stroenie shchitovidnoy zhelezy u krysa s raznoy stressoustoychivost'yu pri tserebral'noy gipoperfuzii [Structure of the thyroid gland in rats with different stress tolerance during cerebral hypoperfusion]. *Morfologiya*. 2019; 156 (5): 65–69 (in Russian).
101. Crishtop V.V., Rumyantseva T.A., Nikonorova V.G. Tipologicheskie i polovye osobennosti morfologii shchitovidnoy zhelezy pri dlitel'noy subtotal'noy gipoksii golovnogo mozga u krysa [Typological and sexual characteristics of thyroid morphology in long-term subtotal brain hypoxia in rats]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2019; 9 (4): 30–38 (in Russian).
102. Crishtop V.V., Pakhrova O.A., Rumyantseva T.A. Razvitie permanentnoy gipoksii golovnogo mozga u krysa v zavisimosti ot individual'nykh osobennostey vysshey nervnoy deyatel'nosti i pola [Dynamics of permanent cerebral hypoxia in rats depending on individual features of higher nervous activity and sex]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13 (4): 654–659. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129> (in Russian).

Received 17 August 2020; accepted 13 December 2020.

Information about the authors

Crishtop Vladimir Vladimirovich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Group “3D Printing of Functional Nanomaterials”, ITMO University. 191024, Russia, St. Petersburg, Lomonosov St., 9; e-mail: chrishtop@scamt-itmo.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

Rumyantseva Tat'yana Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Anatomy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russia, Yaroslavl', Revolyutsionnaya St., 5; e-mail: rum-yar@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8035-4065>.

Никонорова Варвара Геннадьевна – младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева». 153012, Россия, г. Иваново, ул. Советская, 45; e-mail: bgnikon@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

Nikonorova Varvara Gennad'evna, Junior Researcher, Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev. 153012, Russia, Ivanovo, Sovetskaya St., 45; e-mail: bgnikon@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

For citation

Crishtop V.V., Rumyantseva T.A., Nikonorova V.G. Neyroprotektorny efekt gormonov shchitovidnoy zhelezy pri tserebral'noy gipoperfuzii [Neuroprotective effect of thyroid hormones in cerebral hypoperfusion]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 1: 6–25. DOI: [10.34014/2227-1848-2021-1-6-25](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-1-6-25) (in Russian).