

# ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ВНЕШНЕМ ПЕРЕГРЕВАНИИ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗА

Кучук Э.Н., Шуст Л.Г.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*кафедра патологической физиологии*

**Актуальность.** Температура тела является определяющим фактором для всех реакций, протекающих в живом организме. В то же время температура - это один из важнейших естественных экологических факторов. Известно, что тиреоидные гормоны увеличивают метаболическую активность практически всех тканей организма. Резко возрастает использование различных веществ в энергетических процессах, усиливается теплообразование. Механизмы, включающие деятельность ГГНС и системы гипофиз - щитовидная железа, имеют ведущее значение в регуляции функций не только в норме, но и при патологических состояниях, а в ряде случаев определяют генез многих заболеваний. Это объясняется важной биологической ролью гормонов гипофиза, коры надпочечников и щитовидной железы в реакциях адаптации организма к условиям его существования и связано с широким спектром участия этих гормонов в обменных процессах. В последние годы показана тесная отрицательная корреляционная связь между концентрацией тиреоидных гормонов, играющих важную роль в терморезистентности организма, и сдвигами температуры тела при перегревании и переохлаждении (1). Установлено, что активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы зависит от функционального состояния печени,

ее детоксикационной функции. Кроме того, в исследованиях показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы» (2), синтезируемых гепатоцитами, что также обуславливает значимость функционального состояния печени, в механизмах терморегуляции.

**Цель работы** - выяснить особенности изменения температуры тела на действие высокой внешней температуры и бактериального эндотоксина у крыс с экспериментальным гипер- и гипотиреозом.

**Материалы и методы исследования.** Опыты выполнены на белых крысах массой 160-200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40-42°C. Для создания модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (LPS) пирогенал (производство НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили однократно крысам внутривенно (5.0 мкг/кг). Температуру кожи и ректальную температуру измеряли у животных с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Концентрацию НЭЖК определяли ферментативным колориметрическим методом К. Falholf et al. (6) с использованием наборов фирмы «Wako Chemicals GmbH» (Германия). Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) митохондрий печени определяли по методике, разработанной Ф.Е. Путилиной и Н.Д. Ещенко (5), а активность цитохром - с-оксидазы (ЦО) – методом, предложенным В.И. Малюк (4).

Экспериментальный гипотиреоз у животных воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина). Мерказолил в дозе 25 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили интрагастрально. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), соответствующий по строению и действию естественному гормону щитовидной железы, который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг.

Содержание гормонов в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью тест-наборов соответствующих фирм: АКТГ–«Sorin Biomedica» (Италия); ТТГ–«Mellinclerodt Diagnostica» (Германия); Т3, Т4, кортизола и инсулина–наборами производства ИБОХ НАН РБ (3). Радиоактивность проб определяли на жидкостно–сцинтилляционном счётчике LS-5500 фирмы «Beckman» (США). Концентрацию гормонов в плазме крови выражали соответственно: ТТГ в мМЕ/л, Т3 и Т4 в нМоль/л. Все

полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики. Достоверность результатов оценивалась при «р» меньше 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Опыты показали, что кратковременное пребывание крыс в термокамере (40-420С), приводит к повышению ректальной температуры на 1.6, 2.1 и 2.50С у крыс через 15, 30 и 60 минут соответственно и сопровождается значительными изменениями уровня глюкозы, общих липидов и концентрации НЭЖК в плазме крови. Уровень глюкозы в крови у крыс сначала (15 мин) повышался (на 23.6%), затем (30 мин) понижался (на 15.4%) и к 60 мин возвращался к исходному значению. Концентрация НЭЖК понижалась (на 27.1%) уже через 15 мин и оставалась низкой в течение всего периода исследования. Уровень общих липидов в плазме на 15, 30 и 60 мин перегревания понижался на 24.4%, 35.9% и 33.3%.

Внутрибрюшинное введение LPS (5.0 мкг/кг) крысам (n=12) приводило к повышению температуры тела на 1.20С (p<0.05) и 1.00С (p<0.05) через 120 и 180 минут после введения препарата. Развитие лихорадки у крыс сопровождалось гипергликемией и гиперлипидемией. Уровень глюкозы в крови у крыс повышался на 36.4% и 27.2%, концентрация НЭЖК на 24.5% и 28.7%; а содержание общих липидов возрастало на 20.0% и 18.9% через 120 и 180 мин после введения ЛПС, соответственно.

Исследование влияния перегревания и внутривенного введения липополисахарида на потребление животными кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени СДГ и ЦО и изучение утилизации НЭЖК при этих состояниях дало основание заключить, что липополисахарид стимулирует процессы энергетического обмена в организме, а перегревание их тормозит.

Установлено, что через 30 и 60 мин от начала перегревания в плазме крови у крыс (n=7) понижается уровень ТТГ (на 21.1%,p<0.05 и 17.9%,p<0.05) и концентрация Т3 на 35.6% (p<0.05) и 39.5%(p<0.05). Концентрация Т4 понижалась на 30.0% (p<0.05) к 30 мин перегревания, а затем к 60 мин возвращалась к исходному значению. Внутрибрюшинное введение LPS через 30 и 60 мин после инъекции вызывало повышение уровня ТТГ (до 118.9%,p<0.05 и 115.8%, p<0.05) и понижение концентрации Т4 (на 51.0%,p<0.05 и 27.0%,p<0.05). Концентрация Т3 понижалась на 34.2%, если действие препарата длилось 60 мин. Таким образом, при гипертермии, вызванной как воздействием высокой внешней температуры (30 мин.), так и развитием эндотоксиновой лихорадки, у крыс снижается содержание Т3 и Т4 в

плазме крови. Однако под влиянием перегревания концентрация ТТГ в плазме крови понижается, а при пирогеналовой лихорадке - повышается.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у гипертиреозидных животных активируются процессы теплообразования. Опыты показали, что интрагастральное введение животным экзогенного трийодтиронина в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг приводит к повышению ректальной температуры (на  $0.7^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0.05$ ,  $n = 10$ ). Одновременно отмечалось повышение активности СДГ (на 20.3%  $p < 0.05$ ,  $n = 7$ ) и ЦО (на 14.7%,  $p < 0.05$ ,  $n = 7$ ) митохондрий печени. Активность СДГ и ЦО митохондрий печени крыс контрольной группы (введение в желудок 1% крахмального раствора) составляла  $23.4 \pm 0.31$  мкМоль/мг/час ( $n = 7$ ) и  $475 \pm 10.3$  нМоль/мг/мин ( $n = 6$ ). Концентрация Т3 и Т4 в плазме крови крыс в контроле (интрагастральное введение 1% крахмального раствора) составляла  $1.23 \pm 0.11$  нМоль/л ( $n = 7$ ) и  $44.7 \pm 3.15$  нМоль/л ( $n = 7$ ), в опыте ( $n = 8$ ) –  $1.90 \pm 0.16$  и  $17.2 \pm 2.04$  нМоль/л, т.е. концентрация Т3 в опытной группе животных повышалась в 1.5 раза ( $p < 0.05$ ), а Т4 уменьшалось в 2.6 раза ( $p < 0.05$ ). В опытах на крысах также выявлено, что хотя интрагастральное введение трийодтиронина (30 мкг/кг) в течение 20 дней приводит к повышению температуры тела, однако развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывалось на скорости перегревания, в то же время продолжительность жизни таких животных в условиях воздействия высокой ( $40-42^{\circ}\text{C}$ ) внешней температуры возрастала на 16.1% ( $p < 0.05$ ) и составляла  $97 \pm 3$  мин ( $n = 8$ ). Действие LPS (5.0 мкг/кг) в условиях экспериментального гипертиреоза у крыс проявлялось более высокими значениями ректальной температуры. Однако степень подъема температуры тела животных с повышенной под влиянием трийодтиронина ректальной температурой при развитии эндотоксической лихорадки мало отличается от таковой у эутиреоидных животных (в контроле).

Таким образом, развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости перегревания и степени подъема температуры тела на действие эндотоксина.

В опытах на крысах установлено, что интрагастральное введение в течение 20 дней тиреостатика мерказолила в дозе 25 мг/кг приводит к снижению температуры тела, концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови. Так, до начала введения мерказолила ректальная температура у крыс опытной группы составляла  $37.6 \pm 0.11^{\circ}\text{C}$  ( $n = 10$ ), а у животных контрольной группы (которым в дальнейшем вводили 1% раствор крахмала)  $37.5 \pm 0.10^{\circ}\text{C}$  ( $n = 8$ ). Через 20 дней различие в значениях ректальной

температуры у животных между группами достигало  $1.0^{\circ}\text{C}$  ( $p<0.05$ ). Понижение температуры тела у крыс в условиях экспериментального гипотиреоза сопровождалось снижением уровня потребления животными кислорода и активности СДГ и ЦО митохондрий печени.

Концентрация Т3 и Т4 в плазме крови у опытных животных через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения крахмального раствора мерказолила по сравнению с контрольными животными (введение в желудок 1% крахмального раствора) снижалась в 2.7 раза ( $p<0.05$ ) и 3.5 раза ( $p<0.05$ ) и составляла соответственно  $0.51\pm 0.09$  нМоль/л ( $n=8$ ) и  $14.2\pm 0.87$  нМоль/л ( $n=7$ ).

Перегревание животных с гипофункцией щитовидной железы приводило, по сравнению с интактными животными, к более значительному повышению температуры тела и большей скорости развития гипертермии. Кратковременное перегревание гипотиреоидных крыс в термокамере ( $40-42^{\circ}\text{C}$ ), приводящее к повышению ректальной температуры на  $3.2^{\circ}\text{C}$  и  $4.0^{\circ}\text{C}$  через 15 и 30 мин, сопровождалось более значительным снижением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. У крыс с экспериментальным гипотиреозом действие температурного фактора в течение 30 мин сопровождалось снижением в плазме крови уровня Т3 и Т4 на 78.2% ( $p<0.05, n=7$ ) и 60.5% ( $p<0.05, n=6$ ) соответственно, по сравнению с уровнем гормонов в крови животных контрольной группы (действие одного тиреостатика). Концентрация Т3 и Т4 в плазме крови крыс ( $n=7$ ), получавших в течение 20 дней интрагастрально только 1% крахмальный раствор, а затем подвергшихся перегреванию в течение 30 мин, снижалась на 27.8% ( $p<0.05$ ) и 36.9% ( $p<0.05$ ) и составляла  $0.94\pm 0.07$  нМоль/л и  $32.1\pm 3.03$  нМоль/л. Продолжительность жизни гипотиреоидных крыс в условиях воздействия высокой внешней температуры сокращалась на 20.3% ( $p<0.05$ ) и составляла  $64\pm 4$  мин ( $n=8$ ).

Развитие эндотоксической лихорадки у крыс с экспериментальным гипотиреозом протекало вяло. Ректальная температура у животных, подвергшихся воздействию в течение 20 дней тиреостатика мерказолила, через 120 и 180 мин после внутрибрюшинной инъекции LPS ( $5.0$  мкг/кг) повышалась на  $0.7^{\circ}\text{C}$  ( $n=8$ ) и  $0.5^{\circ}\text{C}$  ( $n=7$ ), а у животных контрольной группы, которым вводили интрагастрально только 1% раствор крахмала возрастала на  $1.2^{\circ}\text{C}$  ( $p<0.05, n=10$ ) и  $1.0^{\circ}\text{C}$  ( $p<0.05, n=10$ ) соответственно. Действие эндотоксина ( $5.0$  мкг/кг) у гипотиреоидных крыс не сопровождалось достоверными сдвигами содержания Т3 и Т4 в плазме крови по сравнению с уровнем йодсодержащих гормонов в крови животных только с экспериментальным гипотиреозом.

**Выводы.** Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что ответная реакция организма на перегревание отличается от реакции на введение бактериального эндотоксина изменениями в гормональных звеньях терморегуляции. При гипертермии понижается, а при эндотоксиновой лихорадке повышается активность и тиреотропной функции гипофиза.

Уровень Т3 и Т4 в крови имеет важное значение в механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина и высокой внешней температуры.

У крыс с экспериментальным гипотиреозом перегревание сопровождается более значимым снижением уровня Т3 и Т4 в плазме крови, снижением терморезистентности и большей скоростью повышения температуры тела. Угнетение функциональной активности щитовидной железы мерказолилом ослабляет развитие характерных изменений содержания йодтиронинов в плазме крови на действие в организме бактериального эндотоксина и ослабляет развитие эндотоксиновой лихорадки. Таким образом, тиреотропный статус организма определяет характер формирования терморегуляторных реакций у крыс как на действие высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина

### Список литературы

1. Божко, А.П. Повышение устойчивости организма к тепловому стрессу тиреоидными гормонами / А.П. Божко, И.В. Городецкая // Весці НАН Беларусі. Сер.біял. навук. - 1998. - №2. - С.80-83.
2. Висмонт, Ф.И. О роли детоксикационной функции печени и  $\alpha 1$  – антитрипсина крови в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / Ф.И. Висмонт, О.Г. Шуст // Бюлл. эксперим биологии и медицины. - 2000. - Т.29. - №7. - С.39-41.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Мн, 1982.
4. Малюк, В.И. Определение цитохром-с-оксидазы в митохондриях тканей/ В.И. Малюк // Вопр. мед. химии. - 1965. - Т. 2, вып. 4. - С. 88-90.
5. Путилина, Ф.Е. Активность некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в мозгу, печени и почках/ Ф.Е.Путилина, Н.Д. Ещенко // Вестн. Ленингр. ун-та. Сер. Биология. - 1969. - Вып. 4, № 21. - С. 74-78.
6. Falholf, K. An easy colorimetric micromethod for routine determination of free fatty acids in plasma / K.Falholf, B. Lund, W. Falholf // Clin. Chim. Acta. - 1973. - Vol. 46, N 1. - P. 105-111.