

ОСОБЕННОСТИ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ У КРЫС С ГИПЕР - И ГИПОТИРЕОЗОМ НА ДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОЙ ВНЕШНЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА

Кучук Э.Н., Шуст Л.Г.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра патологической физиологии, г. Минск

Ключевые слова: перегревание, бактериальный эндотоксин, гипертиреоз, гипотиреоз

Резюме: уровень T_3 и T_4 в крови имеет важное значение в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина и высокой внешней температуры. У крыс с гипотиреозом перегревание сопровождается значительным снижением уровня T_3 и T_4 в крови и большей скоростью повышения температуры тела. Угнетение функциональной активности щитовидной железы мерказолилом ослабляет развитие эндотоксиновой лихорадки.

Resume: the level of T_3 and T_4 in the blood is important in the mechanisms of the formation of thermoregulatory reactions of the body to the action of endotoxin and high external temperature. In rats with hypothyroidism, overheating is accompanied by a significant decrease in the level of T_3 and T_4 in the blood and a higher rate of increase in body temperature. Inhibition of the functional activity of the thyroid gland by mercazolilum weakens the development of endotoxin fever.

Актуальность. Известно, что тиреоидные гормоны увеличивают метаболическую активность практически всех тканей организма. Резко возрастает использование различных веществ в энергетических процессах, усиливается теплообразование. В последние годы установлено, что активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы зависит от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции [1]. Кроме того, в исследованиях показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы» [2, 6], синтезируемых гепатоцитами, что также обуславливает значимость функционального состояния печени, её детоксикационной функции, в механизмах терморегуляции.

Цель: выяснить особенности изменения активности щитовидной железы и температуры тела на действие эндотоксина и высокой внешней температуры у крыс и кроликов, а также выяснить влияние экспериментального гипо- и гипертиреоза на особенности формирования терморегуляторных реакций при лихорадке и внешнем перегревании.

Задачи: 1. Изучить особенности формирования терморегуляторных реакций у интактных крыс в условиях перегревания и действия бактериального эндотоксина.

2. Изучить особенности формирования терморегуляторных реакций у крыс с гипертиреозом в этих же условиях.

3. Изучить особенности формирования терморегуляторных реакций у крыс с гипотиреозом в этих же условиях.

4. Провести сравнительный анализ полученных данных.

Материалы и методы. Опыты выполнены на белых крысах массой 160-200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40-42⁰С. Для создания модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (LPS) пирогенал (производство НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили однократно крысам внутрибрюшинно (5.0 мкг/кг). Температуру кожи и ректальную температуру измеряли у животных с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови определяли колориметрическим методом К. Falholf et al. [5]. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) митохондрий печени определяли по методике, разработанной Ф.Е. Путилиной и Н.Д. Ещенко [4], а активность цитохром -с-оксидазы (ЦО) – методом, предложенным В.И. Малюк [3].

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. 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.

Результаты 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.. 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.

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 T_4 (на 51.0%, $p < 0.05$ и 27.0%, $p < 0.05$). Концентрация T_3 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 эндотоксической лихорадки, у крыс снижается содержание T_3 и T_4 в плазме крови. Однако под влиянием перегревания концентрация ТТГ в плазме крови понижается, а при пирогеновой лихорадке - повышается.

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°C, $p < 0.05$, $n=10$). Концентрация T_3 и T_4 в плазме крови крыс в контроле (интрагастральное введение 1% крахмального раствора) составляла 1.23 ± 0.11 нМоль/л ($n=7$) и 44.7 ± 3.15 нМоль/л ($n=7$), в опыте ($n=8$) – 1.90 ± 0.16 и 17.2 ± 2.04 нМоль/л, т.е. концентрация T_3 в опытной группе животных повышалась в 1.5 раза ($p < 0.05$), а T_4 уменьшалось в 2.6 раза ($p < 0.05$). В опытах на крысах также выявлено, что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывалось на скорости перегревания. 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). 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 ± 0.31 мкМоль/мг/час ($n=7$) и 475 ± 10.3 нМоль/мг/мин ($n=6$). 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°C) внешней температуры возрастала на 16.1% ($p < 0.05$) и составляла 97 ± 3 мин ($n=8$).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что у гипертиреоидных животных активируются процессы теплообразования. 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 ± 0.11 °C ($n=10$), а у животных контрольной группы (которым в дальнейшем вводили 1% раствор крахмала) 37.5 ± 0.10 °C ($n=8$). Через 20 дней различие в значениях ректальной температуры у животных между группами достигало 1.0°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 T_3 и T_4 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 ± 0.09 нМоль/л ($n=8$) и 14.2 ± 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°C и 4.0°C через 15 и 30 мин от начала температурного воздействия, сопровождалось и 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 по сравнению с уровнем гормонов в крови животных контрольной группы (действие одного тиреостатика) уровня T_3 и T_4 на 78.2% ($p < 0.05, n=7$) и 60.5% ($p < 0.05, n=6$) соответственно. Концентрация T_3 и T_4 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 ± 0.07 нМоль/л и 32.1 ± 3.03 нМоль/л. Продолжительность жизни гипотиреоидных крыс в условиях воздействия высокой внешней температуры сокращалась на 20.3% ($p < 0.05$) и составляла 64 ± 4 мин ($n=8$).

Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс с экспериментальным гипотиреозом протекало вяло. Ректальная температура у животных, подвергшихся воздействию в течение 20 дней тиреостатика мерказолола, через 120 и 180 мин после внутрибрюшинной инъекции LPS (5.0 мкг/кг) повышалась на 0.7°C ($n=8$) и 0.5°C ($n=7$), а у животных контрольной группы, которым вводили интрагастрально только 1% раствор крахмала возрастала на 1.2°C ($p < 0.05, n=10$) и 1.0°C ($p < 0.05, n=10$) соответственно. Действие эндотоксина (5.0 мкг/кг) у гипотиреоидных крыс не сопровождалось достоверными сдвигами содержания T_3 и T_4 в плазме крови по сравнению с уровнем йодсодержащих гормонов в крови животных только с экспериментальным гипотиреозом.

Выводы: уровень T_3 и T_4 в крови имеет важное значение в механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина и высокой внешней температуры. Обобщая результаты выполненных исследований, можно говорить, что у крыс с экспериментальным гипотиреозом перегревание сопровождается более значимым снижением уровня T_3 и T_4 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.

Следовательно, есть основания заключить, что тиреоидный статус организма определяет характер формирования терморегуляторных реакций у крыс как на действие высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина.

Литература

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 α_1 – антитрипсина крови в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / Ф.И. Висмонт, О.Г. Шуст // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т.29. – №7. – С.39-41.
3. Малюк В.И. Определение цитохром-с-оксидазы в митохондриях тканей/ В.И. Малюк // Вопр. мед. химии. – 1965. – Т. 2, вып. 4. – С. 88-90.
4. 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.
5. 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.
6. Vismont F.I. Involvement of the detoxication function of the liver and endogenous proteinase inhibitors in the mechanisms of formation of thermoregulatory responses to endotoxin/ Vismont F.I., Shust O.G., Kuchuk E.N. //Recent advances in thermal biology / Ed. by V.N. Gourine.-Minsk, 1999.- P.127-131.