

## РОЛЬ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССАХ ТЕПЛООБМЕНА И ТЕПЛОВОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*В экспериментах на крысах и кроликах установлено, что угнетение функциональной активности печени, её детоксикационной функции, сопровождающееся выраженной токсинемией и депрессией системы гипофиз-щитовидная железа, приводит к снижению тепловой устойчивости, способствует перегреванию и развитию гипертермии. По-видимому, токсинемия и снижение детоксикационной функции печени – важнейший фактор в патогенезе перегревания.*

**Ключевые слова:** детоксикационная функция печени, тиреоидный статус, гипертермия.

**A.F. Vismont, M.A. Glebov**

### **ROLE DETOXICATION FUNCTION OF THE LIVER AND THYROID HORMONES IN PROCESSES OF HEAT EXCHANGE AND THERMAL STABILITY AT OVERHEATING**

*In experiments on rats and rabbits oppression of functional activity of a liver, it detoxication function, accompanied expressed toxinemia and depression of system a hypophysis-thyroid gland is established, that, leads to decrease in thermal stability, promotes overheating and development hyperthermia. Apparently, toxinemia and decrease detoxication function of the liver the major factor in pathogenesis overheatings.*

**Key words:** detoxication function of the liver, thyroid status, hyperthermia.

---

Известно, что между процессами детоксикации и регуляцией температуры тела существует тесная взаимосвязь [4, 5]. Рядом исследователей показано, что от функционального состояния печени зависит активность процессов деиодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [7, 8, 10], участвующих в регуляции температуры тела и в процессах терморезис-

тентности [3, 9]. Однако до сих пор остается неясным значение функционального состояния печени, ее детоксикационной функции в регуляции температуры тела и тиреоидного статуса организма. Имеющиеся разрозненные сведения не раскрывают в достаточной мере значение детоксикационной функции печени в терморегуляции в различных температурных условиях. Исследо-

визации с целью выяснить значимость эндотоксинемии, процессов детоксикации в формировании тиреоидного статуса организма и терморезистентности при перегревании не проводились.

Целью работы было выяснить в эксперименте роль детоксикационной функции печени в процессах формирования тиреоидного статуса, теплообмена и тепловой устойчивости при перегревании.

### Материал и методы

Опыты выполнены на 48 взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160-220 г. и 15 кроликах самцах массой 2,5-3,5 кг. Опыты проводили в строго определённое время (8-12 часов утра).

В работе использовали экспериментальные модели: гипертермии, гипо-и гипертиреоза и модель острого токсического поражения печени. Гипертермию воспроизводили путём перегревания животных в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40-42°C. Экспериментальный гипотиреоз у животных воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина). Мерказолил в дозе 25мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным однократным введением животным раствора четырёххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>), приготовленного на растительном масле в соотношении 1:1, из расчёта 5,0 мл/кг веса крысам и 2,0 мл/кг веса кроликам. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени её токсичности (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотнотанольного осаждения, разработанным В.М. Мойным с соавт. [2], СТК – способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. [1]. О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в боковом положении [6]. О ПНС у кроликов (тиопентал натрия 30 мг/кг, внутривенно) судили по времени от начала введения препарата до появления самостоятельной двигательной реакции у животных.

Содержание гормонов в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов соответствующих фирм: тиреотропный гормон (ТТГ) – «Mellinlerodt Diagnostica» (Германия), три-и тетраiodтиронин (Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>) наборами ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Ректальную температуру измеряли у крыс (в прямой кишке на глубине 3,0 см) и кроликов (в прямой кишке на глубине 5,0 см) с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что кратковременное пребывание крыс (n=10) и кроликов (n=7) в термокамере (40-42°C),

приводит к повышению ректальной температуры на 1,6, 2,1 и 2,5°C (p<0,001) у крыс и на 0,9, 1,7 и 2,2°C (p<0,001) у кроликов через 15, 30 и 60 мин от начала теплового воздействия соответственно.

Воздействие высокой внешней температуры через 30 и 60 мин от начала перегревания приводило у кроликов (n=6) к понижению в плазме крови уровня ТТГ (на 21,1% и 17,4%, p<0,05) и концентрации Т<sub>3</sub> (на 35,0 и 38,5%, p<0,05). Концентрация Т<sub>4</sub> понижалась на 20,0% (p<0,05) через 30 мин перегревания, а затем к 60 минуте возвращалась к исходному значению. Кратковременное перегревание крыс (n=8) также сопровождалось значительным снижением уровня ТТГ и концентрации йодсодержащих гормонов в крови. Так, через 30 и 60 мин температурного воздействия уровень ТТГ в плазме крови понижался на 28,5% (p<0,05) и 27,1% (p<0,05), а концентрация Т<sub>3</sub> на 29,0% (p<0,05) и 36,6% (p<0,05) и составляла соответственно 2,06±0,23 мМЕ/л и 2,27±0,31 мМЕ/л, 0,92±0,08 нМоль/л и 0,83±0,02 нМоль/л. Содержание Т<sub>4</sub> в плазме крови у животных снижалось на 36,2% (p<0,05) только на 30 мин перегревания и составляло 30,4±3,14 нМоль/л.

В процессе изучения детоксикационной функции печени при перегревании выявлено, что ПНС у крыс при гипертермии (30 мин) повышалась на 12% (p<0,05, n=8) и составляла 30±2,5 мин. В условиях перегревания (60 мин) в плазме крови у крыс (n=7) возрастало на 69% (p<0,05) содержание СМ по сравнению с их уровнем у контрольных животных. Развитие гипертермии сопровождалось повышением СТК, которое через 30 и 60 мин от начала перегревания составляло 16,1% (p<0,05, n=7) и 27,4% (p<0,05, n=6) соответственно.

Обнаружено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного однократным интрагастральным введением животным масляного раствора CCl<sub>4</sub> угнетаются процессы теплообмена, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия. Через 24 и 48 часов после интрагастрального введения масляного раствора CCl<sub>4</sub> в дозе 5,0 мл/кг веса у крыс ректальная температура снижалась на 1,2±0,12°C (n=12) и 1,7±0,13°C (n=10). У кроликов однократное интрагастральное введение CCl<sub>4</sub> (2,0 мл/кг) вызывало снижение ректальной температуры на 1,1±0,10°C (n=8) через 12 часов от момента инъекции CCl<sub>4</sub>. Через 24 часа после введения препарата она была понижена на 1,5±0,11°C. Длительность гипотермии составляла 4-5 суток.

Рядом исследователей показано, что изменения функционального состояния печени, перестройка некоторых её функций при её поражении, отражается на состоянии гормонального статуса организма, и в частности, на обмене тиреоидных гормонов и приводит к изменениям гормоногенеза в щитовидной железе [7, 8, 10].

Установлено, что интрагастральное введение крысам CCl<sub>4</sub> приводит, через 24 и 48 часов после затравки, к снижению по сравнению с контролем (введение в желудок подсолнечного масла) в плазме крови животных содержания ТТГ, Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> на 28,6% (p<0,05, n=10) и 43,0% (p<0,05, n=9), 44,3% (p<0,05, n=10) и 50,8% (p<0,05, n=9), 62,7% (p<0,05, n=10) и 39,6% (p<0,05,

n=9). Уровень ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  в крови у кроликов через 24 часа после интрагастрального введения масляного раствора  $CCl_4$  понижался на 28,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ), 42,0% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 30,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ), соответственно, и составлял  $23,4 \pm 3,08$  мМЕ/л,  $4,3 \pm 0,46$  нМоль,  $39,7 \pm 5,88$  нМоль/л.

В опытах на крысах выявлено, что перегревание животных, предварительно (за сутки) получивших интрагастрально  $CCl_4$  (5,0 мл/кг), сопровождается большей скоростью нарастания температуры тела и приводит к более выраженной гипертермии, по сравнению с животными в контроле (предварительное интрагастральное введение подсолнечного масла). Так, пребывание крыс ( $n=8$ ), затравленных  $CCl_4$ , в термокамере (40-42°C) в течение 15 и 30 минут приводило к повышению ректальной температуры до  $39,2 \pm 0,12^\circ C$  и  $40,2 \pm 0,10^\circ C$ . У животных в контроле (предварительное за сутки интрагастральное введение масляного раствора  $CCl_4$  и пребывание в течение 15 и 30 минут в термокамере при температуре воздуха 20-22°C) ректальная температура тела была равной  $35,8 \pm 0,14^\circ C$  ( $n=8$ ) и  $35,9 \pm 0,13^\circ C$  ( $n=8$ ). Повышение температуры тела составило 3,4°C и 4,3°C соответственно, т.е. развитие гипертермии у животных, получивших масляный раствор  $CCl_4$ , сопровождалось большей скоростью нарастания температуры тела. Перегревание крыс ( $n=8$ ), получивших предварительно (за сутки) интрагастрально подсолнечное масло (5,0 мл/кг), приводило к повышению ректальной температуры на 1,8°C и 2,5°C через 15 и 30 мин от начала температурного воздействия. Ректальная температура у крыс в этих условиях достигала значений  $38,9 \pm 0,10^\circ C$  и  $39,7 \pm 0,12^\circ C$ .

Установлено, что токсическое поражение печени  $CCl_4$ , сопровождающееся угнетением её детоксикационной функции, приводит к снижению тепловой устойчивости животных к перегреванию. опыты показали, что время достижения ректальной температуры у крыс уровня 42°C под влиянием высокой внешней температуры (40-42°C) и время гибели животных, затравленных  $CCl_4$  значительно меньше, чем в контрольной группе (интрагастральное введение подсолнечного масла). Время жизни животных в опыте ( $n=8$ ) и контроле ( $n=7$ ) составляло соответственно  $67 \pm 4,8$  и  $98 \pm 8,1$  мин.

Перегревание кроликов с токсическим поражением печени также приводило к более выраженной гипертермии. Так, пребывание кроликов, предварительно (за сутки) получивших подсолнечное масло (2,0 мл/кг), в термокамере (40-42°C) приводило к повышению ректальной температуры на 0,9°C ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 1,5°C ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) через 15 и 30 минут от начала теплового воздействия. Воздействие высокой температуры в течение 15 и 30 мин приводило к повышению температуры тела у кроликов на 2,0°C ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 2,9°C ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), если животные предварительно (за сутки) получали интрагастрально масляный раствор  $CCl_4$  в дозе 2,0 мл/кг.

Выявлено, что развитие гипертермии у крыс, предварительно (за сутки) получивших интрагастрально  $CCl_4$ , сопровождается значительным возрастанием токсичности плазмы крови и уровня СМ в ней. ПНС крыс при кратковременном (30 мин) перегревании в условиях

острого токсического поражения печени  $CCl_4$  (через сутки после введения в желудок масляного раствора  $CCl_4$ ) по сравнению с контрольными животными (перегревание крыс предварительно получивших интрагастрально подсолнечное масло) увеличивалась на 29,2% ( $p < 0,05$ ) и составляла  $35 \pm 4,8$  мин ( $n=7$ ).

В опытах на крысах установлено, что перегревание (30 мин) в условиях предварительной однократной затравки животных  $CCl_4$  не только усугубляет эндотоксемию и приводит к более выраженной гипертермии, но и сопровождается менее значительным снижением концентрации  $T_3$  в плазме крови.

Полученные данные дали основание полагать, что процессы детоксикации и уровень  $T_3$  в крови, который во многом определяется функциональной активностью печени, процессами дейодирования в ней, являются важными факторами поддержания температурного гомеостаза организма.

Для проверки правомочности сделанного предположения, были проведены исследования на крысах по изучению влияния гипотиреоза и гипертиреоза на процессы детоксикации и температуру тела. опыты показали, что развитие 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  $97 \pm 3$  мин ( $n=7$ ). Установлено, что интрагастральное введение животным экзогенного трийодтиронина в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг приводит к повышению ректальной температуры на 0,7°C ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и активации детоксикационной функции печени. Так ПНС у крыс сокращалась на 19,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $21,7 \pm 1,92$  мин. Концентрация  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови крыс в контроле (интрагастральное введение 1% крахмального раствора) составляла  $1,2 \pm 0,11$  нМоль/л ( $n=7$ ) и  $44,7 \pm 3,15$  нМоль/л ( $n=7$ ), в опыте ( $n=8$ ) –  $1,9 \pm 0,16$  и  $17,2 \pm 2,04$  нМоль/л, т.е. концентрация  $T_3$  в опытной группе животных повышалась в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а  $T_4$  уменьшалась в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ).

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°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 ( $n=7$ ), получивших 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±3,02 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 ( $n=8$ ).

**Выводы.** Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что тиреоидный статус организма, состояние печени, её детоксикационной функции определяют характер формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие высокой внешней температуры. У крыс с экспериментальным гипотиреозом перегревание животных сопровождается более выраженным угнетением детоксикационной функции печени, более значимым снижением уровня  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови, снижением тепловой устойчивости и большей скоростью повышения температуры тела. Есть основание полагать, что токсемия и снижение активности детоксикационной функции печени – важнейший фактор в патогенезе перегревания. Угнетение функциональной активности печени, её детоксикационной функции  $CCl_4$ , препятствуя снижению уровня  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови на действие внешнего тепла и сопровождаясь возрастанием уровня «средних молекул» в плазме крови, токсичности крови, увеличением продолжительности наркотического сна в этих условиях, приводит к снижению тепловой устойчивости и способствуя перегреванию и развитию гипертермии.

### Литература

1. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а.с. 1146570 СССР, МКИ 6 01 № 1/28 / О. А. Радькова [и др.]; №3458007/28-13; заявл. 18.06.84; опубл. 23.03.85; бюл. № 11 // Открытия. Изобрет. 1985. № 11. С. 616.
2. Способ определения веществ группы средних молекул в

биологических жидкостях: а.с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 / В. М. Моин [и др.]; №4323421/28-14; заявл. 02.11.87; опубл. 07.11.89; бюл. № 41 // Открытия. Изобрет. 1987. № 41. С. 415.

3. 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.

4. Висмонт, Ф. И. Зависимость терморегуляции от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт // Нейрогуморальные механизмы регуляции функции в норме и патологии: сб. статей / В. Н. Гурин (отв. ред.) [и др.]. Минск: Бизнесофсет, 2007. С. 54 – 58.

5. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Проблемы регуляции висцеральных функций: сб. статей в 2 кн. / редкол.: В. С. Улащик [и др.]. Минск: РИВШ, 2008. Кн. 2. С. 24 – 29.

6. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. М.: Медицина. 1973. 287 с.

7. Туракулов, Я. Х. Активность конверсии тироксина в трийодтиронина в печени и в почках крыс / Я. Х. Туракулов, Т. П. Ташходжаева, Г. М. Артыкбаева // Пробл. эндокринологии. 1991. Т. 37, № 4. С. 44 – 46.

8. Фабри, З. П. Функциональная активность щитовидной железы и распределение ее гормонов в периферических тканях при экспериментальном поражении печени / З. П. Фабри, А. Е. Пашенко, И. П. Заячук // Укр. биохим. журн. 1985. Т. 57, № 2. С. 84 – 87.

9. Clark, W. G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W. G. Clark, J. M. Lipton // Pharmacol. Ther. 1983. Vol. 22, № 1. P. 249 – 297.

10. Lage, H. Relation between serum levels of TSH, TBG,  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$  and various histologically classified chronic liver diseases / H. Lage, H. Merinhold, K. W. Wenzel // J. Endocrinol. Invest. 1980. Vol. 3, № 4. P. 379 – 383.

Поступила 27.06.2011 г.