

## ОСОБЕННОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ТЕМПЕРАУРЫ ТЕЛА ПРИ ВНЕШНЕМ ПЕРЕГРЕВАНИИ И ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗА

Кучук Э.Н., Шуст Л.Г.

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

**Ключевые слова:** перегревание, лихорадка, эндотоксин, гипертиреоз, гипотиреоз.

**Резюме:** тиреоидный статус организма определяет характер формирования терморегуляторных реакций у крыс как на действие высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина. При гипертермии понижается, а при эндотоксиновой лихорадке повышается активность тиреотропной функции гипофиза.

**Resume:** the thyroid status of the organism determines the nature of the formation of thermoregulatory reactions in rats both to the effect of high external temperature and bacterial endotoxin. The activity thyroid-stimulating of pituitary function decreases during hyperthermia and increases with the endotoxin fever.

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

### **Задачи:**

1. Выяснить особенности развития гипертермии при введении пирогенала.
2. Выяснить особенности развития гипертермии при внешнем перегревании.
3. Выяснить особенности развития гипертермии у гипо- и гипертиреоидных крыс в условиях эндотоксинемии или внешнего перегревания.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на белых крысах массой 160-200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40-42<sup>0</sup>С. 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. Концентрацию НЭЖК определяли ферментативным колориметрическим методом К. Falholf et all. [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); Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, 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, Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в нМоль/л. Все полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики. Достоверность результатов оценивалась при «р» меньше 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Опыты показали, что кратковременное пребывание крыс в термокамере (40-42<sup>0</sup>С), приводит к повышению ректальной температуры на 1.6, 2.1 и 2.5<sup>0</sup>С 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 1.2<sup>0</sup>С (p<0.05) и 1.0<sup>0</sup>С (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 Т<sub>3</sub> на 35.6% (p<0.05) и 39.5%(p<0.05). Концентрация Т<sub>4</sub> 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 Т<sub>4</sub> (на 51.0%,p<0.05 и 27.0%,p<0.05). Концентрация Т<sub>3</sub> 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 Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в плазме крови. Однако под влиянием перегревания концентрация ТТГ в плазме крови понижается, а при пирогеноловой лихорадке - повышается.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у гипертиреоидных 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<sup>0</sup>С, 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±0.31 мкМоль/мг/час (n=7) и 475±10.3 нМоль/мг/мин (n=6). Концентрация Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> 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 Т<sub>3</sub> в опытной группе животных повышалась в 1.5 раза (p<0.05), а Т<sub>4</sub> 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<sup>0</sup>С) внешней температуры возрастала на 16.1% (p<0.05) и составляла 97±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 эндотоксиновой лихорадки мало отличается от таковой у эутиреоидных животных (в контроле).

Таким образом, развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости перегревания и степени подъёма 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  $T_3$  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  $0.51 \pm 0.09$  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  $T_3$  и  $T_4$  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  $T_3$  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  $0.94 \pm 0.07$  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 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  $0.7^\circ\text{C}$  ( $n=8$ ) 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  $T_3$  и  $T_4$  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  $T_3$  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.

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.

Таким образом, 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  $\alpha_1$  – 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.Falholm, K. An easy colorimetric micromethod for routine determination of free fatty acids in plasma / K.Falholm, B. Lund, W. Falholm // Clin. Chim. Acta. - 1973. - Vol. 46, N 1. - P. 105-111.