

***А.Е. Савастюк***

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ  
ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС  
В УСЛОВИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ  
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО CLP-ПЕРИТОНИТА**

***Научный руководитель: д-р мед. наук, проф.,***

***чл.-корр. НАН Беларуси Ф.И. Висмонт***

***Кафедра патологической физиологии***

***Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск***

***A.E. Savastsiuk***

**FEATURES OF CHANGES IN THE CONTENT OF IODINE-CONTAINING  
THYROID HORMONES AND BODY TEMPERATURE IN RATS UNDER  
CONDITIONS OF BACTERIAL ENDOTOXEMIA  
AND EXPERIMENTAL CLP-PERITONITIS**

***Tutor: doctor of medical sciences, professor F.I. Vismont***

***Department of Pathological Physiology***

***Belarusian State Medical University, Minsk***

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования изменений уровня тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) и температуры тела у крыс при экспериментальном перитоните и бактериальной эндотоксинемии. Установлено, что CLP-перитонит сопровождается гипотермией и снижением уровня Т3 и Т4, тогда как введение ЛПС вызывает лихорадку и повышение Т4. Гипертиреоз усиливает температурную реакцию на эндотоксин.

**Ключевые слова:** бактериальная эндотоксинемия, экспериментальный перитонит, трийодтиронин, тироксин, температура тела.

**Resume.** The article presents the results of a study on changes in thyroid hormones (T3 and T4) and body temperature in rats with experimental peritonitis and bacterial endotoxemia. It was found that CLP-peritonitis is accompanied by hypothermia and a decrease in T3 and T4 levels, while LPS administration causes fever and an increase in T4. Hyperthyroidism enhances the thermal response to endotoxin. The obtained data highlight the role of thyroid status in thermoregulation during sepsis.

**Keywords:** bacterial endotoxemia, experimental peritonitis, triiodothyronine, thyroxine, body temperature.

**Актуальность.** Одной из важнейших задач современной экспериментальной и клинической медицины является всестороннее изучение патогенеза септических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией.

Перитонит, будучи частым и наиболее опасным осложнением острых хирургических, гинекологических заболеваний, повреждений органов брюшной полости и оперативных вмешательств на них и сопровождающийся бактериальной эндотоксинемией, является широко распространенной патологией, представляющей серьезную как медицинскую, так и социальную проблему. Летальность в терминальных стадиях данного заболевания может достигать 50–70%. Основной её причиной при перитоните является полиорганная недостаточность, сопряженная с прогрессирующей эндотоксинемией [1]. По данным литературы, при ряде

патологических состояний организма, таких как эндотоксический шок и сепсис, которые могут сопровождаться как гипо-, так и гипертермией, развивается тиреоидная дисфункция [2].

Для выявления механизмов формирования резистентности и адаптации организма к действию факторов окружающей среды важное значение имеет изучение в их развитии эндогенных регуляторных белков, пептидов и гормонов [3]. В литературе широко обсуждается значимость эндогенных пептидов и гормонов в формировании воспалительных и защитно-приспособительных реакций в организме. Большое внимание уделяется выяснению естественных механизмов устойчивости организма при экстремальных воздействиях или функциональных сдвигах, в частности, механизмах их гормональной регуляции. Показано, что наиболее пролонгированные соматические реакции при стрессе осуществляются симпатoadреналовой, соматотропной и тиреоидной системами, из которых значимость последней наименее изучена.

Общеизвестна значимость йодсодержащих тиреоидных гормонов в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии. Тиреоидные гормоны оказывают специфическое (активация ядерного, митохондриального геномов клетки) и неспецифическое (активация энергетических процессов в митохондриях, изменение проницаемости клеточной мембраны, активация транспорта ионов, аминокислот) влияние на процессы метаболизма и функции организма [4]. Они ограничивают стрессорные нарушения ультраструктуры органов и тканей и имеют значимость в резистентности организма к острому действию различных стрессоров – теплового, холодового, гипоксического, геморрагического, функционального [5].

Известно, что гипотиреоз снижает устойчивость организма к стрессу и снижает адаптационные возможности организма к иммобилизации, теплу и холоду, а также ограничивает социально-психологическую адаптацию [6].

Однако характер изменений тиреоидного статуса при септических состояниях организма, вызванного бактериальной эндотоксинемией и перитонитом в частности, его особенности и значимость в регуляции температуры тела остаются недостаточно изученными.

В настоящее время выяснение значимости гормонов щитовидной железы в антистресс-системе организма приобретает особую актуальность, особенно в связи с тем, что по распространенности тиреоидная патология занимает лидирующие позиции среди хронических неинфекционных заболеваний, особенно в Республике Беларусь, большая часть территории которой подверглась радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС.

**Цель:** изучить особенности изменения содержания йодсодержащих гормонов щитовидной железы и температуры тела у крыс с экспериментальной бактериальной эндотоксинемией и с экспериментальным перитонитом, вызванным CLP-операцией.

**Задачи:**

1. Оценить динамику T3 и T4 при CLP-перитоните.
2. Исследовать влияние ЛПС на тиреоидный статус и терморегуляцию.

3. Сравнить температурные реакции у эутиреоидных и гипертиреоидных животных.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–220 г. Животные до постановки экспериментов в течение 2 недель адаптировались к условиям вивария. Температура и воздух в виварии поддерживалась на уровне 20–24°C, что находится в пределах термонеutralной зоны крыс. При выполнении работ особое внимание было уделено содержанию животных. Соблюдался световой и шумовой режим. В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходит значительное колебание уровня ряда гормонов в крови, которое сопровождается изменениями в энергетическом обмене и температуры тела, опыты проводили в строго отведенное время (8–12 часов).

В работе применялись следующие экспериментальные модели: бактериальной эндотоксикемии, гипертиреоза и экспериментального перитонита, воспроизводимого CLP-операцией. Для создания модели бактериальной эндотоксикемии использовали бактериальный ЛПС – эндотоксин *E. Coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно крысам – внутрибрюшинно в дозе 2,0 мкг/кг. 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 30,0 мкг/кг.

Для создания экспериментального перитонита использовали модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки – cecal ligation and perforation (CLP) [7]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутрибрюшинно) производили разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илео-цекального клапана на нее накладывали лигатуру и однократно пунктировали иглой. По данным литературы, используемая нами модель экспериментального CLP-перитонита через 18–24 ч после операции приводит к развитию тяжелого полимикробного сепсиса, который сопровождается выраженной полиорганной недостаточностью [8, 9]. В качестве контроля использовали ложноперитонизированных крыс, которым под наркозом проводили только разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным через 30 мин после операции подкожно вводили 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Кровь забирали сразу после декапитации животных, через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки.

Содержание общего трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА-Т<sub>3</sub>-СТ и РИА-Т<sub>4</sub>-СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

У всех животных проводилось измерение ректальной температуры с использованием электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация). Эксперименты на крысах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны

общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ( $\bar{X} \pm S_x$ ). Достоверность результатов учитывали при «р» менее 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Опыты показали, что через 24 часа после CLP-операции у всех крыс развиваются некротические изменения слепой кишки, перитонит с выпотом в брюшную полость, парез кишечника; выраженные признаки генерализованной воспалительной реакции: адинамия, вялость, в большинстве случаев – геморрагический конъюнктивит и диарея. В этих условиях наблюдалось снижение ректальной температуры крыс на  $1,1^\circ\text{C}$ : с  $37,4 \pm 0,09^\circ\text{C}$  до  $36,3 \pm 0,24^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 12$ ), одновременно с этим в плазме крови снизился уровень тиреоидных гормонов: концентрация Т4 уменьшилась на 72,7% (с  $46,2 \pm 9,51$  нМоль/л у ложнооперированных животных до  $12,6 \pm 1,6$  нМоль/л ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ )), а уровень Т3 – на 23,2% (с  $1,51 \pm 0,12$  нМоль/л до  $1,16 \pm 0,07$  нМоль/л ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ )). Выявлено, что через 2 часа после внутрибрюшинного введения крысам ЛПС в дозе 2 мг/кг развивается выраженная лихорадочная реакция. В этих условиях повышения температуры тела в крови снижалось содержание Т3 на 26,6% ( $p < 0,05$ ) и повышалась концентрация Т4 на 28,1% ( $p < 0,05$ ). Внутрибрюшинное введение ЛПС в дозе 2,0 мг/кг гипертиреоидным крысам через 2 часа после инъекции приводило к более выраженному, чем у эутиреоидных животных, повышению температуры тела. Ректальная температура эутиреоидных крыс после внутрибрюшинного введения эндотоксина повышалась на  $0,6^\circ\text{C}$ : с  $37,2 \pm 0,11^\circ\text{C}$  до  $37,8 \pm 0,14^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ), в то время как действие ЛПС у гипертиреоидных животных приводило к ее повышению на  $1,5^\circ\text{C}$ : с  $37,8 \pm 0,14^\circ\text{C}$  до  $39,3 \pm 0,31^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ).

**Выводы:** полученные данные свидетельствуют о том, что как в условиях экспериментального перитонита у крыс, вызванного CLP-операцией, так и в условиях бактериальной эндотоксемии, обусловленной введением в организм ЛПС, снижается уровень Т3 и развиваются неоднозначные изменения уровня Т4 в плазме крови и температуры тела. В условиях перитонита, вызываемого CLP-операцией, уровень Т4 в плазме крови и температура тела снижались, а в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызываемой внутрибрюшинным введением ЛПС, – повышались, что свидетельствуют о значимости тиреоидного статуса в регуляции температуры тела при септических состояниях организма, вызванных как бактериальной эндотоксинемией, так и CLP-перитонитом. Возможно снижение функциональной активности щитовидной железы в условиях CLP-перитонита обеспечивает перевод организма на более экономный способ жизнедеятельности за счет снижения энергозатрат и тиреоидную дисфункцию с этих позиций можно рассматривать как компенсаторную реакцию.

Полученные данные дают основание заключить, что развитие тиреоидной дисфункции при инфекционно-септической патологии, ее патогенетической и регуляторной роли, требует дальнейшего исследования.

### Литература

1. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д.Томнюк [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №10. – С. 81–84.
2. O’Neal, P. Experimental hyperthyroidism in rats increases the expression of the ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF1 and stimulates multiple proteolytic pathways in skeletal muscle / P. O’Neal [et al.] // J. Cell Biochem. – 2009. – Vol. 108, № 4. – P. 963 – 973
3. Божко, А. П. Роль белкового синтеза в реализации протекторных кардиальных эффектов тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / А. П. Божко, И. В. Городецкая // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 349–357
4. Сухорукова, Т.А. Кардиальный эффект тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе : дис. ... канд. мед. наук : 006.11.01/ Т.А. Сухорукова. – М., 1990. – 221 л.
5. Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации / Е.А. Гусакова, И.В. Городецкая // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–23
6. Гусакова, Е. А. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на систему протеолиза / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2012. - Т. 11, № 3. - С. 42-51. - Электрон. версия публ. - Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/6095>{url}
7. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура) / Е.Ю. Шаповалова [и др.] // Ульянов. мед.-биол. журн. – 2020. – №3. – С. 155–158.
8. Tissue thyroid hormone levels in critical illness // R.P. Peeters [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, №12. – P. 6498–6507.
9. Cecal ligation and perforation is associated with adrenal insufficiency in rats / C.E. Carpino [et al.] // J. Surg. Res. – 2004. – Vol. 121, №2. – P. 278.