

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*

А.Е. Savastyuk
**CHANGES IN THE CONTENT OF IODINE-CONTAINING THYROID
HORMONES AND BODY TEMPERATURE IN RATS UNDER CONDITIONS
OF BACTERIAL ENDOTOXINEMIA AND EXPERIMENTAL CLP-PERITONITIS**

***Tutor: professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences
of Belarus F.I. Vismont***

*Department of Pathological Physiology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В опытах на крысах установлено, что в условиях экспериментального перитонита, через 24 часа после CLP-операции, у животных снижается содержание три- и тетраiodтиронина в плазме крови и температура тела. Внутривенное введение бактериального полисахарида E.Coli в дозе 2,0 мг/кг приводит через 2 часа после инъекции к повышению температуры тела, снижению уровня триiodтиронина и повышению содержания тетраiodтиронина в крови животных.

Ключевые слова: бактериальная эндотоксинемия, экспериментальный перитонит, триiodтиронин, температура тела.

Resume. In experiments on rats, it was found that under conditions of experimental peritonitis, 24 hours after CLP surgery, the content of tri- and tetraiodothyronine in the blood plasma and body temperature in animals decrease. Intravenous administration of E.Coli bacterial polysaccharide at a dose of 2.0 mg/kg leads, 2 hours after injection, to an increase in body temperature, a decrease in the level of triiodothyronine and an increase in the content of tetraiodothyronine in the blood of animals.

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

Актуальность. Одной из важнейших задач современной экспериментальной и клинической медицины является всестороннее изучение патогенезе 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 [3]. Летальность в терминальных стадиях данного заболевания может достигать 50–70%. Основной причиной при перитоните является полиорганная недостаточность, сопряженная с прогрессирующей эндотоксинемией [3].

Общеизвестна значимость йодсодержащих гормонов в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии. По данным литературы, при ряде патологических состояний организма, таких как эндотоксиновый шок и сепсис, которые могут сопровождаться как гипо-, так и гипертермией, развивается тиреоидная дисфункция [1, 5, 6]. Однако характер изменений тиреоидного статуса при септических состояниях организма и перитонита в частности, его особенности и значимость в патогенезе или механизмов компенсации функции при этих состояниях, остаются недостаточно изученными.

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. Изучить особенности изменения температуры тела и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови у крыс при бактериальной эндотоксинемии, вызванной введением E.Coli и полимикробным перитонитом, вызванным CLP-операцией.

2. Исследовать температуру тела при бактериальной эндотоксинемии у крыс в условиях гипертиреоза.

3. Исследовать температуру тела у крыс с полимикробным CLP-перитонитом в условиях гипертиреоза.

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 эндотоксинемии, гипертиреоза и экспериментального перитонита, воспроизводимого CLP-операцией. Для создания модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E. Coli (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно крысам – внутрибрюшинно в дозе 2,0 мг/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) [2]. 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 [4, 6]. В качестве контроля использовали ложнооперированных 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, которую проводили через 20 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки.

Содержание общего трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА- T_3 -СТ и РИА- T_4 -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 ($X \pm S_x$). 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 условиях экспериментального перитонита, вызванного CLP-операцией, ректальная температура крыс снижалась на $1,1^\circ\text{C}$: с $37,4 \pm 0,09^\circ\text{C}$ до $36,3 \pm 0,24^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 12$).

Обнаружено, что в организме у крыс при перитоните имеет место снижение в плазме крови уровня T_4 на 72,7% ($p < 0,05$; $n = 8$) и содержания T_3 на 23,2% ($p < 0,05$; $n = 8$): с $46,2 \pm 9,51$ нМоль/л у ложнооперированных до $12,6 \pm 1,6$ нМоль/л у опытных животных и с $1,51 \pm 0,12$ нМоль/л до $1,16 \pm 0,07$ нМоль/л у животных после CLP-операции, соответственно.

Через 2 часа после внутрибрюшинного введения крысам ЛПС в дозе 2 мг/кг у животных ($n = 12$) развивается выраженная лихорадочная реакция. Ректальная температура крыс, получивших инъекцию ЛПС была выше, чем у контрольной группы животных (получивших физраствор) на $2,0^\circ\text{C}$ и составляла $38,8 \pm 0,12^\circ\text{C}$. Внутрибрюшинное введение ЛПС (2,0 мг/кг) крысам ($n = 10$) приводило через 2 часа после инъекции к снижению содержания T_3 и повышению концентрации T_4 в крови животных на 26,6% ($p < 0,05$) и 28,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Установлено, что интрагастральное введение T_3 (30 мкг/кг) крысам через 3 часа после CLP-операции предотвращает развитие у них гипотермии. Так, если через 24

часа после CLP-операции ректальная температура снижалась с $37,4 \pm 0,07^\circ\text{C}$ у ЛО крыс до $36,3 \pm 0,24^\circ\text{C}$ у опытных животных ($p < 0,05$; $n=12$), то после инъекции T_3 ректальная температура крыс с перитонитом составляла $37,6 \pm 0,35^\circ\text{C}$ ($p < 0,01$; $n=8$), что достоверно выше, чем у животных после CLP-операции ($p < 0,05$).

Внутрибрюшинное введение бактериального эндотоксина *E. Coli* в дозе 2,0 мг/кг гипертиреоидным крысам (животным получавшим интрагастрально ежедневно препарат трийодтиронина гидрохлорид в дозе 30,0 мкг/кг в течение 20 дней) уже через 2 часа после инъекции приводит к более выраженному, чем у эутиреоидных животных, повышению температуры тела. Ректальная температура эутиреоидных крыс после внутрибрюшинного введения ЛПС 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 приводила 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 T_3 и развиваются неоднозначные изменения уровня T_4 в плазме крови и температуры тела. В условиях перитонита, вызываемого CLP-операцией, уровень T_4 в плазме крови и температура тела снижались, а в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызываемой внутрибрюшинным введением ЛПС, – повышались. 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. Низкий уровень T_4 в крови при CLP-перитоните вероятно является неблагоприятным признаком и способствует развитию гипотермии.

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

Литература

1. Висмонт, Ф.И. Эндотоксинемия, дизрегуляция и формирование предболезни / Ф.И. Висмонт // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, №1. – С. 7–16.
2. 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.
3. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д.Томнюк [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №10. – С. 81–84.
4. 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.
5. Kelly, G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G.S. Kelly // Altern. Med. Rev. – 2000. – Vol. 4. – P. 306–333.
6. Tissue thyroid hormone levels in critical illness // R.P. Peeters [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, №12. – P. 6498–6507.