

В. И. Соболев, Низар Осман

**НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, СТИМУЛИРУЕМЫЕ
ИЗАДРИНОМ, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ У КРЫС**

Кафедра физиологии человека и животных (зав. — проф. В. И. Соболев) Донецкого государственного университета

В экспериментах на 86 взрослых белых крысах-самцах исследовали хронотропное, калоригенное и термогенное действие изопрופןнорадреналина (ИНА) и эффект парной смеси ИНА—пропранолол в процессе развития экспериментального гипертиреоза (по 100 мкг/кг трийодтиронина от 1 до 12 инъекций). Показано, что выраженность β_1 -адренергической реакции сердца, а также калоригенной и термогенной реакций при стимуляции изадрином (2,0 мкг/кг/мин) претерпевает ряд фаз: латентный период, период высокой реактивности и период ее снижения. В процессе развития гипертиреоза эффективность аденоблокады индералом (25 мкг/кг/мин) положительного хронотропного влияния экзогенно вводимого изадрина меняется, уменьшаясь вместе с развитием состояния гипертиреоза.

The chronotropic, calorigenic, and thermogenic effects of isopropyl noradrenalin (INA) and of the vapor mixture of INA and propranolol were studied in 86 adult male albino rats over the course of development of hyperthyrosis induced by 1 to 12 injections of triiodothyronin in a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The β_1 -adrenergic reaction of the heart and the calorigenic and thermogenic reactions undergo several phases upon stimulation with isadrin in a dose of 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: latent period, period of high reactivity, and period of reduction of this activity. The efficacy of inderal (25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) adrenergic blocking of the positive chronotropic effect of exogenously administered isadrin decreases with the progress of hyperthyrosis.

Проблема взаимодействия симпатико-адренальной системы и щитовидной железы по-прежнему остается предметом интенсивных исследований [7, 8, 12, 14], в том числе и отечественных [2, 4]. Один из аспектов данной проблемы связан с изучением состояния адренергических физиологических реакций при нарушении тиреоидной функции, в частности при тиреотоксикозе. Несмотря на многочисленные исследования, предметом дискуссии все еще остается вопрос о характере реакции сердечно-сосудистой системы, а также других физиологических систем на катехоламины при различном тиреоидном статусе. По этому поводу в литературе имеются 2 исключаящие друг друга точки зрения [2, 3, 13]: 1) при гипертиреозе возрастает чувствительность физиологических систем к катехоламинам [4, 5, 8, 12, 14]; 2) гипертиреоз сопровождается снижением реактивности физиологических систем к адренергической стимуляции [10, 11].

В настоящей работе предпринята попытка исследования данной проблемы с позиций динамики состояния физиологических адренергических реакций в процессе развития экспериментального гипертиреоза. В связи с этим целью работы явились определение степени выраженности реакций 3 физиологических функций (хронотропной функции сердца, скорости потребления кислорода и температуры тела) на экзогенно инфузируемый β -адреноагонист изопрופןнорадреналин (ИНА; изадрин) в процессе развития экспериментального гипертиреоза и оценка эффективности действия β -адреноблокады на стимулируемые изадрином физиологические функции на разных этапах развития экспериментального гипертиреоза.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 86 белых взрослых крысах-самцах массой 250—300 г. Все животные первоначально были разделены на 2 группы.

У крыс 1-й группы вызывали экспериментальный гипертиреоз подкожным введением водного раствора трийодтиронина (T_3) в дозе 100 мкг/кг в сутки. Продолжительность инъекций T_3 (в соответствии с задачами работы) колебалась от 2 до 12 сут. В связи с этим условно выделяли группы гипертиреоидных животных (по 6—8 крыс в каждой), получавших 2, 4, 6, 8, 10 и 12 инъекций гормона. Следовательно, всего было 6 опытных групп животных. Такая модель позволяла исследовать состояние изучаемых физиологических показателей в процессе формирования состояния экспериментального гипертиреоза.

11 крыс 2-й группы служили контролем и совместно с животными 6 опытных групп содержались в условиях вивария при 24—26°C, получая стандартный корм.

У всех животных исследовали 3 типа физиологических реакций, стимулируемых катехоламином β -адренергического типа действия ИНА: положительный хронотропный эффект (прирост частоты сердечных сокращений — ЧСС), калоригенное (по приросту величины потребления кислорода — VO_2) и термогенное (по приросту температуры тела) действие. Соответственно использовали метод ЭКГ (электрокардиограф), электронный газоанализатор "Radiometer" и электрический ректальный термометр с точностью измерения 0,05°C.

Ход опыта был следующим. Животное наркотизировали этаминалом натрия внутривенно в дозе 50 мг/кг, после чего в вену пениса вводили полиэтиленовую канюлю, а внутривенно — датчик электротермометра; ЭКГ-электроды накладывали в I стандартном отведении. Затем крысу помещали в экспериментальную камеру при 30°C с целью предотвращения развития гипотермии, после чего в заднюю конечность вводили атропин в дозе 0,1 мг/кг. Через 15 мин все показатели (ЧСС, VO_2 и ректальную температуру — $T_{\text{рект}}$)

регистривали (1-е измерение). Далее включали инфузатор (НП-1) и в следующие 20 мин осуществляли инфузию изадрина (ИНА) в дозе 2 мкг/кг/мин. Исследуемые показатели регистрировали в конце периода инфузии (2-е измерение). В течение следующих 10 мин изадрин инфузирвали одновременно с индералом (доза 25 мкг/кг/мин), после чего физиологические показатели регистрировали вновь (3-е измерение). В конце опыта животное умерщвляли путем внутрисердечного введения эфира.

Такая постановка экспериментов позволила, во-первых, изучить динамику формирования классических симптомов гипертиреоза (тахикардии, возрастающего потребления кислорода и гипертермии); во-вторых, провести оценку состояния физиологических адренергических реакций, стимулируемых катехоламином β -адренергического типа действия в процессе развития экспериментального гипертиреоза; в-третьих, оценить эффективность β -адреноблокады ряда физиологических реакций, экзогенно стимулируемых изадрином на разных этапах формирования состояния экспериментального гипертиреоза.

Выбор доз T_3 , атропина, изадрина и индерала был обусловлен соответствующими данными, имеющимися в литературе [1, 3], а также результатами наших предыдущих исследований [4, 13]. Продолжительность введения T_3 в дозе 10 мкг/кг (до 12 инъекций) позволяла провести исследования на разных стадиях выраженности экспериментального гипертиреоза вплоть до выраженного тиреотоксикоза. В последнем случае наряду с развитием гипертермии (до 40°C) и повышением уровня потребления кислорода (до 100%) наблюдались потеря массы (10–15%), частичное выпадение волосяного покрова, возрастание процента гибели животных в ходе проведения эксперимента.

Полученные данные были обработаны с помощью общеизвестных методов вариационной статистики; тип регрессионных уравнений, описывающих исследуемые зависимости, определяли на основе принципа нахождения минимума среднеквадратичной погрешности аппроксимации.

Результаты и их обсуждение

Инъекции T_3 закономерно приводили к появлению классических симптомов состояния гипертиреоза — тахикардии, возросшего потребления кислорода и гипертермии. Полученный экспери-

ментальный материал позволяет дать характеристику динамики данного процесса (табл. 1). При использованной нами модели формирования экспериментального гипертиреоза нарастание выраженности 3 исследуемых физиологических показателей описывалось однотипными закономерностями, имеющими вид левой ветви параболы общего вида

$$\text{ЧСС} = 39,6 + 32 \cdot n - 1,9 \cdot n_2 + 0,049 \cdot n_3;$$

$$T_{\text{рект}} = 16,2 - 0,61 \cdot n + 0,42 \cdot n_2 - 0,021 \cdot n_3;$$

$$\text{VO}_2 = 16,0 + 0,15 \cdot n + 8,9 \cdot n_2 + 2,46 \cdot n_3 - 1,89 \cdot n_4,$$

где ЧСС — частота сердечных сокращений (в минуту); $T_{\text{рект}}$ — ректальная температура (в °C); VO_2 — потребление кислорода (в мл/кг/мин); n — число инъекций T_3 (по 100 мкг/кг в сутки).

Характерно, что латентный период появления начальной тахикардии при гипертиреозе был более коротким, чем для таких симптомов, как гиперметаболизм (повышенное потребление кислорода) и гипертермия.

На следующем этапе экспериментов (2-я задача работы) изучали выраженность 3 типов адренергических физиологических реакций, т. е. физиологических реакций, стимулируемых катехоламинами (β_1 -адренергической реакции сердца, калоригенной и термогенной реакций), на разных стадиях развития гипертиреоза (табл. 2). Обращают на себя внимание следующие основные моменты.

Во-первых, в процессе развития экспериментального гипертиреоза степень выраженности положительного хронотропного эффекта, а также термогенного и калоригенного действия β -адреноагониста ИНА претерпевала ряд условных фаз: а) латентный период, в течение которого реакция на ИНА не менялась; б) фаза повышенной реактивности; в) фаза реверсии и инверсии.

Реальность существования названных фаз подтверждается соответствующими регрессионными зависимостями, описываемыми уравнениями параболы общего вида.

$$+\Delta\text{ЧСС} = 15,0 + 38,2 \cdot n - 2,99 \cdot n_2;$$

$$+\Delta T_{\text{рект}} = -0,33 + 0,31 \cdot n - 0,021 \cdot n_2;$$

$$+\Delta\text{VO}_2 = -4,4 + 4,27 \cdot n - 0,286 \cdot n_2,$$

где $+\Delta\text{ЧСС}$ — прирост ЧСС (в минуту); $+\Delta T_{\text{рект}}$ — прирост ректальной температуры (в °C); $+\Delta\text{VO}_2$ — прирост величины потребления O_2 (в мл/кг/мин); n — число инъекций T_3 (по 100 мкг/кг в сутки).

Таблица 1

Зависимость между числом инъекций T_3 и величиной некоторых физиологических показателей у белых крыс ($M \pm t$)

Показатель	Животные контрольной группы	Животные с экспериментальным гипертиреозом					
		число инъекций T_3					
		2	4	6	8	10	12
ЧСС в минуту	400 ± 17	445 ± 21	499 ± 16*	539 ± 20*	547 ± 28*	571 ± 29*	588 ± 22*
$T_{\text{рект}}$, °C	38,1 ± 0,2	38,4 ± 0,2	38,8 ± 0,4	39,3 ± 0,3*	39,7 ± 0,3*	39,7 ± 0,3*	39,8 ± 0,2*
VO_2 , мл/кг/мин	16 ± 0,9	17 ± 2	19 ± 3	23 ± 2*	28 ± 2*	32 ± 2*	34 ± 3*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * — достоверность ($p < 0,05$) различий с соответствующим уровнем у контрольных крыс.

Изменение физиологических показателей у подопытных и контрольных крыс при внутривенной инфузии ИНА в дозе 2 мкг/кг/мин ($M \pm m$)

Показатель	Животные контрольной группы	Животные с экспериментальным гипертиреозом					
		число инъекций T_3					
		2	4	6	8	10	12
Δ ЧСС в минуту	$+88 \pm 7$	$+81 \pm 11$	$+116 \pm 8^*$	$+138 \pm 14^*$	$+130 \pm 13^*$	$+97 \pm 10$	$+42 \pm 8^*$
$\Delta T_{\text{рект}}, ^\circ\text{C}$	$+0,1 \pm 0,1$	$+0,3 \pm 0,2$	$+0,4 \pm 0,2$	$+0,8 \pm 0,2^*$	$+1,0 \pm 0,2^*$	$+0,6 \pm 0,2$	$+0,4 \pm 0,2$
ΔVO_2 , мл/кг/мин	$+3 \pm 1$	$+4 \pm 2$	$+6 \pm 2$	$+11 \pm 2^*$	$+14 \pm 1^*$	$+8 \pm 2^*$	$+6 \pm 3$

Во-вторых, из исследованных физиологических реакций наиболее лабильной оказалась хронотропная функция сердца. Действительно, уже после 4 инъекций T_3 наблюдалась активация реакции сердца на изадрин, с другой стороны, к окончанию периода введения тиреоидного гормона (12 инъекций в течение 12 сут) выраженность данной реакции становилась ниже уровня (инверсия), регистрируемого при эутиреозе (контрольная группа). Калоригенная и термогенная адренергические реакции к окончанию периода экспериментов (12 инъекций) становились равными контролю (реверсия).

3-й задачей нашей работы являлась оценка эффективности β -адреноблокады на фоне продолжающейся инфузии изадрина (введение пары ИНА + индерал) у животных, находящихся на разных фазах развития экспериментального гипертиреоза. Результаты экспериментов показали следующее. Во-первых, при инфузии парной смеси ИНА + индерал хронотропная функция сердца угнеталась в сравнении с периодом введения "чистого" катехоламина. Так, если ЧСС, например у крысы, получавших 2 инъекции T_3 (табл. 3), при инфузии ИНА составляла 580 ± 13 в минуту, то при введении смеси ИНА + индерал уменьшалась до 515 ± 13 в минуту, или становилась на 65 ± 18 в минуту меньше (эффект β -адреноблокады).

Во-вторых, эффективность адреноблокады у животных с разной степенью выраженности экспериментального гипертиреоза различалась (см. табл. 3). Наиболее эффективной β -адреноблокада была у крыс, получавших 2—6 инъекций T_3 . У животных, которым гормон вводили в течение 10—12 сут, блокада хронотропной функции сердца становилась практически невозможной. Такая

зависимость хорошо описывается уравнением параболы.

$$\Delta\text{ЧСС} = 63,7 \pm 5,64 \cdot n - 0,84 \cdot n^2,$$

где $\Delta\text{ЧСС}$ — степень снижения ЧСС (в минуту); n — число инъекций T_3 .

Подобного типа закономерность наблюдали и со стороны других исследованных адренергических физиологических реакций — калоригенной и тесно связанной с ней термогенной.

Таким образом, выраженность физиологических адренергических реакций и эффективность действия адреноблокатора индерала на эффект экзогенно вводимого изадрина у атропинизированных белых крыс (атропин вводили с целью выключения вазодилаторного эффекта изадрина на кровеносные сосуды) зависит от степени гипертиреоза: на разных его этапах чувствительность сердца и калоригенной системы организма к катехоламину β -адренергического типа действия претерпевает существенные изменения и может быть как выше контрольного уровня, так и ниже его. Волнообразный характер изученных адренергических реакций в процессе развития экспериментального гипертиреоза может быть связан со многими механизмами, в частности с изменением процесса комплексации гормона с соответствующими рецепторами [6, 9, 13], количеством рецепторов [2, 3, 9, 13], нарушениями, наступающими в постадренорецепторных звеньях [4, 6] и, наконец, с соответствующими изменениями, которые появляются со стороны обмена веществ и энергии [3—5].

Полученные результаты позволяют объяснить противоречивость данных литературы относительно характера действия тиреоидных гормонов на физиологические реакции, стимулируемые катехоламинами [2—4, 10, 11].

Таблица 3

Эффективность β -адреноблокады у белых крыс на разных этапах развития экспериментального гипертиреоза ($M \pm m$)

Показатель	Условия (инфузия)	Животные контрольной группы	Животные с экспериментальным гипертиреозом					
			число инъекций T_3					
			2	4	6	8	10	12
ЧСС в минуту	Изадрин	488 ± 8	$580 \pm 13^*$	$615 \pm 10^*$	$677 \pm 16^*$	$678 \pm 13^*$	$668 \pm 12^*$	$685 \pm 12^*$
	Изадрин + индерал	449 ± 12	$515 \pm 13^*$	$537 \pm 11^*$	$584 \pm 15^*$	$636 \pm 14^*$	$642 \pm 17^*$	$673 \pm 16^*$
Разница	—	$-39 \pm 14^{**}$	$-65 \pm 18^{**}$	$-78 \pm 15^{**}$	$-83 \pm 22^{**}$	$-42 \pm 19^{**}$	-26 ± 21	-18 ± 20

Примечание. ** — эффект адреноблокады достоверен ($p < 0,05$).

1. В процессе развития экспериментального гипертиреоза исследуемой модели выраженность β_1 -адренергической реакции сердца, а также калоригенной и термогенной реакций при стимуляции изадринном (2 мкг/кг/мин) претерпевает ряд фаз: латентный период, период высокой реактивности и период ее снижения.

2. В процессе развития экспериментального гипертиреоза эффективность адреноблокады индералом (25 мкг/кг/мин) положительного хронотропного влияния экзогенно вводимого изадрина меняется, уменьшаясь вместе с развитием состояния гипертиреоза.

3. Характер развития классических симптомов состояния гипертиреоза использованной нами экспериментальной модели — тахикардии, гиперметаболизма и гипертермии — может быть описан с помощью уравнения параболы (ее левой ветвью); латентный период проявления изученных симптомов наименее низкий для хронотропной функции сердца.

1. Авакян О. М. Симпато-адренальная система. — Л., 1977.
2. Бурумкулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 5. — С. 41—46.
3. Гольбер Л. М., Кандорф В. И., Крюкова И. В. Гипертиреоз и симпато-адренальная система. — М., 1978.
4. Султанов Ф. Ф., Соболев В. И. Гормональные механизмы температурной адаптации. — Ашхабад, 1991.
5. Тапбергенев С. О. // Пробл. эндокринологии. — 1982. — № 4. — С. 67—73.
6. Das Dipac K., Bandiopad N. D., Bandiopad N. S. // Acta endocrinol. — 1984. — Vol. 106, N 4. — P. 569—576.
7. Dillman W. H. // Ann. thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 9—15.
8. Ilyes I., Stok M. J. // Acta physiol. hung. — 1991. — Vol. 78, N 4. — P. 293—300.
9. Kunos G., Preiksatis H. G. // Recent Advances in Pharmacology. Adrenoreceptors. — Amsterdam, 1978. — P. 209—216.
10. McLeod K. M., McNeill J. N. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1981. — N 10. — P. 1039—1049.
11. McNeill J. N., Simpson W. W., Rodgers R. L. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1980. — N 8, Suppl. 1. — P. 105.
12. Silva J. E., Ladsberg L. // The Thyroid. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — 6-th Ed. — Philadelphia, 1991. — P. 816—823.
13. Sobolev V. I. // Neurosci. Behav. Physiol. — 1981. — Vol. 11, N 4. — P. 389—391.
14. Threatte R. M., Barney C. C. et al. // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. — 1983. — Vol. 10, N 2. — P. 101—114.

Поступила 04.11.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1997

УДК 612.824.1:577.152.344.042.2]-07:616.154

Д. Б. Сандаков, И. Н. Семененя, А. В. Гурин

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У КРЫС ПРИ ЦЕНТРАЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕОЛИЗА И БЕЛКОВОГО СИНТЕЗА

Лаборатория физиологии функциональных систем (зав. — акад. В. Н. Гурин) Института физиологии АН Республики Беларусь, Минск

В опытах на крысах-самцах изучены изменения концентраций прогестерона, эстрадиола, тиреотропного (ТТГ) и тиреоидного гормонов в сыворотке крови после введения в желудочки мозга ингибитора протеазы контрикала (100 мкг) и ингибитора синтеза белков анизомицина (50 мкг). Введение контрикала в ЦНС привело к значительному снижению уровней ТТГ ($p < 0,05$) и эстрадиола ($p < 0,001$) и увеличению уровня T_4 ($p < 0,05$). Введение анизомицина снизило концентрацию ТТГ ($p < 0,001$) и эстрадиола. Изменение уровней ТТГ и T_4 наблюдалось через 1—3 часа, эстрадиола меньше чем через 1 ч после введения препаратов.

Changes in the blood serum progesterone, estradiol, thyrotropic and thyroid hormone levels after intracerebroventricular injection of protease inhibitor contrical in a dose of 100 μ g and protein synthesis inhibitor anisomycin in a dose of 50 μ g were studied in male rats. Central administration of contrical significantly decreased the levels of thyrotropic hormone ($p < 0.05$) and estradiol ($p < 0.001$) and increased the level of T_4 ($p < 0.05$). Central administration of anisomycin decreased the levels of thyrotropic hormone ($p < 0.001$) and estradiol. The latency of alteration of thyrotropic hormone and T_4 levels is within 1 to 3 h, that of estradiol less than 1 h.

В настоящее время известно, что протеолитические ферменты головного мозга, влияя на образование нейропептидов, принимают участие в регуляции различных системных функций. Показано влияние ингибиторов протеолиза и синтеза белка на терморегуляцию [2, 4], процессы обучения, памяти и поведенческие реакции [5, 7, 8].

Общий принцип синтеза всех пептидных гормонов состоит в образовании на I этапе белков-предшественников, из которых на II этапе протеазами вычлениются соответствующие нейропептиды [3, 6]. Активность протеаз мозга и интенсивность белкового синтеза являются важнейшими факторами, определяющими содержание регуля-

торных пептидов [1, 3]. Учитывая, что некоторые пептидные гормоны гипоталамуса и гипофиза оказывают влияние на выработку эндокринными железами гормонов белковой и небелковой природы, логично предположить, что центральное действие ингибиторов протеолиза и синтеза белка может сопровождаться изменением концентрации различных гормонов в крови.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания эстрадиола, прогестерона, трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у крыс после центрального введения ингибитора протеолиза контрикала и ингибитора синтеза белка анизомицина.