

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ
СИМФЕРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. В. ФРУНЗЕ

На правах рукописи

МАУРИСИО ДАКОНТА

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ, ТРИПОДТИРОНИНА
И ИЗОПРОПРИЛНОРАДЕНАЛИНА НА СИСТЕМУ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ
БЕЛЫХ КРЫС

03.00.13 - физиология человека и животных

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

СИМФЕРОПОЛЬ - 1995

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современной биологии проблема адаптации занимает едва ли не главное место, поскольку затрагивает фундаментальные основы жизнедеятельности. О ее принципиальном значении можно судить хотя бы потому, что адаптация в дарвиновском понимании является элементом эволюции вида, представляя целостную систему реакций основных форм организации живого (индивид, вид, биосфера). В экологической физиологии понятие адаптации является одним из основных, а изучение ее механизмов - наиболее важным предметом исследований.

В последние 20-30 лет особое внимание привлекают вопросы, связанные с адаптацией организма к различным температурам среды. Теоретическая и практическая значимость таких исследований очевидна. В лабораториях К.П.Иванова, М.А.Якименко, Ю.И.Баженова, Ю.Ф.Пастухова, Л.Янского, В.А.Максимовича и других открыт ряд основополагающих механизмов, лежащих в основе формирования температурной адаптации. Тем не менее многие важные аспекты этой проблемы остаются недостаточно исследованными. Прежде всего это относится к проблеме гормонального контроля механизмов, обеспечивающих состояние гомеотермности, в частности выяснению роли и механизмов действия тиреоидных гормонов и катехоламинов в реакциях поддержания постоянства температуры тела. Изучению этих вопросов и посвящена настоящая диссертационная работа.

Цель работы. На основании использования комплексного подхода (уровень целостного организма, уровень системы органов и уровень ткани) выявить характер действия адаптации к холоду, тиреоидных гормонов и катехоламинов на функционирование системы поддержания постоянства температуры тела у белых крыс.

Задачи исследования:

1) изучить характер действия и провести сравнительную оценку влияния холодовой адаптации и трийодтиронина на холодовую устойчивость белых крыс при разной интенсивности холодового воздействия;

2) изучить влияние холодовой адаптации, трийодтиронина и изопронилнорадреналина, как представителя катехоламинов с классическим β -адренергическим эффектом, на значение "установочной температуры тела" у белых крыс;

3) с помощью мнотермической методики изучить характер действия холодовой адаптации, трийодтиронина и изопронилнорадреналина на один из эффекторных механизмов терморегуляции - теплообразовательную функ-

цию скелетной мышцы при вызванном тетаническом сокращении.

Предполагалось, что решение поставленных задач позволит дать более полную характеристику состояния системы терморегуляции и влияния на нее ряда физиологических факторов.

Научная новизна: а) в работе впервые установлено, что при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе происходит смещение (вверх) значения "установочной температуры тела" в системе терморегуляции белых крыс;

б) катехоламин с классическим β -адренергическим типом действия - изопрופןлнорадреналин - способен смещать значение "установочной температуры тела" в системе терморегуляции как в интактном организме, так и у животных, адаптированных к холоду, и у крыс с экспериментальным гипертиреозом;

в) многократные инъекции трийодтиронина при использованных в работе дозах повышают холодовую устойчивость гомеотермного организма (ненаркотизированные белые крысы) лишь при умеренной гипотермии (до 35.0°C); при интенсивном охлаждении терморегуляторный эффект гормона исчезает.

Научно-практическая значимость. Полученные в работе данные о способности тиреоидных гормонов и катехоламинов участвовать в определении "установочного уровня" в системе терморегуляции, а также данные о смещении его при адаптации к холоду вносят вклад в развитие учения о гомеотермии и ее физиологических механизмах. Результаты исследования характера влияния трийодтиронина при экспериментальном гипертиреозе на холодовую устойчивость животных и на теплообразовательную функцию скелетных мышц имеют значение не только для понимания фундаментальных механизмов действия тиреоидных гормонов, но и в целом для патофизиологии эндокринной системы.

Полученные в работе теоретические выводы могут быть использованы при решении прикладных задач температурной адаптации человека и животных и разработке методов повышения их холодовой устойчивости.

На защиту выносятся следующие положения:

- при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе происходит смещение (вверх) "установочного уровня" в системе терморегуляции белых крыс, а также усиливается теплообразовательная функция сокращающейся *in situ* скелетной мышцы;

катехоламин изопрופןлнорадреналин способен смещать (вверх) значение "установочного уровня температуры тела" в интактном организме, а также у животных с экспериментальным гипертиреозом и у крыс, адаптиро-

ванных к холоду;

при экспериментальном гипертиреозе использованной в работе модели повышение холодовой устойчивости наблюдается лишь при умеренном холодовом воздействии; при интенсивном охлаждении подобный эффект трийодтиронина утрачивается.

Личный вклад автора заключается:

а) в разработке общей схемы эксперимента в связи с целью работы и поставленными задачами;

б) в модификации метода определения значения "установочной температуры тела" у белых крыс путем введения в схему выработки сигнала обратной связи электронного алгебраического сумматора значений ректальной температуры и температуры эталона;

в) в проведении экспериментов по выяснению характера действия адаптации к холоду, экспериментального гипертиреоза и изопропилнорадреналина на холодовую устойчивость белых крыс, теплообразовательную функцию скелетных мышц и целостную систему терморегуляции животных;

г) в проведении анализа полученных результатов и формулировки на основании литературных и собственных данных теоретических выводов относительно характера действия тиреоидных гормонов, катехоламина изопропилнорадреналина и продолжительной холодовой экспозиции (холодовой адаптации) на основные звенья системы поддержания температурного гомеостаза.

Публикации и апробация работы: по теме диссертации опубликованы 4 статьи (Физиол.журн., Физиол.журн.им.И.М.Сеченова, Арх.клин.эксп.мед.) и тезисы, представленные на 14 съезде Украинского физиологического общества (Киев,1994), Научной конференции ДонГУ (Донецк,1993).

Структура и объем работы: диссертация изложена на 153 страницах машинописи и состоит из "ВВЕДЕНИЯ", "ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ" (Глава 1), а также разделов: "РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ" (Глава 2), "ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ" (Глава 3), "ВЫВОДЫ" и "СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ". Работа иллюстрирована 14 рисунками, а цифровой материал представлен в 14 таблицах.

СО Д Е Р Ж А Н И Е Р А Б О Т Ы

1. Методика

Эксперименты были выполнены на 3-х группах беспородных взрослых белых крысах-самцах массой 200-300 г. Использовано около 170 животных. У крыс первой группы вызывался экспериментальный гипертиреоз следующей модели: 10 ежедневных инъекций L-трийодтиронина в дозе 100 мкг\кг. Животные второй группы адаптировались к холоду (4 недели при 4-5°C). Жи-

вотные третьей группы были контрольными.

В первой серии экспериментов проводилось изучение общей холодовой устойчивости в процессе действия на организм низкой температуры: умеренное охлаждение (10°C , 60 мин) и интенсивное (240 мин при $-1...+1^{\circ}\text{C}$).

Во второй серии экспериментов проводилось определение значения "установочной температуры тела" у крыс с различным тиреоидным статусом. Принцип работы установки схематически изображен на рис. 1. В установке имеются два контура регулирования - внутренний и внешний. Первый из них представлен системой терморегуляции экспериментального животного, включающей собственно животное с теплосодержанием Q_1 и теплоотдачей $-\Delta Q_0$, терморцепторное звено, центр терморегуляции и группу эффекторных механизмов. Второй, внешний, контур образован автоматической системой, работающей на основе принципа обратной пропорциональной отрицательной связи. Характер работы всей гибридной системы "организм-среда-автомат" определяется двумя предварительно заданными условиями: а) значением температуры отсчета (эталонная температура, $T^{\circ}_{\text{эт.}} = 38.5^{\circ}\text{C}$); б) коэффициентом "К" ($K\text{-const.}$), определяющим величину корректирующего сигнала обратной связи $+\Delta Q_0$, имеющим размерность $\text{Вт}^{\circ}\text{C}$. В целом система работает следующим образом. При охлаждении животного, обладающего теплосодержанием Q_1 и теплоотдачей $-\Delta Q_0$, его ректальная температура T°_1 начинает снижаться, поскольку температура камеры ниже температуры тела. В одном из блоков внешней корректирующей системы значение ректальной температуры сравнивается с температурой эталона ($T^{\circ}_{\text{эт.}} = 38.5^{\circ}\text{C}$). Величина разбаланса между фактической температурой тела и температурой эталона ($\Delta T^{\circ}_1 = T^{\circ}_{\text{эт.}} - T^{\circ}_1$) поступает в блок выработки компенсационного сигнала $+\Delta Q_0$, уровень которого определяется, с одной стороны, степенью температурного разбаланса (ΔT°_1), а с другой стороны - значением коэффициента "К", т.е. $+\Delta Q_0 = K \Delta T^{\circ}_1$. Величина коэффициента "К" в зависимости от задач эксперимента теоретически может быть выбрана любой, но большее нуля; важно лишь чтобы в рамках какой-либо серии опытов сохранялось условие: $K\text{-const.}$ Выработанная корректирующей системой порция тепла $+\Delta Q_0$ через теплоноситель подается в холодовую камеру, в результате чего температура камеры T°_0 начинает повышаться, а значит ее охлаждающее действие будет ослабляться. По сути дела, корректирующий сигнал $+\Delta Q_0$ противодействует процессу снижения ректальной температуры животного. В результате уровень разбаланса между фактической температурой тела и температурой эталона уменьшится; соответственно величина корректирующего сигнала обратной связи $+\Delta Q_0$

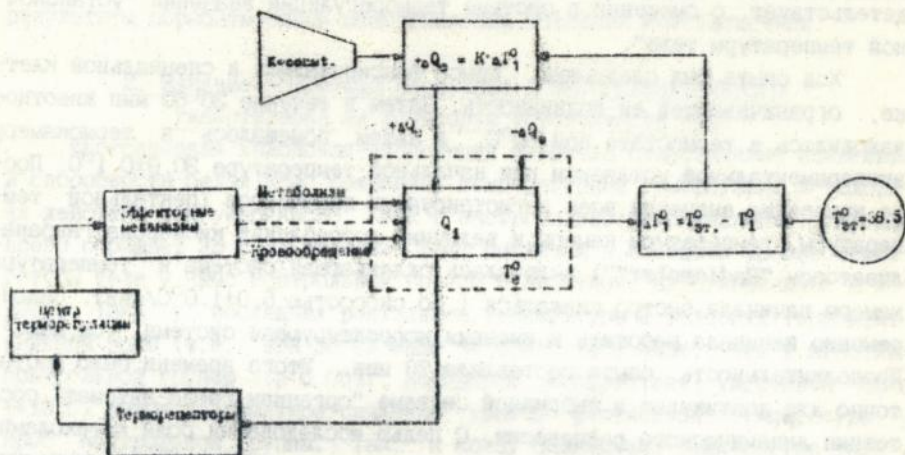


Рис. 1. Принцип измерения значения "установочной температуры тела" в системе терморегуляции белых крыс

снизится, а охлаждающее действие камеры, наоборот, начнет возрастать. Регуляторный цикл завершится. В свою очередь, вместе с усилением охлаждающего эффекта камеры ректальная температура животного начнет вновь падать, и цикл выработки корректирующего сигнала повторится заново, но уже на другом уровне. В конце концов, во всей системе "организм-среда-автомат" установится состояние динамического равновесия. Наблюдая динамику "выхода" системы в состояние равновесия и определив его параметры (значения T_1^0 и $T_{уст.}^0$), можно судить о работе целостной системы терморегуляции организма, так как "поведение" внешнего корректирующего контура отражает характер ее (системы) функционирования.

Поскольку параметры, определяющие работу внешнего корректирующего контура детерминированы ($T_{\text{эт.}}^{\circ} = 38.5^{\circ}\text{C}$, $K = \text{const.}$), то значения T_1° и T_e° в состоянии динамического равновесия определяются только особенностями работы системы терморегуляции животного. В этой связи важно подчеркнуть, что, если, допустим, у какого-либо животного величина T_1° после установления состояния равновесия в гибридной системе "организм-среда-автомат" статистически достоверно выше, чем у другого, то это свидетельствует о смещении в системе терморегуляции значения "установочной температуры тела".

Ход опыта был следующим. Крыса фиксировалась в специальной клетке, ограничивающей ее подвижность. Затем в течение 30-60 мин животное находилось в термостате при 30°C , а затем помещалось в термокамеру экспериментальной установки при начальной температуре $30.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$. После измерения значений всех регистрируемых параметров (ректальной температуры, температуры камеры и величины потребления кислорода газоанализатором "Radiometer") включалась охлаждающая система и температура камеры начинала быстро снижаться (со скоростью $5.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}/\text{мин}$). Одновременно начинала работать и внешняя корректирующая система (см. выше). Продолжительность опыта составляла 70 мин. Этого времени было достаточно для достижения в гибридной системе "организм-среда-автомат" состояния динамического равновесия. С целью исследования роли катехоламинов в системе терморегуляции после установления состояния динамического равновесия крысам внутривенно (*v. dors. penis*) инфузировавался классический катехоламин β -адренергического типа действия изопропилнорадреналин (изадрин). Изадрин вводился через предварительно введенную полиэтиленовую канюлю инфузатором в течение 25 мин в дозе $4.0 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{мин}$.

В третьей части нашей работы проводилось исследование влияния гормонов щитовидной железы и холодовой адаптации на ряд параметров энергетики мышечного сокращения. Суть метода состоит в расчете соотношения между приростом температуры сокращающейся мышцы и развиваемой при этом силой. Подготовка животного к опыту заключалась в следующем. Крыса наркотизировалась путем внутривенного введения этиминала натрия в дозе $50 \text{ мг}/\text{кг}$, а затем фиксировалась в станке установки. Далее отпрепаровывался малоберцовый нерв, который в дальнейшем помещался в погружной электрод. Без нарушения естественной теплоизоляции отсекалось дистальное сухожилие передней большеберцовой мышцы. При помощи стальной гибкой тяги сухожилие крепилось к соответствующему механодатчику.

Во всех опытах величина электрического раздражения (стимулятор ЭСЛ-1, длительность импульсов 0.5 мс, частота 60 Гц) выбиралась выше пороговой, что позволяло мышце сокращаться с предельной силой. Термопара вводилась в среднюю часть исследуемой мышцы. С использованной методикой была проведена одна серия экспериментов. Режим сокращения мышцы был следующим: 5 односекундных сокращений с паузами 1 с. В ходе расчетов определялась степень прироста температуры мышцы на 1 Г развиваемой силы за 1 с [$(\Delta T^{\circ}C/G)/c$], а также сила сокращения. Все полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами математической статистики.

2. Влияние холодовой адаптации и экспериментального гипертиреоза на холодовую устойчивость крыс

Многодневная холодовая экспозиция вызывала существенные изменения в способности белых крыс сохранять температурный гомеостазис в условиях действия как умеренного, так и экстремального охлаждения. Прежде всего обращает на себя внимание факт различий в исходном уровне температуры тела у крыс контрольной группы и животных, адаптированных к холоду. Так, у последних ректальная температура в условиях термонейтральной зоны (т.е. при 30°C) была на $0.8 \pm 0.14^{\circ}C$ выше, чем у животных контрольной группы ($p < 0.05$). Холодовое воздействие умеренной силы ($+10^{\circ}C$) вызывало заметное снижение уровня ректальной температуры у крыс контрольной группы. Так, к концу охлаждения температура тела у контрольных крыс понизилась на $2.4 \pm 0.4^{\circ}C$ ($p < 0.05$). Характер развития гипотермии описывался уравнениями:

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 37.60 - 0.020 t \quad - (1 \dots 20 \text{ мин}),$$

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 33.73 - 0.059 t \quad - (20 \dots 40 \text{ мин}),$$

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 35.62 - 0.008 t \quad - (40 \dots 60 \text{ мин}),$$

где $T^{\circ}_{\text{рект.}}$ - значение ректальной температуры; t - время охлаждения, мин.

При выбранных условиях охлаждения развитие гипотермии у контрольных белых крыс протекало в несколько фаз, последовательно сменяющих друг друга: первоначальный латентный период с относительно стабильной температурой тела сменялся периодом развития гипотермии, после чего наступала фаза стабилизации.

Принципиально иная картина отмечалась у животных, адаптированных к холоду - в отличие от контрольных крыс при выбранных условиях охлаждения температура тела в течение всего периода холодового воздействия не менялась. Динамика ректальной температуры в процессе холодового воздействия описывалась уравнением прямой линии при статистически недостоверном коэффициенте регрессии и коэффициенте корреляции ($p > 0.05$):

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 38.53 - 0.0083 \tau,$$

Холодовая адаптация отражалась на устойчивости животных к охлаждению не только при относительно слабом воздействии холода, но и при интенсивном охлаждении. При этом обращают на себя внимание следующие основные моменты. Во-первых, как и в предыдущей серии экспериментов, первоначальный период охлаждения характеризовался определенным латентным периодом, в течение которого ректальная температура у крыс обеих групп мало изменялась. Этот период продолжался для контрольных крыс около 10 минут, а для животных, адаптированных к холоду, растягивался до 120-130 мин. Однако в целом динамика ректальной температуры для контрольных животных за весь опыт описывалась уравнением прямой линии, имеющим вид: $T^{\circ}_{\text{рект.}} = 37.83 - 0.031 \tau$.

Иная картина имела место у крыс, адаптированных к холоду. Характер падения температуры тела был сложным и проходил в три этапа, описываемых следующими уравнениями:

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 38.56 - 0.0033 \tau \quad - (1 \dots 120 \text{ мин});$$

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 38.35 - 0.0218 \tau \quad - (120 \dots 180 \text{ мин});$$

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 37.20 - 0.0016 \tau \quad - (180 \dots 240 \text{ мин}).$$

Как видно по коэффициентам регрессий, период стабильной температуры тела в начале опыта сменялся периодом ее падения, а затем вновь наступала относительная стабилизация ректальной температуры. В целом, к 240 минуте холодовой экспозиции ректальная температура у крыс контрольной группы понизилась на 7.0 ± 0.7 , а у животных, адаптированных к холоду, всего на $1.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$.

Таким образом, при холодовой адаптации наблюдаются выраженные изменения со стороны системы терморегуляции белых крыс. Это позволяет предполагать, что при многосуточной холодовой экспозиции происходит сдвиг "установочной температуры тела" на новый уровень, который, по-видимому, и становится эталонным.

На следующем этапе нашей работы исследовалось влияние тиреоидных гормонов на холодовую устойчивость белых крыс при разной интенсивности воздействия холода. Условия экспериментов были такими же, как и в случае с животными, адаптированными к холоду. Было показано, что многократные инъекции белым крысам трийодтироэтина вызывали повышение температуры тела, измеренной в условиях термонейтральной зоны. Так, исходная ректальная температура крыс с экспериментальным гипертиреозом составляла $38.8 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, что было на $1.2 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$ выше по сравнению с контролем. Охлаждение гипертиреоидных крыс при температуре камеры 10°C не вызывало сколько-нибудь заметного падения температуры тела. Так, через

60 минут холодовой экспозиции ректальная температура у животных данной группы составила $38.2 \pm 0.5^\circ\text{C}$ против $38.8 \pm 0.1^\circ\text{C}$ в начале опыта. Что же касается динамики температуры тела во время опыта, то она для гипертиреоидных крыс описывалась уравнением прямой линии вида:

$$T_{\text{рект.}}^\circ = 38.45 - 0.0093 \tau \quad - \text{гипертиреоз,}$$

$$T_{\text{рект.}}^\circ = 37.60 - 0.0200 \tau \quad - \text{контрольные крысы.}$$

При повышении интенсивности охлаждения ($-1...+10^\circ\text{C}$) описанная для гипертиреоидных животных закономерность имела сложный характер. Так, у животных с экспериментальным гипертиреозом до 120 мин опыта ректальная температура была значительно выше, чем у крыс контрольной группы (соответственно 38.2 ± 0.3 - контроль и $37.8 \pm 0.3^\circ\text{C}$ - гипертиреоз). Однако, начиная с 120...140 мин опыта, у животных с экспериментальным гипертиреозом относительная стабильность температуры тела резко нарушалась, в результате чего ректальная температура начинала быстро падать. Так, к концу эксперимента (240-я мин) степень гипотермии у обеих групп животных уже статистически достоверно не различалась (-7.0 ± 0.7 - контроль и $-5.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$ - гипертиреоз, $p > 0.05$), хотя абсолютные значения температуры тела оставались выше у крыс с экспериментальным гипертиреозом. По-видимому, состояние повышенной холодовой устойчивости при экспериментальном гипертиреозе способно поддерживаться в ограниченном диапазоне температур. На кривой " $T_{\text{рект.}}^\circ - \tau$ " для гипертиреоидных крыс четко просматриваются два участка, которые описываются двумя уравнениями, хотя и одного типа (прямая линия), но при разных коэффициентах регрессии:

$$T_{\text{рект.}}^\circ = 38.9 - 0.00875 \tau \quad (5-120 \text{ мин}),$$

$$T_{\text{рект.}}^\circ = 46.02 - 0.049 \tau \quad (120-240 \text{ мин}).$$

Таким образом, характер действия тиреоидных гормонов на холодовую устойчивость белых крыс определяется интенсивностью холодового воздействия: при умеренной силе охлаждения устойчивость значительно повышена, а при интенсивном холодовом воздействии практически не меняется.

3. Влияние холодовой адаптации, триiodтиронина и изопренилинорадреналина на значение "установочной температуры тела" в системе терморегуляции у белых крыс

Терморегуляторные эффекты холодовой адаптации проявляются не только на уровне целостного организма, но и на уровне системы органов. Такой вывод можно сделать на основании анализа данных, полученных при исследовании характера функционирования системы терморегуляции организма.

Как показали эксперименты, холодовая адаптация и катехоламин β -адренергического типа действия оказывают существенное влияние на функционирование целостной системы терморегуляции белых крыс. После начала охлаждения термокамеры температура тела крыс, как и следовало ожидать, начинала снижаться. Так, уже через 10 мин охлаждения ректальная температура у контрольных животных понизилась с 38.5 ± 0.1 до $47.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$, а через 30 мин достигала минимального в данных условиях значения ($36.4 \pm 0.1^\circ\text{C}$). Достигнутый уровень температуры тела не был стабильным, а колебался в пределах некоторого значения. К концу данной части опыта величина ректальной температуры контрольных крыс составила $36.6 \pm 0.14^\circ\text{C}$.

Снижение температуры тела, как указывалось при описании работы используемой в экспериментах установки, приводило к появлению разбаланса между эталонной температурой ($T_{\text{эт.}} = 38.5^\circ\text{C}$) и фактической температурой животного. В результате внешней корректирующей системой вырабатывался пропорциональный компенсационный сигнал обратной связи $+DQ'_e$, и охлаждающее действие термокамеры несколько уменьшалось.

Через определенное число регуляторных циклов вся система приходила в состояние динамического равновесия. Так, для животных контрольной группы состояние динамического равновесия наступало при температуре камеры $24.4 \pm 0.4^\circ\text{C}$ и при ректальной температуре $36.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Следовательно, можно думать, что значение температуры тела $36.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$ для контрольных крыс при выбранных внешних условиях среды являлось "установочным уровнем", который активно поддерживался всей системой терморегуляции животного.

Аналогичным образом менялись соответствующие показатели и у крыс, адаптированных к холоду. Однако ректальная температура и температура камеры при охлаждении животных данной группы были иными. Действительно, состояние динамического равновесия у адаптированных к холоду крыс наступало при $T_1 = 36.9 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и $T_e = 21.8 \pm 0.3^\circ\text{C}$. Как видно, уровень стабилизации температуры тела у животных, адаптированных к холоду, был на $0.3 \pm 0.14^\circ\text{C}$ выше, чем у крыс контрольной группы ($p < 0.05$). Если учесть, что эталонная температура и коэффициент K , определяющий уровень сигнала обратной связи, в ходе опыта не менялись, а состояние динамического равновесия устанавливалось на новом уровне, то можно полагать, что в системе терморегуляции адаптированных животных значение "установочной температуры тела" смещалось вверх.

Динамика "поведения" температуры камеры и ректальной температуры у крыс, адаптированных к холоду, также были иными. В частности, на

кривых " T°_1-t " и " T°_e-t " (т.е. зависимостей температуры тела и камеры от времени охлаждения) отсутствуют видимые колебания уровней, что может рассматриваться как свидетельство более точной работы системы терморегуляции у крыс, адаптированных к холоду.

При изучении скорости поглощения кислорода оказалось, что ее величина у животных, адаптированных к холоду, была, во-первых, выше, а во-вторых, колебалась в более широких пределах, чем у крыс контрольной группы. Этот факт может рассматриваться как свидетельство формирования при адаптации к холоду более лабильного и мощного механизма "включения-выключения" теплообразования.

После установления в системе "организм-автомат" состояния динамического равновесия животным обеих групп через предварительно введенный катетер внутривенно инфузировався катехоламин β -адренергического типа действия изопропилнорадреналин. Результаты экспериментов показали, что внутривенная инфузия изопропилнорадреналина вызывала нарушение состояния динамического равновесия как у крыс контрольной группы, так и адаптированных к холоду. Так, у крыс контрольной группы ректальная температура со значения $36.6 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ (до введения изопропилнорадреналина) к концу периода, в течение которого вводился катехоламин (25 мин), смещалась до величины $36.9 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, т.е. на $0.3 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$ ($p < 0.05$). В соответствии с принципами работы экспериментальной установки изменение температуры тела автоматически вызывало через определенное число регуляторных циклов смещение и значения температуры камеры: ее величина уменьшалась с 24.4 ± 0.5 до $21.4 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, т.е. на $3.0 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ ($p < 0.05$).

При внутривенном введении изопропилнорадреналина наблюдалось также изменение в интенсивности поглощения кислорода. Так, у контрольной группы животных его величина возрастала с 52.2 ± 0.2 до 56.3 ± 1.4 мл/кг/мин ($+3.6 \pm 1.4$ мл/кг/мин, $p < 0.05$).

Введение катехоламина животным, адаптированным к холоду, вызывало сходные процессы в состоянии гибридной системы "организм-автомат". Так, уже к 10-й минуте инфузии значение ректальной температуры у крыс перемещалось на новый уровень (с 36.9 ± 0.1 до $37.3 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$). Сдвиг, следовательно, составил $0.4 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$ ($p < 0.05$). Аналогичным образом менялось значение температуры камеры в системе "организм-автомат": оно смещалось с 21.8 ± 0.3 до $19.2 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$, т.е. уменьшалось на $2.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$, $p < 0.05$). Инфузия изопропилнорадреналина отражалась и на скорости потребления кислорода: ее величина увеличивалась на 5.1 ± 1.5 мл/кг/мин ($p < 0.05$).

На следующем этапе экспериментов по исследованию состояния работы целостной системы терморегуляции под влиянием различных биорегуляторов

эндокринной природы изучался эффект одного из гормонов щитовидной железы - трийодтиронина. Включение системы охлаждения камеры сопровождалось установлением через определенное время состояния динамического равновесия между всеми исследуемыми показателями. Уже к 25-й минуте эксперимента ректальная температура для животных с экспериментальным гипертиреозом установилась на новом уровне (около 37.3°C), который и стал активно поддерживаться системой терморегуляции крыс. Соответственно температура камеры также стабилизировалась и колебалась около значения 18°C . В конце данного периода опыта в гибридной системе "организм-автомат" устанавливалось состояние динамического равновесия, которое характеризовалось для гипертиреоидных животных следующими параметрами :

$T^{\circ}_i = 37.4 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ - (ректальная температура),

$T^{\circ}_e = 17.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ - (температура камеры).

Сравнивая эти значения с соответствующими значениями для крыс контрольной группы, можно убедиться, что предварительные инъекции крысам трийодтиронина вызывали существенные изменения в количественных показателях функционирования системы терморегуляции. Например, температура тела у животных с экспериментальным гипертиреозом начинала поддерживаться на уровне, превышающим контрольный на $0.8 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$. Следовательно, можно полагать, что в системе терморегуляции происходило смещение "установочной температуры тела".

Наряду с изменением показателей динамического равновесия со стороны параметров теплосбмена (ректальной температуры и температуры камеры), под влиянием тиреоидного гормона наблюдалось и смещение интенсивности потребления кислорода. Так, величина потребления кислорода, а следовательно, интенсивности холодового термогенеза, у крыс с экспериментальным гипертиреозом была всегда выше, чем у животных с эутиреоидным статусом, составляя в конце опыта (до инфузии изадрина) 9 ± 0.8 мл/кг/мин ($p < 0.05$).

После установления в гибридной системе "организм-автомат" состояния динамического равновесия животным гипертиреоидной группы через предварительно введенный катетер проводили инфузию изопропилнорадреналина. Как показали результаты исследований, инфузия изадрина вызывала закономерное и выраженное смещение значений всех параметров, отражающих функционирование целостной системы терморегуляции. Так, уже через 15-20 мин инфузии изопропилнорадреналина уровень ректальной температуры и температура камеры, которые отражают работу гибридной системы "организм-автомат", начинали смещаться соответственно с $37.4 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ и

$17.6 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ до $37.7 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ и $16.5 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$. В конце инфузии значения исследуемых параметров составляли уже соответственно $37.7 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ и $16.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$. Следовательно, уровень ректальной температуры сместился вверх после инфузии катехоламина на $0.3 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$ при снижении температуры камеры на $1.3 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Изменение в состоянии динамического равновесия, вызванного инфузией изопропилнорадреналина у гипертиреозидных крыс, сопровождалось некоторым повышением интенсивности поглощения кислорода (на 9.5 ± 1.2 мл/кг/мин, +15%, $p < 0.05$). Это факт свидетельствует, что перестройка уровня функционирования системы терморегуляции под влиянием катехоламина затрагивает и такой фундаментальный параметр, как интенсивность теплообразования.

Подводя итоги экспериментам, посвященным исследованию работы целостной системы терморегуляции животных, можно сказать, что ряд факторов, такие как многосуточная холодовая экспозиция - адаптация к холоду, экспериментальный гипертиреоз использованной модели и катехоламин β -адренергического типа действия изопропилнорадреналин при его внутривенном введении, способны существенно влиять на значение "установочной температуры тела", которая смещается на новый функциональный уровень и с помощью терморегуляторных механизмов начинает активно удерживаться.

4. Влияние адаптации к холоду и трийодтиронина на энергетику вызванного мышечного сокращения

Третьей задачей, решаемой в работе, было выяснение характера действия холодовой адаптации и трийодтиронина на энергетику вызванного мышечного сокращения. Целью подобных экспериментов было проведение сравнительной оценки эффекта двух физиологических состояний (адаптации и экспериментального гипертиреоза). Прежде всего вызывает интерес сравнение силовых характеристик вызванного мышечного сокращения у животных контрольной группы и крыс, адаптированных к холоду. Оказалось, что при использованных в работе условиях сокращения (5-односекундных сокращений с паузой 1 с) средняя сила сокращений у крыс контрольной группы составляла 148 ± 21 Г; у животных, адаптированных к холоду, значение данного показателя было равным 126 ± 19 Г, т.е. статистически достоверно не отличалось от уровня контроля (-22 ± 28 , $p > 0.05$).

Если со стороны силовых характеристик мышечного сокращения при адаптации к холоду различий не отмечалось, то при экспериментальном гипертиреозе они были четко выражены. Из результатов опытов следует, что, что у животных, получавших в подготовительном периоде инъекции

триодтирони́на, средняя развиваемая сила мышечного сокращения составляла 61 ± 8 Г, что было на 41% меньше, чем у животных контрольной группы (148 ± 21 Г). Изменялась и форма эргограммы, в частности та ее часть, которая характеризует фазу "удержания" (мышца гипертиреозидных крыс была не в состоянии развивать одинаковую силу при пяти односекундных сокращениях). Анализ эргограмм показал, что при экспериментальном гипертиреозе при использовании в нашей работе типе сокращения (пять односекундных сокращений с паузами 1 с) амплитуда первого мышечного сокращения и последнего (5-го) различалась в среднем на $14 \pm 4\%$ ($p < 0.05$).

Параллельно с измерением силы сокращения мышцы регистрировался и прирост ее температуры. Обращают на себя внимание следующие основные моменты. Во-первых, степень прироста температуры мышцы у крыс, адаптированных к холоду, была на 34% больше ($p < 0.05$), чем у животных контрольной группы. Действительно, если у контроля прирост составлял $1.1 \pm 0.13^\circ\text{C}$, то у адаптированных - $1.46 \pm 0.12^\circ\text{C}$, т.е. на $0.38 \pm 0.17^\circ\text{C}$ больше ($p < 0.05$). Если при адаптации к холоду прирост температуры мышцы во время серии из пяти односекундных сокращений значительно превышал исходные уровни, то при экспериментальном гипертиреозе не наблюдалось каких-либо изменений со стороны указанного параметра. Так, у крыс с экспериментальным гипертиреозом этот прирост составлял $1.21 \pm 0.14^\circ\text{C}$ (у контроля - $1.1 \pm 0.13^\circ\text{C}$, различия статистически недостоверны, $p > 0.05$). Анализ формы и характера термограмм при вызванном мышечном сокращении также не дал основания говорить об изменении под влиянием триодтиронина данного энергетического параметра сократительного акта.

Для характеристики теплообразовательной функции скелетных мышц использовался расчетный показатель - температурный эффект мышечного сокращения (ТЭМС), который численно был равен отношению прироста температуры сокращающейся мышцы к развиваемой силе за 1 с и имел размерность $[(^\circ\text{C}/\text{Г})/\text{с}] 10^{-3}$. Анализ показал, что при адаптации к холоду тепловой эффект мышечного сокращения значительно увеличивается. Например, у адаптированных крыс он составил $2.35 \pm 0.14 [(^\circ\text{C}/\text{Г})/\text{с}] 10^{-3}$ и превышал контрольный уровень на 58% ($p < 0.05$).

При экспериментальном гипертиреозе подобная закономерность также имела место. У крыс с экспериментальным гипертиреозом значение ТЭМС составляло $3.97 \pm 0.17 [(^\circ\text{C}/\text{Г})/\text{с}] 10^{-3}$, в то время как у животных контрольной группы он был равен $1.49 \pm 0.16 [(^\circ\text{C}/\text{Г})/\text{с}] 10^{-3}$.

Таким образом, при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе наблюдаются выраженные изменения со стороны энергетики вызванного мышечного сокращения. Однако их характер и особенности не всегда

были одинаковыми, хотя в целом при указанных двух физиологических состояниях происходило повышение "выхода" тепла сократительного акта

ВЫВОДЫ

1. При адаптации к холоду наблюдаются сложные перестройки в функционировании целостной системы терморегуляции, заключающиеся в смещении вверх значения "установочной температуры тела" при повышении точности ее поддержания и соответствующем усилении интенсивности холодового калоригенеза (химической терморегуляции).

2. Многосуточная холодовая экспозиция белых крыс (3-4 недели при 2...5°C в индивидуальных клеточках) сопровождается существенным повышением выраженности одного из важнейших физиологических механизмов теплообразования - теплопродукции скелетных мышц; это проявляется в возрастании (+68%) температурного эффекта сокращения передней большеберцовой мышцы (5 односекундных тетанусов с интервалами 1 с) при сохранении неизменного (контрольного) уровня развиваемой силы.

3. Тиреоидные гормоны (трийодтиронин) обладают способностью изменять работу системы терморегуляции гомеотермного организма (белых крыс); этот эффект проявляется в повышении холодовой устойчивости животных при умеренной интенсивности охлаждения и смещении вверх значения "установочной температуры тела" в терморегуляторной системе организма с повышением точности ее поддержания.

4. Экспериментальный гипертиреоз (10 инъекций трийодтиронина в дозе 100 мкг/кг) существенно (41%) снижает силу сокращения (1-секундные тетанусы) передней большеберцовой мышцы белой крысы при значительном росте (166%) температурного эффекта сократительного акта, что служит основой усиления термогенной эффективности исполнительных механизмов системы терморегуляции.

5. Катехоламины β_1 -адренергического типа действия (изопропилнорадреналин) при внутривенной инфузии обладает способностью смещать вверх значение "установочной температуры тела" белых крыс; подобный эффект изопропилнорадреналина проявляется как при адаптации животных к холоду, так и в интактном организме, что может рассматриваться как доказательство участия катехоламинов в настройке системы терморегуляции на заданный уровень функционирования.

6. При экспериментальном гипертиреозе использованной модели (10 подкожных инъекций L-трийодтиронина в дозе 100 мкг/кг в сутки) внутривенная инфузия изопропилнорадреналина вызывает дополнительное смещение

вверх значения "установочной температуры тела", что рассматривается как доказательство независимого и синергичного действия трийодтиронина и катехоламина β_1 -адренергического типа действия на систему терморегуляции белых крыс.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соболев В.И., Махсудов М.С., Маурисио Дакошта, Рабо Гемедо Влияние экспериментального гипертиреоза на тепловой эффект мышечного сокращения//Арх. клин. эксп. мед. -1993-Т.2. N 1.-С.29-31.
2. Соболев В.И., Н.Т.Лапенко, Бекеле Абебе, Маурисио Дакошта Влияние трийодтиронина и изопропилнорадреналина на значение температуры "установочной точки" у белых крыс//Физиол. журн. -1993. -Т.39, N4. -С.74-79.
3. Соболев В.И., Н.Т.Лапенко, Маурисио Дакошта, Рабо Гемедо Влияние адаптации к холоду и изопропилнорадреналина на установочную температуру тела у белых крыс//Физиол. журн. им.И.М.Сеченова. -1994. -N5. -С.84-92.
4. Соболев В.И., М.С.Махсудов, Л.Г.Мерхелевич, Чади Гемачу, Рабо Гемедо, Маурисио Дакошта Влияние 2,4-динитрофенола на температурный эффект мышечного сокращения при экспериментальном гипертиреозе//Физиол. журн. им.И.М.Сеченова. -1995. -81, N3. -С.80-84.
5. Соболев В.И., Махсудов М.С., Рабо Г., Маурисио Д. Биоэнергетика мышечного сокращения и тиреоидные гормоны//Тезисы докл. Вузовской науч. конф. Донецк: ДонГУ, 1993. -С.81.
6. Соболев В.И., Махсудов М.С., Маурисио Дакошта, Рабо Гемедо Зависимость некоторых физиологических процессов от тиреоидного статуса//Актуальные экологические пробл. Кыргызстана. Тезисы докладов г.Ош, 1993. -С.246-247.
7. Соболев В.И., Махсудов М.С., Маурисио Дакошта І ін. Вплив тиреоїдних гормонів на скорочувальний термогенез м'язів//Тези доповідей 14 з'їзду Українського фізіол. товариства. Київ, 1994. -С.227.

Подп. к печати 13.11.86г. Формат 80x84/16. Бумага типо-
графская №1. Усл.печ.л. 1. Тираж 100 экз. Зак. №789.

Ротапринт ин-та "Донецкий Стройпроект". г. Донецк-340114,
ул. Университетская, 80.

447725

AB 33.515