

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ
ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

МЕРХЕЛЕВИЧ ЛИЛИЯ ГЕННАДИЕВНА

**РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНОВ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ
ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗИСА У 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 - 1997



00738083 (Т)

Дисертацією является рукопись

Работа выполнена на кафедре физиологии человека и животных
Донецкого государственного университета

Научные руководители:

доктор биол. наук, профессор Валерий Иванович СОБОЛЕВ
доктор биол. наук Валерий Александрович РОМАНЕНКО

Официальные оппоненты:

доктор биол. наук, ст. научн. сотр. Анатолий Васильевич КАЛГАНОВ
доктор мед. наук, профессор Анатолий Михайлович ЕФИМЕНКО

Ведущая организация: Донецкий НИИ

медико-экологических проблем

Защита состоится "___" _____ 1997 года в ___ часов на
заседании Специализированного совета К 20.02.02 при Симферопольском
государственном университете по адресу:
333036, г. Симферополь, ул. Ялтинская, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Симферопольского
государственного университета

Автореферат разослан "___" _____" 1997 года

**Ученый секретарь
Специализированного совета
канд. биол. наук, доцент**

Александр Викторович ЯНЦЕВ

АВ 37.007

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблем. В современной медико-биологической науке проблеме адаптации организма уделяется важное значение. Прежде всего это связано с изучением возможности существования человека и животных в неблагоприятных условиях внешней среды. Одним из факторов, нарушающих состояние гомеостаза, является температура. В последние годы работами отечественных и зарубежных исследователей (В.А.Максимович, В.И.Соболев, К.П.Иванов, В.Н.Гурин, Ю.Ф.Пастухов) установлены основные закономерности реакции гомойотермного организма в ответ на нарушение температурного гомеостазиса. Однако многие аспекты указанной проблемы остаются малоизученными. Прежде всего это касается гормональных механизмов, обеспечивающих постоянство температуры тела. В частности, представляет большой интерес вопрос о характере взаимодействия катехоламинов и тиреоидных гормонов как гормональных регуляторов функционирования системы терморегуляции.

Экспериментальной разработке этой проблемы и посвящена настоящая диссертационная работа.

Целью работы явилось на основании использования комплексного подхода (уровень целостного организма и уровень системы органов) выявить характер действия катехоламинов на систему поддержания температурного гомеостазиса у белых крыс с различным тиреоидным статусом, а также после адаптации к холоду.

Задачи исследования:

1) изучить характер терморегуляторного эффекта адреналина, норадреналина, изопрופןилнорадреналина и индерала на основные механизмы терморегуляции у белых крыс с различным тиреоидным статусом и после адаптации к холоду;

2) изучить влияние многократных инъекций изопрופןилнорадреналина на терморегуляцию белых крыс с различным тиреоидным статусом (гипертиреоз и гипотиреоз);

3) с помощью методики с использованием принципа отрицательной обратной связи исследовать характер действия адреналина на значение "установочной температуры тела" в системе терморегуляции белых крыс с различным тиреоидным статусом и после адаптации к холоду.

Предполагалось, что решение поставленных задач позволит дать характеристику особенностям функционирования системы терморегуляции при различном тиреоидном статусе и влияния на нее ряда физиологических факторов.

Научная новизна: а) в работе впервые установлено, что при тирои-

ЛНБ ім. В. Стефаника
АН України

дэктомии происходит смещение (вниз) значения "установочной точки" в системе терморегуляции белых крыс;

б) впервые показано, что адреналин смещает вверх значение "установочной точки" в системе терморегуляции у эутиреоидных крыс и животных, адаптированных к холоду; при тироидэктомии эффект гормона не проявляется;

в) тироидный статус и многократные инъекции катехоламина изопропилнорадреналина модулируют характер действия препаратов адренергического типа действия (адреналина, норадреналина, изадрина и индерала) на холодовую устойчивость и выраженность химической терморегуляции белых крыс.

Научно-практическая значимость. Полученные в работе данные об участии тироидных гормонов, адаптации к холоду и адреналина в определении "установочного уровня" в системе терморегуляции белых крыс вносят вклад в развитие учения о гомеотермии и ее физиологических механизмах. Результаты исследования характера влияния различных препаратов адренергического типа действия на холодовую устойчивость животных с экспериментальным атиреозом и гипертиреозом, а также адаптированных к холоду имеют значение не только для понимания фундаментальных механизмов действия тироидных гормонов, но и в целом для патофизиологии эндокринной системы.

Сделанные 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 экспериментальной тироидэктомии происходит смещение (вниз) "установочного уровня" в системе терморегуляции белых крыс;

- адреналин сдвигает вверх значение "установочной точки" терморегуляторной системы у эутиреоидных крыс и животных, адаптированных к холоду; при тироидэктомии такой эффект гормона не проявляется.

- тироидный статус (экспериментальный гипертиреоз и атиреоз) определяет выраженность терморегуляторного эффекта препаратов адренергического типа действия - адреналина, норадреналина, изадрина и индерала.

Личный вклад автора заключается:

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

б) проведении экспериментов по выяснению характера эффекта адаптации к холоду, экспериментального гипертиреоза, атиреоза и препаратов адренергического типа действия на холодовую устойчивость белых крыс и

целостную систему терморегуляции животных;

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

Публикации и апробация работы: по теме диссертации опубликованы 2 статьи (Физиол.журн.им.И.М.Сеченова,1995,а,б) и 4 тезисов, представленных на I-ом съезде Украинского биофизического общества (Киев,1994), XIV съезде Украинского физиологического общества (Киев,1994), Международной научной конференции (Костомукша,1992), Научной конференции (Донецк,1994).

Структура и объем работы: диссертация изложена на 143 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 12 рисунками, а цифровой материал представлен в 13 таблицах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Методы исследования

Для решения поставленных в работе задач все животные были разделены на 4 группы. У крыс **первой** группы (50 животных) предварительно удалялась щитовидная железа (тиреоидэктомия). Операция тиреоидэктомии проводилась за 30-40 суток до начала экспериментов. У **второй** группы животных (50) вызывался экспериментальный гипертиреоз следующей модели: 10-12 инъекций трийодтиронина в дозе 100 мкг/кг ежедневно, подкожно в физиологическом растворе. **Третья** группа животных (58) в течение 25-30 суток находилась в холодовой камере при температуре 3...6°C с целью проведения адаптации к холоду. **Четвертая группа** (86 крыс) была контрольной.

По окончании подготовительного периода у крыс всех групп исследовались следующие показатели: а) холодовая устойчивость во время острого охлаждения; б) величина потребления кислорода в динамике холодовой экспозиции; в) значение "установочной температуры тела".

В первой части работы у животных всех групп измерялась ректальная температура и скорость поглощения кислорода во время 30-минутного холодового воздействия. Для исследования роли катехоламинов в системе поддержания температурного гомеостаза крысам разных модификаций опыта во время охлаждения инфузировали следующие препараты: а) изпро-

пилнорадреналин в дозе 2.0 мкг/кг/мин; б) норадреналин в дозе 2.0 мкг/кг/мин; в) адреналин в дозе 2.0 мкг/кг/мин; г) индерал (β -блок) в дозе 20 мкг/кг/мин.

С целью более широкого анализа роли катехоламинов в механизмах сохранения постоянства температуры тела части крыс из контрольной, гипертиреозной и тироедэктомированной групп предварительно в течение 20 сут делали подкожные инъекции масляного раствора изопропилнорадреналина (ежедневно в дозе 150 мкг/кг). В острых экспериментах животные умерщвлялись путем введения в область сердца эфира.

Во второй части опытов проводилось измерение значения "установочной температуры тела" у белых крыс. Принцип работы установки схематически изображен на рис. 1. Установка представлена двумя контурами регулирования - внутренним и внешним. Первый из них включает систему терморегуляции экспериментального животного, и состоит из собственно животного с теплосодержанием Q_i и теплоотдачей $-\Delta Q_e$, терморцепторного звена, центра терморегуляции и группы 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 (температура эталона, $T_{\text{эт}}^{\circ} = 38.5^{\circ}\text{C}$); б) коэффициентом "**К**" ($K = \text{const.}$), определяющим величину корректирующего сигнала обратной связи $+\Delta Q_e$, имеющим размерность Вт/ $^{\circ}\text{C}$. В нашей работе величина коэффициента обратной связи "**К**" была выбрана, исходя из следующего допущения: если бы ректальная температура T_{r}° снизилась на 3°C , то температура камеры T_{e}° в результате подвода с теплоносителем корректирующей порции тепла $+\Delta Q_e$ поднялась бы на 30°C . Следовательно, коэффициент обратной связи по температуре равнялся **10**.

Система работает следующим образом. При охлаждении животного, обладающего теплосодержанием Q_i и теплоотдачей $-\Delta Q_e$, его ректальная температура T_{r}° начинает снижаться, поскольку температура камеры намного ниже температуры тела. В одном из блоков внешней корректирующей системы значение ректальной температуры сравнивается с температурой эталона ($T_{\text{эт}}^{\circ} = 38.5^{\circ}\text{C}$). Величина разбаланса между фактической температурой тела и температурой эталона ($\Delta T_{\text{r}}^{\circ} = T_{\text{эт}}^{\circ} - T_{\text{r}}^{\circ}$) поступает в блок выработки компенсационного сигнала $+\Delta Q_e$, уровень которого определяется, с одной стороны, степенью температурного разбаланса ($\Delta T_{\text{r}}^{\circ}$), а с другой стороны - значением коэффициента "**К**", т.е. $+\Delta Q_e = K \Delta T_{\text{r}}^{\circ}$. Величина коэффициента "**К**" в зависимости от задач эксперимента теоретически может быть выбра-

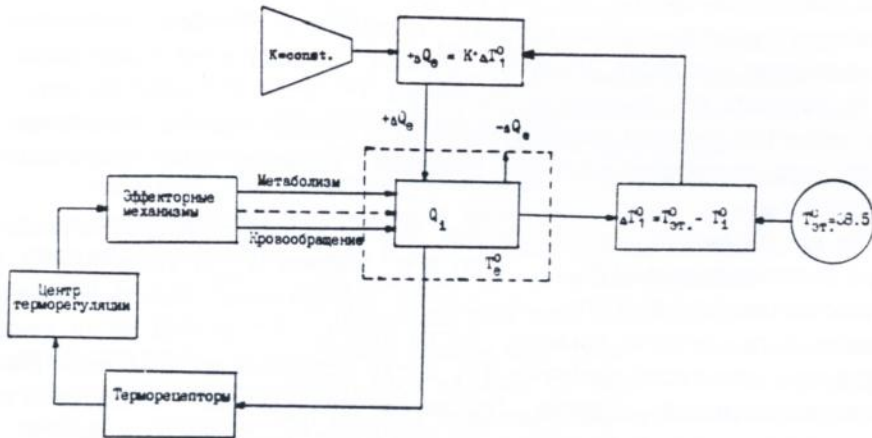


Рис. Принцип измерения значения "установочной температуры тела" в системе терморегуляции белых крыс

на любой, но больше нуля; важно лишь чтобы в рамках какой-либо серии опытов сохранялось условие: $K = const.$

Порция тепла, выработанная корректирующей системой ($+Q_e$), теплоносителем подается в холодовую камеру, в результате чего температура камеры T_e^0 начинает повышаться; ее охлаждающее действие будет ослабляться. Следовательно, корректирующий сигнал $+Q_e$ противодействует процессу снижения ректальной температуры животного. Появляющийся уровень разбаланса между фактической температурой тела и температурой эталона уменьшится; соответственно величина корректирующего сигнала обратной связи $+Q_e$ снизится, а охлаждающее действие камеры, наоборот,

начнет возрастать. Регуляторный цикл завершится.

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_{i}° и T_{a}°), можно судить о работе целостной системы терморегуляции организма, так как "поведение" внешнего корректирующего контура отражает характер функционирования данной системы.

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

Ход опыта был следующим. Животное фиксировалось в специальной клетке, ограничивающей его подвижность. Затем в течение 30-60 мин крыса находилась в термостате при 30°C , а затем помещалась 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. Скорость снижения температуры составляла $5.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}/\text{мин}$). Одновременно автоматически начинала работать и внешняя корректирующая система, представленная рядом блоков (см. выше). Продолжительность опыта составляла 70 мин. Этого времени было достаточно для достижения в гибридной системе "организм-среда-автомат" состояния динамического равновесия.

Для исследования роли адреналина в системе терморегуляции после установления состояния динамического равновесия крысам внутривенно (v.dors. penis) инфузирова́лся катехоламин - адреналин. Катехоламин вводился через предварительно введенную полиэтиленовую канюлю инфузатором в течение 25 мин в дозе $2.0 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{мин}$. Спустя некоторое время система "организм-среда-автомат" возвращалась в состояние равновесия, но уже на ином количественном уровне.

2. Действие катехоламинов на терморегуляцию белых крыс при различном тиреоидном статусе

Результаты экспериментов показали, что катехоламины оказывают существенное влияние на общую холодовую устойчивость и холодовой калоригенез белых крыс независимо от тиреоидного статуса. Однако степень такого влияния была различной. Инфузии эутиреоидным животным во время охлаждения изопропилнорадреналина и норадреналина статистически достоверно не отражалась на значении изучаемого показателя.

Несколько иная картина наблюдалась у эутиреоидных крыс, которым во время охлаждения инфузировали адреналин. Так, к концу периода охлаждения температура тела у крыс данной группы снижалась на $8.1 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ против $10.2 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ в экспериментах без введения гормона.

Для более полной характеристики роли катехоламинов в сохранении температурного гомеостаза крысам всех групп во время охлаждения инфузировался бета-адреноагонист индерал (β -блок). Результаты экспериментов показали, что индерал оказывает выраженное негативное влияние на холодовую устойчивость эутиреоидных крыс.

Наконец, при исследовании животных эутиреоидной группы, получавших в предварительном периоде 20 инъекций изопропилнорадреналина, было показано, что их холодовая устойчивость оказалась наиболее высокой.

На следующем этапе экспериментов исследовалась холодовая устойчивость у тироидэктомированных животных. Анализ полученных данных показал, во-первых, что после удаления щитовидной железы холодовая устойчивость животных значительно падала. Об этом свидетельствует степень гипотермии у тироидэктомированных белых крыс при тестовом охлаждении, которая составляла $-13.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$, тогда как у животных с эутиреоидным статусом она была существенно меньшей ($-10.2 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$, $p < 0.05$).

Во вторых, тироидэктомия вызывала не только снижение общей холодовой устойчивости, но и оказывала влияние на характер действия катехоламинов. Так, при инфузии изопропилнорадреналина атиреоидным крысам степень гипотермии в конце периода охлаждения возрастала, достигая $-16.2 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$.

Аналогичным образом изменялось и действие второго из инфузируемых катехоламинов - норадреналина. Так, к концу опыта ректальная температура у тироидэктомированных крыс падала на $15.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, в то время как у животных с эутиреоидным статусом (контроль) инфузия норадреналина не отражалась на общей холодовой устойчивости экспериментальных крыс.

Если введение во время холодоговго теста изопропилнорадреналина и норадреналина вызвало отрицательный эффект на холодовую устойчивость животных, то инфузия адреналина оказывала благоприятный эффект.

При введении препарата индерала (бета-адреноагонист) степень гипотермии у тироидэктомированных крыс составляла 16.2 ± 0.7 С, что было намного больше, чем в экспериментах без введения какого-либо препарата.

Наконец, одной из задач нашей работы являлось исследование эффекта предварительных многократных инъекций изопропилнорадреналина на холодовую устойчивость белых крыс. Результаты экспериментов показали, что у данной группы животных холодовая устойчивость не изменялась.

Таким образом, удаление щитовидной железы приводило к выраженным изменениям со стороны как холодовой устойчивости животных, так и характера реакции на инфузию препаратов адренергического типа действия.

Инфузия катехоламинов крысам с экспериментальным гипертиреозом показала, что, во-первых, холодовая устойчивость их существенно выше, чем у крыс контрольной группы. Во-вторых, при инфузии катехоламинов во время охлаждения оказалось, что независимо от типа катехоламина холодовая устойчивость животных существенно повышалась. В-третьих, при инфузии гипертиреоидным крысам индерала (бета-адреноблокатора), как и у других исследованных групп, холодовая устойчивость снижалась. Так, величина гипотермии у крыс данной группы составляла 9.3 ± 0.3 С, что было ниже в сравнении с опытами без введения препарата. Наконец, в четвертых, предварительные многократные инъекции изопропилнорадреналина крысам с экспериментальным гипертиреозом значительно повышали устойчивость к холоду. Так, в последнем случае ректальная температура снижалась всего лишь на 4.2 ± 0.3 С; для сравнения укажем, что степень гипотермии у крыс гипертиреоидной группы составляла 7.9 ± 0.4 С.

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние не только на холодовую устойчивость белых крыс, но и на такой показатель, каким является холодовой калоригенез. При охлаждении животных с эутиреоидным статусом, как и следовало ожидать, скорость поглощения кислорода уже через 5 мин холодовой экспозиции резко увеличивалась с 21 ± 0.5 до 31 ± 0.9 мл/кг/мин ($p < 0.05$), достигая максимальных величин к 15 минуте опыта. В целом же максимальный прирост составил $+18 \pm 0.6$ мл/кг/мин.

Внутривенная инфузия во время охлаждения катехоламинов вызвала различный эффект. Например, при введении изопропилнорадреналина выраженность холодоговго калоригенеза на первых этапах охлаждения не отличалась от уровня контроля. Однако к 20-й мин опыта величина потребле-

ния кислорода на фоне инфузии изопропилнорадреналина уже превышала этот уровень. Такая закономерность была отмечена и к окончанию периода охлаждения. В целом же максимальный прирост потребления кислорода в течение опыта у крыс при инфузии катехоламина был более высоким, составляя $+23 \pm 0.9$ мл/кг/мин ($p < 0.05$).

Введение норадреналина практически не отражалось на динамике и абсолютных значениях холодового калоригенеза. Иная картина наблюдалась при инфузии адреналина. Так, уже начиная с 5-й минуты холодовой экспозиции величина потребления кислорода у крыс данной группы превышала уровень контроля. Такая закономерность имела место вплоть до окончания опыта. Максимальный уровень калоригенеза в экспериментах с инфузией адреналина составил $+24 \pm 1.2$ мл/кг/мин против 18 ± 0.6 мл/кг/мин в опытах без введения данного катехоламина.

Если инфузия изопропилнорадреналина и адреналина вызывали усиление холодового калоригенеза, то введение в период холодовой экспозиции бета-адреноблокатора индерала сопровождалось ослаблением выраженности данного механизма терморегуляции.

Наконец, изучение группы зутиреоидных животных, которые в подготовительном периоде получали многократные инъекции изопропилнорадреналина, показало, что у последних наблюдается резкое усиление холодового калоригенеза. Так, исходная величина потребления кислорода и ее значения в динамике холодовой экспозиции были всегда выше контрольного уровня. Так, к концу охлаждения скорость поглощения кислорода у крыс данной группы составляла 42 ± 2.6 мл/кг/мин против 18 ± 0.6 мл/кг/мин у контрольных крыс. Такие же различия наблюдались и в отношении максимальной величины изучаемого показателя, который был соответственно равен $+34 \pm 1.4$ и $+18 \pm 0.6$ мл/кг/мин.

На следующем этапе работы исследовалось состояние холодового калоригенеза у животных с удаленной щитовидной железой. Анализ результатов показал, что после тироидэктомии интенсивность холодового калоригенеза несколько падала. Так, максимальный прирост потребления кислорода у атироидных крыс составлял 15 ± 0.5 мл/кг/мин, или на 14% меньше ($p < 0.05$), чем у зутиреоидных животных.

При инфузии различных катехоламинов во время холодового теста показано следующее. Во-первых, ни изопропилнорадреналин, ни норадреналин и даже адреналин не оказывали статистически достоверного влияния на мощность, выраженность холодового калоригенеза. Об этом свидетельствуют значения максимального прироста величины потребления кислорода во

время холодовой экспозиции: он составлял соответственно 16 ± 0.6 , 18 ± 1.7 и 17 ± 1.2 мл/кг/мин (в опытах без введения катехоламинов он был равен 15 ± 0.5 мл/кг/мин). Близкими были и конечные значения скорости поглощения кислорода.

Аналогичный результат был получен и в опытах с инфузией бета-адреноблокатора индерала. Действительно, у крыс данной группы максимальный прирост потребления кислорода, вызванный охлаждением, составлял 14 ± 1.0 мл/кг/мин, что было статистически недостоверно по сравнению с уровнем в экспериментах без введения препаратов адренергического типа действия. Не различались и конечные значения уровня поглощения кислорода.

Иная картина имела место у животных тироидэктомированной группы, которым в подготовительном периоде вводились многократные инъекции изопропилнорадреналина (ТЭ_{ина}-группа). У таких животных значение максимального уровня холодового калоригенеза составляло 22 ± 1.1 мл/кг/мин, или на 7 ± 1.2 мл/кг/мин больше ($p < 0.05$), чем в экспериментах без инфузии препаратов (тироидэктомия, ТЭ-группа). Значительно различались и конечные уровни потребления кислорода, измеренные на 30-й мин холодовой экспозиции. В частности, у крыс ТЭ_{ина}-группы он составил 18 ± 1.0 мл/кг/мин против 8 ± 1.0 мл/кг/мин у группы тироидэктомированных крыс, не получавших каких-либо препаратов.

Таким образом, удаление щитовидной железы качественно изменяет реакцию калоригенной системы организма на инфузию препаратов адренергического типа действия.

Важное значение гормонов щитовидной железы в сохранении температурного гомеостаза можно продемонстрировать не только на атироидных животных, но и у крыс с экспериментальным гипертиреозом. В экспериментах на животных, получавших в подготовительном периоде трийодтиронин, было показано, что при их охлаждении наблюдается активация холодового калоригенеза, т.е. реакции со стороны скорости поглощения кислорода. При этом максимальная величина такого прироста составляла $+26 \pm 1.0$ мл/кг/мин. Напомним, что у эутиреоидных животных степень такого прироста составляла $+18 \pm 0.3$ мл/кг/мин, или на 45% меньше ($p < 0.05$).

Инфузия гипертиреоидным крысам во время холодовой экспозиции разных катехоламинов показала следующее. Во-первых, введение всех трех использованных катехоламинов вызывало существенную стимуляцию холодового калоригенеза, что указывает на включение тиреоидными гормонами механизма образования дополнительного тепла с помощью катехоламинов.

Во-вторых, степень активации холодового калоригенеза была приблизительно одинакова как для адреналина, так и изопропилнорадреналина. При инфузии норадреналина степень максимального прироста потребления кислорода была несколько меньшей ($+28 \pm 0.9$ мл/кг/мин).

Если во время холодовой экспозиции у гипертиреоидных животных катехоламины активировали холодовой калоригенез, то при введении бета-адреноблокатора (индерала) калоригенез становился даже несколько меньше, чем в экспериментах без введения каких-либо препаратов. Так, если при введении индерала степень холодового калоригенеза составляла $+16 \pm 0.9$ мл/кг/мин, то без инфузии препаратов $+26 \pm 1.0$ мл/кг/мин, или была на 10 ± 1.14 мл/кг/мин больше ($p < 0.05$).

Наконец, при исследовании реакции системы терморегуляции на охлаждение гипертиреоидных крыс, получавших в подготовительном периоде наряду с трийодтиронином еще и изопропилнорадреналин, оказалось, что максимальный прирост потребления кислорода составил $+33 \pm 2.1$ мл/кг/мин, т.е. выше, чем у животных не получавших во время проведения холодового теста каких-либо препаратов.

Таким образом, тиреоидный статус оказывает влияние на холодовую устойчивость белых крыс, изменяет характер действия препаратов адренергического типа действия на данный показатель и определяет выраженность холодового калоригенеза и характер влияния на него катехоламинов.

3. Влияние адреналина на значение "set-point" в системе терморегуляции белых крыс при тироидэктомии и адаптации к холоду

Гормоны щитовидной железы и катехоламины оказывают модулирующее влияние не только на уровень холодовой устойчивости гомеотермного организма, но и на функционирование целостной системы поддержания температурного гомеостаза. Результаты экспериментов, в которых измерялось значение "установочной температуры тела" ("set-point"), показали реальность подобного действия указанных гормональных факторов. Напомним, что в данной части работы с помощью метода обратной пропорциональной отрицательной связи исследовался характер действия адреналина на значение "установочной температуры" у животных трех групп: а) контрольных (эутиреоз); б) тироидэктомированных (атиреоз); в) адаптированных к холоду.

На первом этапе анализа цифрового материала представляют интерес данные, полученные при исследовании терморегуляторной системы у белых крыс с эутиреоидным статусом. Исходная ректальная температура у крыс эутиреоидной группы составляла 38.5 ± 0.1 °C при значении температуры ка-

меры 30.0 ± 0.1 С. При включении системы охлаждения термокамеры температура экспериментального животного начинала снижаться и к 70-й минуте опыта устанавливалась на уровне 36.8 ± 0.1 С при значении температуры камеры 24.4 ± 0.4 С. В этот период эксперимента вся система переходила в состояние динамического равновесия при названных параметрах температуры тела и камеры. Одновременно с включением охлаждения экспериментальной установки величина потребления кислорода у крыс контрольной группы начинала повышаться и к концу 70-й минуты опыта устанавливалась на уровне 53 ± 1.8 мл/кг/мин.

Качественно иная картина наблюдалась у крыс тироидэктомированной группы. Результаты измерения исследуемых параметров у крыс с экспериментальным атиреозом показали. Прежде всего обращает на себя внимание факт пониженного уровня потребления кислорода, измеренного при термонейтральной зоне. Так, исходная скорость поглощения кислорода у тироидэктомированных животных составляла 22 ± 1.0 мл/кг/мин, в то время как у крыс эутиреоидной группы оно было намного выше ($+33 \pm 0.8$ мл/кг/мин, $p < 0.05$).

Удаление щитовидной железы вызывало, естественно, и снижение ректальной температуры, которая у тироидэктомированных крыс была на 1.4 ± 0.14 С меньше ($p < 0.05$).

Таким образом, пониженное потребление кислорода и значение ректальной температуры свидетельствуют, что данные эксперименты были выполнены на животных с выраженными признаками экспериментального гипотиреоза.

При включении охлаждения в экспериментальной установке ректальная температура у атиреодных крыс начинала быстро падать. Так, уже к 15-й минуте охлаждения ее значение составляло 34.0 ± 0.2 С, а к 35-й минуте она снижалась до 31.0 ± 0.3 С. Падение ректальной температуры автоматически приводило к повышению температуры камеры (отрицательная обратная связь). Поэтому, начиная с 40-й минуты температура тела у тироидэктомированных крыс повышалась. Через определенное количество регуляторных циклов в системе устанавливалось относительное динамическое равновесие, которое характеризовалось значением температуры камеры и ректальной температуры соответственно 28.3 ± 0.3 и 33.2 ± 0.2 С. Следует отметить, что значение температуры тела в процессе опыта колебалось в широких пределах (по сравнению с контрольными крысами); это же можно сказать и в отношении температуры камеры. Этот факт можно рассматри-

вать с точки зрения неустойчивой работы системы терморегуляции тироидэктомированных животных.

Еще более выраженные колебания наблюдались со стороны скорости поглощения кислорода у крыс данной группы. Так, величина потребления кислорода колебалась от 28 ± 1.4 до 43 ± 1.8 мл/кг/мин. Это еще раз указывает на нестабильную работу терморегуляторной системы атироидных крыс. Тем не менее к окончанию 70-й минуты в системе терморегуляции тироидэктомированных крыс все-таки устанавливалось относительное динамическое равновесие.

Наконец, представляет интерес анализ характера функционирования терморегуляторной системы крыс, адаптированных к холоду. Так, к 70-й минуте эксперимента в системе "организм-автомат" устанавливалось состояние динамического равновесия, характеризующееся следующими значениями ректальной температуры, температуры камеры и скорости поглощения кислорода (соответственно, 36.9 ± 0.1 С, 21.8 ± 0.3 С и 55 ± 1.0 мл/кг/мин.

После установления состояния динамического равновесия в системе "организм-автомат", как говорилось в разделе "Методика", крысам эутиреоидной, тироидэктомированной и адаптированной к холоду групп в течение 25 мин внутривенно инфузировався адреналин в дозе 2.0 мкг/кг/мин.

Инфузия адреналина крысам контрольной, эутиреоидной группы сопровождалась первоначальным нарушением состояния динамического равновесия в системе "организм-автомат". Так, температура тела у крыс данной группы начинала повышаться и к окончанию инфузии адреналина установилась на новом уровне, равном 37.0 ± 0.1 С. Согласно принципу работы экспериментальной установки, повышение ректальной температуры животного автоматически вызывало выработку компенсационного сигнала обратной связи. В результате в теплоноситель начинала добавляться меньшая порция тепла, вследствие чего температура камеры начинала понижаться. Через 25 мин после начала инфузии адреналина температура камеры устанавливалась на новом уровне, равном 20.2 ± 0.4 С.

Таким образом, инфузия адреналина приводила к установлению нового уровня динамического равновесия с параметрами: $T^{\circ}_{\text{рект.}} = 37.0 \pm 0.1$ С и $T^{\circ}_{\text{кам.}} = 20.2 \pm 0.4$ С. Следовательно ректальная температура повысилась на 0.4 ± 0.1 С, а температура камеры понизилась на 4.2 ± 0.7 С.

Введение катехоламина адреналина контрольным крысам вызвало также хорошо выраженный калоригенный эффект. Так, скорость поглощения кислорода увеличивалась с 53 ± 1.8 мл/кг/мин до 63 ± 1.9 мл/кг/мин, т.е. на 10 ± 2.7 мл/кг/мин ($p < 0.05$).

Подобным образом изменялись показатели состояния динамического

равновесия и у крыс, адаптированных к холоду. Так, значение ректальной температуры и температуры камеры при инфузии адреналина устанавливались на уровне соответственно $37.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и $18.8 \pm 0.3^\circ\text{C}$. Видно, что состояние динамического равновесия в системе "организм-автомат" у адаптированных крыс при инфузии адреналина устанавливалось на ином, чем для контрольных крыс уровне. Вместе с тем величина сдвига ректальной температуры и температуры камеры для адаптированных крыс была аналогичной контрольной, составляя соответственно $0.4 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и $3.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$.

Инфузия адреналина адаптированным к холоду животным приводила к более выраженному повышению со стороны величины потребления кислорода. Так, к окончанию периода введения адреналина скорость поглощения кислорода возрастала с 55 ± 1.0 до 69 ± 1.7 мл/кг/мин, или становилась на 15 ± 2.4 мл/кг/мин больше ($p < 0.05$).

На следующем этапе экспериментов проводилось изучение характера влияния адреналина на значение "установочной" температуры в системе терморегуляции у крыс тироидэктомированной группы. Анализ цифрового материала позволил сделать следующие выводы. Во-первых, инфузия катехоламина адреналина практически не отражалась на значении температуры тела. Действительно, если в период "до начала" введения гормона ректальная температура составляла $33.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$, то в конце периода, в течение которого вводился адреналин, она равнялась $33.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Как видно, статистически достоверные различия отсутствовали ($+0.1 \pm 0.14^\circ\text{C}$, $p > 0.05$). Соответствующим образом "вела" себя и температура камеры, которая к 25-й минуте инфузии катехоламина несколько увеличилась ($+1.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$).

Во-вторых, инфузия адреналина вызывала определенные изменения и со стороны скорости поглощения кислорода. Если до введения катехоламина она составляла 33 ± 1.8 мл/кг/мин, то после окончания периода инфузии адреналина достигала 39 ± 1.9 мл/кг/мин, или возрастала на 7 ± 2.9 мл/кг/мин ($p < 0.05$). Следовательно, на фоне внутривенного введения катехоламина адреналина в дозе 2.0 мкг/кг/мин функционирование системы терморегуляции тироидэктомированных белых крыс мало изменялось. Последние свидетельствует о снижении роли катехоламина данного типа на принципы работы системы поддержания температурного гомеостаза в отсутствие в организме гормонов щитовидной железы.

Таким образом, анализ экспериментальных данных относительно функционирования системы терморегуляции белых крыс показывает, что такие факторы как атиреоз, адреналин и адаптация к холоду оказывают выражен-

ное влияние на выбор значения "установочной температуры тела" в центре терморегуляции.

В В О Д Ы

1. При экспериментальном гипотиреозе, вызываемом путем тироидэктомии, наблюдаются сложные перестройки в функционировании целостной системы терморегуляции белых крыс, заключающиеся в смещении вниз значения "установочной температуры тела" при снижении точности ее поддержания, соответствующем угнетении интенсивности холодового калоригенеза, а также потере реактивности к катехоламинам.

2. Катехоламин адреналин при внутривенной инфузии вызывает смещение вверх значения "установочной температуры тела" белых крыс; подобный эффект гормона проявляется лишь в эутиреоидном организме; при экспериментальном гипотиреозе такое влияние отсутствует.

3. Тироидэктомия вызывает существенное снижение калоригенных эффектов адреналина, норадреналина и изопрропилнорадреналина, инфузируемых внутривенно белым крысам в условиях охлаждения.

4. Экспериментальный гипертиреоз (10 инъекций трийодтиронина в дозе 100 мкг/кг/сут) и адаптация к холоду оказывают выраженное активирующее действие на калоригенные эффекты инфузируемых адреналина, норадреналина и изопрропилнорадреналина при охлаждении белых крыс, повышая их устойчивость к холоду.

5. Многократные инъекции катехоламина изопрропилнорадреналина независимо от тиреоидного статуса белых крыс (эутиреоз, гипотиреоз или гипертиреоз) усиливают действие катехоламинов (адреналина, норадреналина и изопрропилнорадреналина) на выраженность химической терморегуляции животных, повышая их холодовую устойчивость.

6. Внутривенная инфузия β -адреноблокатора индерала приводит к нарушению терморегуляторной системы белых крыс, выражающегося в снижении интенсивности холодового калоригенеза (химической терморегуляции) и устойчивости к действию холода; подобный эффект индерала проявляется независимо от тиреоидного статуса животных.

7. Многосуточная холодовая экспозиция белых крыс (адаптация к холоду) сопровождается перенастройкой системы терморегуляции, которая выражается в смещении вверх значения "установочной температуры тела"; внутривенное введение адреналина вызывает дополнительный сдвиг вверх "установочного уровня" в системе поддержания температурного гомеостаза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соболев В.И., Мерхелевич Л.Г., Махсудов М.С. Влияние экспериментального гипер- и атиреоза на температурную зависимость некоторых адренергических реакций//Физиол.журн. им.И.М.Сеченова.-1995.-81,№2. -С.76-80.

2. Соболев В.И., М.С.Махсудов, Л.Г.Мерхелевич, Чали 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, №3.-С.82-86.

3. Sobolev V.I., Gaydarova E.V., Machsudov M.S., Merchelevich L.G. The role of thyroid hormones in thermoregulation //Life in cold environments: studies in applied and comparative physiology. Int.Symp.in Costamus,Karelia,Russian Fed., Oct.27-28,1992. Oulu:1992.-P.35.

4. В.И.Соболев, М.С.Махсудов, Маурисио Дакошта, Л.Г.Мерхелевич, А.А.Панько, Чали Гемачу, Рабо Гемедо Вплив тиреоїдних гормонів на скорочувальний термогенез м'язів//Тези доповідей 14 з'їзду Українського Фізіологічного товариства. Київ,1994. -С.227.

5. Мерхелевич Л.Г., Сысюк Н.В. Особенности поддержания температурного гомостазиса у некоторых видов грызунов//Тезисы докл.IV Всеукраинской студ. конф."Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов". Донецк,1994. -С.202.

6. Соболев В.И., Попов В.Ф., Мерхелевич Л.Г. Вплив деяких гормональних факторів на значення "установленої точки" в системі терморегуляції білих щурів//I-й з'їзд Українського біофізичного товариства. Київ, 1994. -С.221.

МЕРХЕЛЕВИЧ Лилия Геннадиевна. Роль тиреоидных гормонов и катехоламинов в поддержании температурного гомеостаза у белых крыс.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 - физиология человека и животных. Симферопольский государственный университет

Защищается 6 научных работ, которые содержат экспериментальные данные исследования характера влияния катехоламинов и гормонов щитовидной железы на систему терморегуляции белых крыс с различным тиреоидным статусом, а также при адаптации к холоду. Установлено, что тиреоидэктомия сдвигает вниз значение "установочной точки" ("set point") в системе терморегуляции. Адреналин при внутривенной инфузии сдвигает вверх значение "set point" у эутиреоидных крыс и животных, адаптированных к холоду; при тиреоидэктомии эффект гормона не проявляется. Тиреоидный статус модулирует выраженность основных терморегуляторных эффектов катехоламинов.

Ключевые слова: терморегуляция, атиреоз, гипертиреоз, триiodтиронин, катехоламины, адаптация к холоду.

MERCHELEVICH L.G. The Role of the Thyroid Hormones and Catecholamines in the Maintaining of the Temperature Homeostasis in White Rats

Thesis for Ph.D. degree dissertation in biological science by speciality "03.00.13" - The Human and Animal Physiology. Simpheropol state university. Simpheropol, 1997.

There are 6 course papers which are defended and contain experimental results of the catecholamines and thyroid hormones influence on the system of thermoregulation of white rats with various thyroid state along with ones obtained at their adaptation to cold. It was found that the rats thyroidectomized have the "set point" of their thermoregulation system shifted down. Infusion of adrenaline results in shifting of the "set point" up for all groups of animals tested (control, athyroid, hyperthyroid and cold adaptation). The thyroid state is a modulation effects of catecholamines.

Key words: thermoregulation, hypothyroidism, hyperthyroidism, triiodothyronine, catecholamines, adaptation to cold.

Подп.к печати 4.03.97г. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Усл.печ. л. - 1,25. Тираж 100 экз. Зак. ц 2,40 грн.
НПЦ Центрсистем. 340086 г. Донецк, пр. Павших Коммунаров, 7.

435255

AB 37.554

1911. 1912. 1913. 1914. 1915. 1916. 1917. 1918. 1919. 1920. 1921. 1922. 1923. 1924. 1925. 1926. 1927. 1928. 1929. 1930. 1931. 1932. 1933. 1934. 1935. 1936. 1937. 1938. 1939. 1940. 1941. 1942. 1943. 1944. 1945. 1946. 1947. 1948. 1949. 1950. 1951. 1952. 1953. 1954. 1955. 1956. 1957. 1958. 1959. 1960. 1961. 1962. 1963. 1964. 1965. 1966. 1967. 1968. 1969. 1970. 1971. 1972. 1973. 1974. 1975. 1976. 1977. 1978. 1979. 1980. 1981. 1982. 1983. 1984. 1985. 1986. 1987. 1988. 1989. 1990. 1991. 1992. 1993. 1994. 1995. 1996. 1997. 1998. 1999. 2000. 2001. 2002. 2003. 2004. 2005. 2006. 2007. 2008. 2009. 2010. 2011. 2012. 2013. 2014. 2015. 2016. 2017. 2018. 2019. 2020. 2021. 2022. 2023. 2024. 2025. 2026. 2027. 2028. 2029. 2030. 2031. 2032. 2033. 2034. 2035. 2036. 2037. 2038. 2039. 2040. 2041. 2042. 2043. 2044. 2045. 2046. 2047. 2048. 2049. 2050. 2051. 2052. 2053. 2054. 2055. 2056. 2057. 2058. 2059. 2060. 2061. 2062. 2063. 2064. 2065. 2066. 2067. 2068. 2069. 2070. 2071. 2072. 2073. 2074. 2075. 2076. 2077. 2078. 2079. 2080. 2081. 2082. 2083. 2084. 2085. 2086. 2087. 2088. 2089. 2090. 2091. 2092. 2093. 2094. 2095. 2096. 2097. 2098. 2099. 2100.