

Адренергічні реакції на введення ізопропілнорадреналіну у білих щурів у процесі розвитку експериментального гіпертиреозу

На белых атропинизированных крысах исследовали состояние трех типов физиологических адренергических реакций (при внутривенной инфузии изопропилнорадреналина со скоростью $2,0 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$): хронотропной, калоригенной и термогенной. Экспериментальный гипертиреоз вызывали путем подкожных инъекций трийодтиронина в дозе 100 мкг/кг в сутки. Число инъекций колебалось от 2 до 12. Результаты экспериментов показали, что изменения со стороны хронотропной, калоригенной и термогенной реакций катехоламина изопропилнорадреналина описываются двумя следующими друг за другом параболическими зависимостями с точкой минимума (пересечением) в области 6 — 7 инъекций гормона. Делается вывод, что состояние адренергических физиологических реакций при экспериментальном гипертиреозе на разных его этапах неоднозначно и носит сложный характер.

Вступ

Вивчення стану фізіологічних реакцій при різному тиреоїдному статусі є предметом багатьох досліджень [2, 5, 7, 8, 10, 12]. Відомо, що тиреоїдні гормони впливають на серцево-судинну та калоригенну системи [2, 5, 11, 13]. Характер такої дії у загальних рисах відомий [2, 8]. Проте цілий ряд аспектів цієї проблеми потребує подальшого вивчення [2, 9 — 11]. Перш за все — це є формування класичних симптомів гіпертиреозу — тахікардії, гіперметаболізму та гіпертермії, а також стан фізіологічних адренергічних реакцій під час розвитку тиреотоксикозу. Вивченню названих питань і присвячене наше дослідження.

Методика

Експерименти виконані на 108 білих щурах-самцях масою 250 — 300 г. Усі тварини спочатку були розділені на 2 групи. У щурів першої групи викликали експериментальний гіпертиреоз підшкірним введенням водного розчину L-трийодтироніну (Т₃) у дозі 100 мкг/кг за добу. Тривалість ін'єкцій Т₃ (згідно з завданнями роботи) коливалася від 2 до 12 діб. У зв'язку з цим умовно виділяли підгрупи тварин (по 7 — 8 щурів у кожній), які одержували 2, 3, 4 і надалі аж до 12 ін'єкцій гормону. Разом було 11 підгруп. Така модель побудови експериментів давала змогу вивчити стан досліджуваних

фізіологічних реакцій у процесі формування експериментального гіпертиреозу.

Друга група тварин (8 тварин) була контрольною і разом із щурами дослідних груп утримувалася за умов віварію.

У тварин усіх груп і підгруп вивчали три типи фізіологічних реакцій, які стимулюються катехоламіном β -адренергічного типу дії ізопропілнорадреналіном (ІНА): позитивну хронотропну дію (приріст частоти серцевих скорочень), калоригенний і термогенний ефекти інфузованого катехоламіну (збільшення споживання кисню та температури тіла). Використовували електрокардіограф, електронний газоаналізатор (Radiometer) і електричний термометр.

Тварин наркотизували етаміналом натрію (50 мг/кг), після чого в *v. dors. penis* вводили поліетиленову канюлю; ЕКГ-електроди накладали в I стандартному положенні. Далі тварину розміщували в експериментальну камеру при 30 °С з метою запобігання розвитку гіпотермії. Після вимірювання ректальної температури, споживання кисню та частоти серцевих скорочень усім щурам ін'єкували (у м'язи задньої кінцівки) атропін у дозі 0,1 мг/кг. Через 15 хв ще раз реєстрували всі фізіологічні показники, вмикали інфузатор (НП-1) і в наступні 20 хв здійснювали інфузію ізопропілнорадреналіну в дозі 2,0 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹. Третій раз досліджувані показники реєстрували в кінці періоду інфузії.

Така схема дослідів дозволяла, по-перше, вивчити характер і динаміку формування класичних симптомів гіпертиреозу (тахікардії, збільшеного споживання кисню та гіпертермії), і, по-друге, оцінити стан фізіологічних адренергічних реакцій при розвитку гіпертиреозу даної моделі.

Вибір доз Т₃ (100 мкг/кг), атропіну (0,1 мг/кг) та ізопропілнорадреналіну (2,0 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹) зумовлений відповідними даними, що наведені у літературі [1—3, 13], а також результатами наших попередніх досліджень [4—6, 11]. Атропінізацію, яка супроводжується максимальною вазодилатацією, проводили з метою виключення судинного ефекту ізопропілнорадреналіну (розширення кровоносних судин). Одержані експериментальні результати були оброблені за допомогою загальновідомих методів варіаційної статистики; для оцінки наявності статистично вірогідної відмінності між залежностями та відповідними регресійними рівняннями, які розраховували на підставі експериментальних результатів, були використані такі критерії, як χ^2 і непараметричний показник Колмогорова — Смірнова.

Результати та їх обговорення

На першому етапі аналізу результатів викликають інтерес такі, які відносяться до динаміки вихідних (до введення атропіну) досліджуваних показників у процесі розвитку експериментального гіпертиреозу. Між значенням показників, які вивчали та тривалістю введення Т₃ (число ін'єкцій) має місце істотний зв'язок (таблиця, рис.1). Так, наприклад, вже після трьох ін'єкцій Т₃ частота серцевих

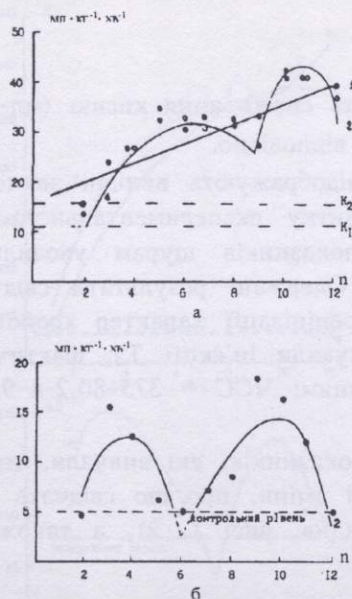


Рис.1. Частота серцевих скорочень (а) і хронотропна дія інфузованого ізопропілнорадреналіну (б) у білих щурів у процесі розвитку експериментального гіпертиреозу. Тут і на рис.2: K_1 , K_2 — значення показників у щурів контрольної (еутиреоїдної) групи в досліді без введення атропіну (1) і після його введення (2) відповідно. Кожна крапка, хрестик та коло відображують групу з 7 — 8 тварин, n — число ін'єкцій.

скорочень у тварин підвищувалася до $521 \text{ хв}^{-1} \pm 20 \text{ хв}^{-1}$, що статистично вище за контрольний рівень ($P < 0,05$). Далі, разом зі збільшенням числа ін'єкцій гормону, ступінь тахікардії підвищувався, і у групи, що одержувала 12 ін'єкцій T_3 , сягав $655 \text{ хв}^{-1} \pm 21 \text{ хв}^{-1}$ (тобто на $206 \text{ хв}^{-1} \pm 28 \text{ хв}^{-1}$ більше ніж контрольне значення, 45 %, $P < 0,05$). Цей факт привертає увагу, оскільки дає уявлення про, мабуть, максимальний рівень тахікардії у білих щурів (після 8-ї ін'єкції гормону частота серцевих скорочень вже не підвищувалася, див. таблицю, рис.1).

Ефект тахікардії є класичним симптомом гіпертиреозу [2, 8], проте викликає інтерес характер її формування. З цієї точки зору експериментальний матеріал (див. таблицю, рис.1) дає змогу встановити характер залежності між вираженістю гіпертиреозу та ступенем тахікардії. Використання загальноприйнятих методів математичної статистики, зокрема способу найменших квадратів і принципу мінімальної середньоквадратичної похибки апроксимації, дозволило розрахувати відповідне кореляційне рівняння: $ЧСС = 405 + 39,2n - 1,8n^2$, де ЧСС — очікувана частота серцевих скорочень, хв^{-1} ; n — число ін'єкцій T_3 (див. рис. 1а, 1).

У процесі розвитку експериментального гіпертиреозу спостерігалися зміни і з боку інших досліджуваних показників, зокрема споживання кисню і температури тіла (див. таблицю, рис.2). Характер розвитку цих симптомів також може бути описаний відповідними рівняннями:

$$V_{O_2} = 15,9 + 2,0 \cdot n,$$

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 38,9 \cdot n^{0,0163},$$

де V_{O_2} і $T^{\circ}_{\text{рект.}}$ швидкість споживання кисню ($\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$) і значення ректальної температури відповідно.

Наведені результати відображують вихідні значення показників, які вивчали в процесі розвитку експериментального гіпертиреозу. Після реєстрації зазначених показників щурам вводили атропін, і знову реєстрували показники. Одержані результати свідчать (див. таблицю, рис. 1, 2), що після атропінізації характер хронотропної функції серця у тварин, що одержували ін'єкції T_3 , фактично не змінювався і описувався таким рівнянням: $ЧСС = 375 + 80,2 \cdot n - 9,85 \cdot n^2 + 0,424 \cdot n^3$ (див. рис. 1, а, 2).

Щодо стану інших показників, які вивчали, то попереднє введення атропіну викликало чіткі зміни, про що свідчать як табличні результати, так і ілюстрації (див. рис. 1, 2), а також вигляд відповідних рівнянь:

$$V_{O_2} = -13,9 + 14,6 \cdot n - 1,13 \cdot n^2$$

(у тварин, що одержували від 2 до 9 ін'єкцій T_3),

$$V_{O_2} = -812 + 160 \cdot n - 7,5 \cdot n^2$$

(для тварин, що одержували від 9 до 12 ін'єкцій T_3);

$$T^{\circ}_{\text{рект.}} = 35,1 + 0,69 \cdot n - 0,036 \cdot n^2.$$

Вплив ін'єкцій трийодтироніну на значення деяких фізіологічних показників у білих щурів

Показник	Контроль	Експериментальний			
		2	3	4	5
До атропінізації					
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	449±18	500±22	521±20*	538±18*	584±17*
Ректальна температура, °С	38,9±0,2	39,6±0,3	39,4±0,2*	39,8±0,1*	39,9±0,2*
Споживання кисню, мл·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹	12±2	15±3	23±2*	24±3*	33±4*
Після атропінізації					
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	458±18	508±22	497±20*	529±18*	558±17*
Ректальна температура, °С	35,5±0,3	36,8±0,3	36,5±0,2*	37,1±0,2*	37,8±0,4*
Споживання кисню, мл·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹	15±2	14±3	17±3	24±3*	34±3*
Стимуляція ізопропілнорадреналіном					
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	+90±8	+130±14*	+115±9*	+167±11	+118±12*
Ректальна температура, °С	+0,3±0,1	+0,6±0,1*	+0,7±0,1*	+0,7±0,2*	+0,7±0,1*
Споживання кисню, мл·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹	+5±2	+4±3	+15±5*	+12±2*	+6±2

* $P < 0,05$.

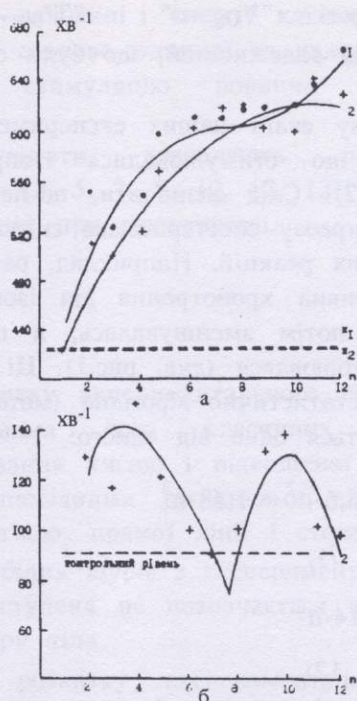


Рис.2. Споживання кисню (а) і калоригенна дія інфузованого ізопропілнорадреналіну (б) у білих щурів у процесі розвитку експериментального гіпертиреозу.

(M±m)

гіпертиреоз (число ін'єкцій трийодтироніну)

6	7	8	9	10	11	12
До атропінізації						
605±14*	602±15*	608±18*	610±21*	611±20*	622±18*	655±21*
40,0±0,2*	40,6±0,1*	40,4±0,3*	40,6±0,2*	40,2±0,2*	40,4±0,2*	40,6±0,2*
28±3*	32±5*	31±3*	32±4*	39±2*	40±3*	37±3*
Після атропінізації						
597±14*	610±15*	613±18*	595±21*	589±20*	630±18*	626±21*
38,6±0,3*	38,2±0,4*	38,1±0,4*	37,9±0,2*	38,1±0,3*	38,8±0,2*	38,2±0,2*
32±3*	30±2*	28±3*	23±2*	42±2*	40±3*	31±2*
Стимуляція ізопропілнорадреналіном						
+97±8*	+90±9*	+98±12*	+129±8*	+140±11*	+98±8	+96±7
+0,5±0,1	+0,7±0,1*	+0,8±0,1*	+0,9±0,1*	+1,1±0,1*	+0,9±0,1*	+0,8±0,1*
+5±3	+6±2	+8±2	+18±3*	+14±2*	+10±2*	+4±2

Усі наведені залежності (" V_{O_2} — n " і " $T^{\circ}_{\text{рект.}}$ — n ") статистично вірогідно відрізняються від залежностей, що були одержані в дослідях "без введення атропіну".

Нарешті, на останньому етапі наших експериментів вивчався стан адренергічних реакцій, що стимулювалися ізопропілнорадреналіном (див. таблицю, рис. 1, 2). Слід зазначити, по-перше, при розвитку експериментального гіпертиреозу спостерігалася складна картина з боку фізіологічних адренергічних реакцій. Наприклад, разом зі збільшенням числа ін'єкцій T_3 позитивна хронотропна дія ізопропілнорадреналіну спочатку збільшувалася, потім зменшувалася, а після 7—8 ін'єкцій гормону такий цикл повторювався (див. рис.1). Ці фази можуть бути описані рівняннями, що статистично вірогідно (методи Колмогорова — Смірнова і χ^2) відрізняються одне від одного:

$$\Delta \text{ЧСС} = -24,6 + 118 \cdot n - 25,6 \cdot n^2 + 1,58 \cdot n^3$$

(число ін'єкцій від 2 до 7),

$$\Delta \text{ЧСС} = -774 + 181 \cdot n - 9,14 \cdot n^2$$

(число ін'єкцій від 7 до 12).

Принципово такі ж самі залежності мали місце і при вивченні інших адренергічних реакцій (приросту споживання кисню, ΔV_{O_2} і ступеня гіпертермії, $\Delta T^{\circ}_{\text{рект.}}$):

$$\Delta V_{O_2} = -16,2 + 15,2 \cdot n - 2,0 \cdot n^2$$

(число ін'єкцій від 2 до 6),

$$\Delta V_{O_2} = 155 - 62,4 \cdot n + 8,31 \cdot n^2 - 0,346 \cdot n^3$$

(число ін'єкцій від 6 до 12),

$$\Delta T^{\circ}_{\text{рект.}} = 0,79 - (0,58/n)$$

(число ін'єкцій від 2 до 6),

$$\Delta T^{\circ}_{\text{рект.}} = -0,188 + 0,56 \cdot n - 0,027 \cdot n^2$$

(число ін'єкцій від 6 до 12).

Таким чином, вираженість фізіологічних адренергічних реакцій при гіпертиреозі залежить від його ступеня: на різних його етапах чутливість серця і калоригенної системи організму до стимуляції катехоламіном β -адренергічного типу дії зазнає істотних змін і може бути як вищим за контрольний рівень, так і рівним йому. Хвилеподібний характер вивчених адренергічних реакцій у процесі розвитку експериментального гіпертиреозу може бути пов'язаний з багатьма механізмами, зокрема зміною процесу комплексування гормону з відповідними рецепторами [2, 3, 9 — 11], кількістю адренорецепторів [2, 6, 9], порушеннями, що можуть з'являтися в постадренорецепторних ланках [4, 6, 10, 11], нарешті з відповідними змінами, які на-

стають при обміні речовин і енергії клітин [5, 7, 10, 11]. З цієї точки зору реакція серцево-судинної та калоригенної систем організму на адренергічну стимуляцію повинна залежати від ступеня гіпертиреозу.

Одержані результати дозволяють пояснити суперечливість літературних даних [2, 5, 7, 8, 10, 12, 13] щодо стану фізіологічних адренергічних реакцій при гіпертиреозі.

Висновки

1. У процесі розвитку експериментального гіпертиреозу нашої моделі характер формування його класичних симптомів (тахікардії, збільшеного споживання кисню і підвищеної температури тіла) може бути описаний відповідними рівняннями елементарних алгебраїчних функцій — квадратною, прямою лінії і степеневою.

2. Атропінізація білих щурів з експериментальним гіпертиреозом незалежно від його ступеня не позначається на тахікардії, але значно зменшує температуру тіла.

3. У процесі розвитку експериментального гіпертиреозу спостерігається збільшення абсолютної величини фізіологічних адренергічних реакцій, що стимулюються катехоламіном ізопрополнорадреналіном (хронотропної, калоригенної та термогенної), але цей феномен має місце лише на окремих етапах формування стану гіпертиреозу і його вираженість зазнає послідовних змін, характер яких може бути описаний двома рівняннями параболи загального виду.

V.I.Sobolev, Nisar Osman

CONDITION OF SOME PHYSIOLOGICAL ADRENERGIC REACTIONS IN WHITE RATS DURING THE PROCESS OF DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

In the experiments with white rats injected with atropin the condition of three types of physiological adrenergic reactions was studied (intravenous infusion of isopropylnoradrenaline at a rate of 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$): chronotropic reaction of the heart, calorigenic and thermogenic reactions. Experimental hyperthyroidism was caused by subcutaneous injections of triiodothyronine at a dose of 100 $\mu\text{g/kg}$ a day. The results of experiments showed that the changes on the side of chronotropic, calorigenic and thermogenic reactions of catecholamine (isopropylnoradrenaline) are defined by two parabolic functions — one following another with the minimum point (crossing) in the region of 6-7 injections of the hormone. A conclusion is made that the condition of adrenergic physiological reactions during experimental hyperthyroidism at its different stages are different and have a complex character.

State University, Donetsk
Ministry of Education of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авакян О.М., Норавян О.С. Действие изадрина на частоту сердцебиений и артериальное давление животных // Биол. журн. Армении. — 1976. — 29, 1. — С. 41 — 46.
2. Гольбер Л.М., Кандрор В.И., Крюкова И.В. Гипертиреоз и симпат-адреналовая система. — М.: Изд-во АН СССР, 1978. — 100 с.
3. Комиссаров И.В., Абрамец И.И. Модуляция эффективности межнейронных связей биорегуляторами и фармакологическими средствами. — К.: Наук. думка, 1994. — 201 с.
4. 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.
5. Соболев В.И., Лапенко Н.Т. Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе // Физиол. журн. — 1990. — 36, 4. — С. 22 — 28.
6. Султанов Ф.Ф., Соболев В.И. Гормональные механизмы температурной адаптации. — Ашхабад: Ылым, 1991. — 216 с.
7. Тапбергенов С.О. Взаимоотношения и особенности адренергической и тиреоидной регуляции ферментов энергетического обмена // Probl. эндокринологии. — 1982. — 4. — С. 67 — 73.
8. Harrison T.S. Adrenal medullary and thyroid relation-ship // Physiol. Rev. — 1964. — 44, N 2. — P. 161 — 185.
9. Kunos G., Preiksatis H.G. Induced changes in adrenoreceptor properties // In: Rec. Adv. Pharmacol. Adrenoreceptors. Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol., Manchester, 24th — 26th July, 1978. — Amsterdam, 1978. — P. 209 — 216.
10. Threatte R.M., Barney C.C. Dependence of beta-adrenergic responsiveness on thyroid state of male rats // Clin. and Exp. Pharmacol. and Physiol. — 1983. — 10, N 2. — P. 101 — 114.
11. Sobolev V.I. Influence of α - and β -adrenoblockers on the calorigenic effect of epiéphrine in rats with experimental hyperthyroidism // Neurosci. and Behav. Physiol. — 1981. — 11, N 4. — P. 389 — 391.
12. Sulakhe Susan J., Wilson Thomas R. The impact of hypothyroidism and thyroxine replacement on the expression of hepatic α_1 -, α_2 -, and β -adrenergic receptors in rat liver plasma membranes // Gen. pharmacol. — 1988. — 19, N 3. — P. 489 — 494.
13. Swanson H.E. Interrelation between thyroxine and adrenaline in the regulation of oxygen consumption in the albino rat // Endocrinology. — 1956. — 59, N 2. — P. 217 — 225.

Донецьк. ун-т
М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 12.09.96