

УДК 612.44+612.17

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ОСНОВНОГО ОБМЕНА У БЕЛЫХ КРЫС ЗА ПРЕДЕЛАМИ ВЕРХНЕЙ ГРАНИЦЫ НОРМЫ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ТРИЙОДТИРОНИНА

Станишевская Т.И.¹, Соболев В.И.²

¹*Мелитопольский государственный университет, Мелитополь, Украина*

²*Донецкий национальный университет, Донецк, Украина*

E-mail: sobolev@dongu.Donetsk.ua

При достижении уровня трийодтиронина верхней границы нормы регуляция основного обмена нарушается, что проявляется в утрате точности его поддержания; при экспериментальном гипертиреозе скорость потребления кислорода устанавливается на новом стационарном уровне при больших показателях вариабельности; характер распределения значений в «новой» совокупности описывается нормальным законом распределения.

Ключевые слова: гипертиреоз, регуляция основного обмена, характер распределения совокупностей.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что одним из основных механизмов действия гормонов щитовидной железы в условиях *in vivo* является способность активировать уровень энергетического обмена [1, 2]. Является аксиомой, что при гипертиреозе наблюдается выраженная активация интенсивности общего обмена, а в состоянии гипотиреоза, наоборот — угнетение [2-4]. Такой характер действия тиреоидных гормонов позволил использовать состояние гипер- или гипометаболизма в качестве важнейшего симптома в диагностике тиреоидной патологии [1, 2].

Несмотря на большое число работ, посвященных исследованию проблемы тиреоидного гиперметаболизма [1, 5, 6], многие аспекты обозначенной проблемы остаются недостаточно изученными [6, 7]. В частности, представляет интерес вопрос о характере и «силе» действия физиологических концентраций тиреоидных гормонов на уровень основного обмена. Остается также практически не исследованным вопрос о характере действия активных йодтиронинов щитовидной железы на интенсивность общего обмена на границах «физиологической шкалы» концентраций гормонов.

Целью работы явилось выяснение качественных и количественных характеристик состояния уровня основного обмена белых крыс в зависимости от уровня циркулирующего свободного трийодтиронина в рамках «физиологической шкалы концентраций», а также непосредственно за пределами границы ее нормы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 80 взрослых белых крысах-самцах массой $282 \pm 1,1$ г. Медиана, мода и дисперсия всей совокупности составили соответственно 281 г., 280 г. и 91,2. Для эксперимента отбирали животных, у которых отсутствовали внешние проявления дисфункции щитовидной железы, такие как тремор тела, спонтанные движения по кругу, расстройства локомоции, видимая атрофия мышц туловища и конечностей, нетипичная для здоровых крыс ректальная температура, вялость и медлительность движений или напротив - повышенная возбудимость и агрессивность, излишняя складчатость кожи, видимые изменения шерсти и кожных покровов, экзофтальм. Все перечисленные факторы отбора опытных животных способствовали дополнительной стандартизации условий экспериментов.

Все животные были разделены на две группы. Первой группе крыс (30 животных) ежедневно в течение 4-х дней подкожно вводился трийодтиронин в дозе 15 мкг/кг (гипертиреоидная группа, 15Т3-группа). Для опыта животные использовались на следующий день после окончания инъекций гормона (5-е сутки). Вторая группа крыс (50) была контрольной.

Первоначально у ненаркотизированных животных в условиях термонеutralной зоны при температуре 28-30 °С измерялись ректальная температура (электронный термометр) и величина потребления кислорода (электронный газоанализатор «Radiometer»). Результаты показали, что средняя величина потребления кислорода у контрольной группы животных составила $23,7 \pm 0,23$ мл/кг мин, а значение ректальной температуры соответственно $37,8 \pm 0,10$ °С. У крыс опытной 15Т3-группы потребление кислорода было на $5,0 \pm 0,58$ мл/кг мин больше ($P < 0,05$) и составило $28,7 \pm 0,56$ мл/кг мин. Ректальная температура повысилась до $38,5 \pm 0,10$ °С, превышая контрольный уровень на $0,7 \pm 0,10$ °С ($P < 0,05$).

После измерения базовых значений исследуемых показателей животное декапитировалось, и в крови определялось содержание свободного трийодтиронина. Определение гормона проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием системы "ThermoLabsystems" и стандартного набора реагентов «ТироидИФА-трийодтиронин свободный» производства России.

Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами с помощью программы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения уровней свободного трийодтиронина в крови крыс обеих групп представлены в таблице. Видно, что у крыс опытной группы, которым предварительно вводился трийодтиронин, как и следовало ожидать, средняя величина уровня циркулирующего свободного трийодтиронина достигала значения $11,5 \pm 0,27$ пмоль/л, что было на $7,04 \pm 0,32$ пмоль/л выше контрольного уровня (+157%, $P < 0,001$). Следовательно, у животных опытной группы вызывалось состояние экспериментального гипертиреоза.

Представляет интерес анализ характера распределения совокупностей значений уровня трийодтиронина у крыс контрольной и опытной, гипертиреодной, группы. По предварительным расчетам величин эксцесса и асимметрии выяснилось, что распределение в обоих случаях может быть близким к нормальному. Подтверждением этому служит результат исследования характера распределения с помощью критерия соответствия χ^2 . Так, для совокупности значений свободного трийодтиронина у контрольной группы крыс для $P=0,95$ и $k=3$ $\chi_{fact2}(4,31) < \chi_{st2}(7,8)$, т.е. нулевая гипотеза сохраняется. Для второй совокупности (гипертиреодная группа) при $P=0,95$ и $k=5$ $\chi_{fact2}(4,62) < \chi_{st2}(11,1)$, т.е. нулевая гипотеза также сохраняется. Следовательно, характер распределения исследованных совокупностей значений уровня трийодтиронина у взрослых белых крыс-самцов при эутиреоидном статусе и гипертиреозе использованной модели соответствует нормальному закону.

При анализе совокупности «свободный трийодтиронин» для контрольной группы крыс обращает на себя внимание факт высокой вариабельности этого показателя — коэффициент вариации для всего ряда составил 27,3%. При этом наиболее высокая вариабельность показателя отмечается на крайних границах физиологической шкалы колебаний концентрации трийодтиронина. С целью детального анализа был построен график зависимости величины среднего квадратического отклонения от концентрации свободной формы циркулирующего трийодтиронина для контрольной ($n=50$) и гипертиреодной ($n=30$) групп животных (рис. 1). Оказалось, что наибольшая величина среднего квадратического отклонения для группы контрольных крыс отмечается в самом начале «шкалы концентраций» (около 3 пмоль/л) и особенно ее конце (6-7 пмоль/л).

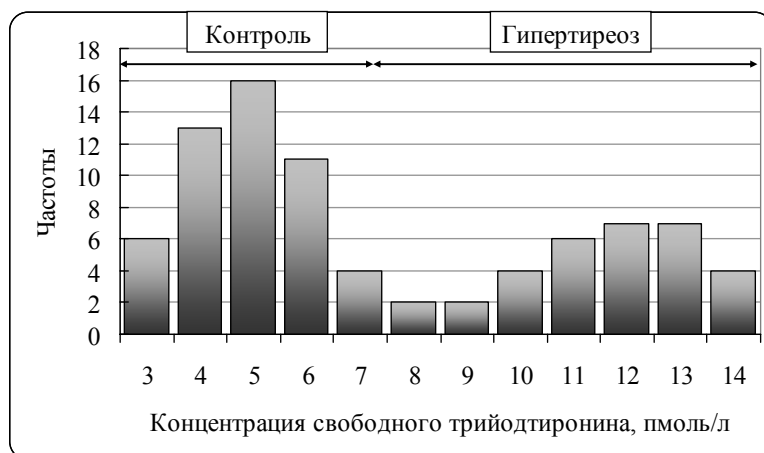


Рис. 1. Частоты распределения значений совокупности уровня циркулирующего трийодтиронина для крыс контрольной ($n=50$) и гипертиреодной групп ($n=30$).

Подтверждением существования нескольких разнородных совокупностей в исследуемом вариационном ряду является результат использования двухвыборочного F-теста для дисперсии. При сравнении дисперсий для

совокупностей вариант в начале (2,5-3,8 пмоль/л), середине (3,9-6,0 пмоль/л) и конце (6,1-7,4 пмоль/л) «шкалы концентраций трийодтиронина» оказалось, что у животных контрольной группы массив в центральном участке с высокой степенью статистической достоверности ($P=0,0236\div 3E-06$) отличается от массивов слева и справа. Следовательно, можно полагать, что на краях физиологической нормы уровень трийодтиронина крови поддерживается с наименьшей точностью, что может рассматриваться с точки зрения приближения момента исчерпания физиологических возможностей системы саморегуляции и перехода ее на иной принцип регуляции — патофизиологический.

Сделанное предположение подтверждается при анализе величины среднего квадратического отклонения для уровня циркулирующего трийодтиронина также и для крыс гипертиреодной группы (рис. 2). У животных гипертиреодной группы величина среднего квадратического отклонения существенно (от 1,3 до 9,9 раза) превышала таковую у контрольных животных в рамках шкалы физиологических концентраций трийодтиронина. Это свидетельствует, что за верхним пределом физиологической нормы постоянство вновь установившегося уровня циркулирующего трийодтиронина ($11,5\pm 0,27$ пмоль/л) поддерживается еще более нестабильно, чем у крыс с эутиреоидным статусом в правом конце «физиологической шкалы» колебаний гормона. Однако распределение значений в новой совокупности при гипертиреодном состоянии описывается по-прежнему нормальным законом. Последнее обстоятельство может рассматриваться как подтверждение установления нового стационарного состояния, но уже с иными функциональными параметрами.

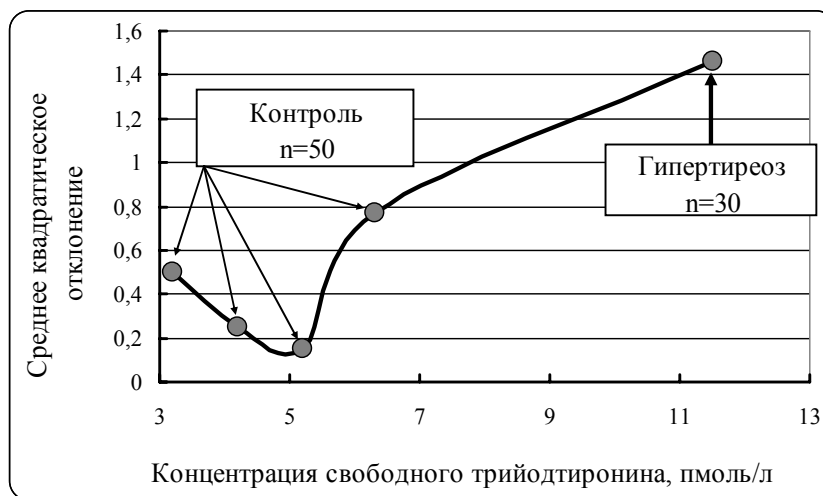


Рис. 2. Величина среднего квадратического отклонения для разных значений циркулирующего трийодтиронина.

Характер использованной методики позволил провести анализ зависимости между уровнем циркулирующего трийодтиронина и значением скорости

потребления кислорода у крыс контрольной и гипертиреозной групп. Как видно на Рис. 3, у животных контрольной, эутиреоидной, группы между этими показателями существует четко выраженная положительная связь, хорошо описываемая уравнением прямой линии при коэффициенте корреляции $0,89 \pm 0,04$ ($P < 0,01$) и коэффициенте регрессии $1,41 \pm 0,101$ ($P = 1,52 \text{ E-}18$).

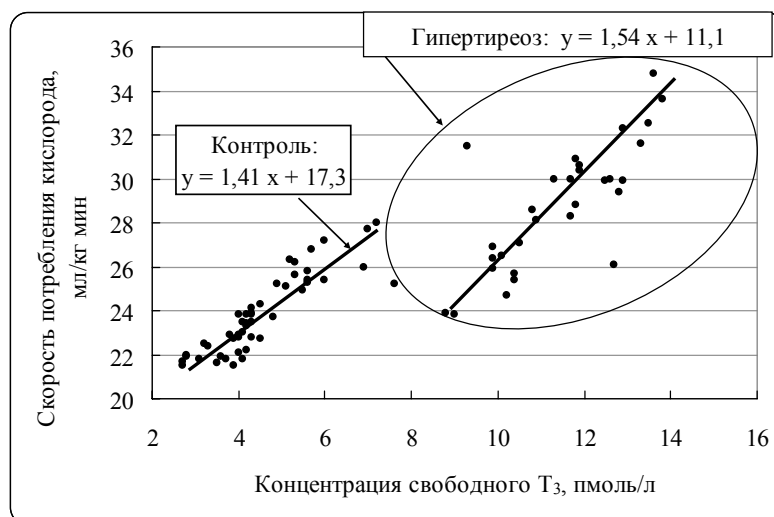


Рис. 3. Зависимость скорости потребления кислорода от концентрации циркулирующего свободного трийодтиронина у белых крыс контрольной группы.

У животных, получавших в предварительном периоде инъекции трийодтиронина, зависимость между уровнем трийодтиронина крови и скоростью потребления кислорода, во-первых, смещена по шкале «X» вправо, а во-вторых – описывается также уравнением прямой линии (рис. 3) при коэффициенте корреляции $0,78 \pm 0,07$ ($P < 0,01$) и коэффициенте регрессии $1,54 \pm 0,23$ ($P = 4,07 \text{ E-}07$).

Обращает на себя внимание факт высокой вариабельности скорости потребления кислорода на верхней границе «физиологической шкалы концентраций» циркулирующего трийодтиронина. Так, при сравнении величин стандартного отклонения для совокупностей вариант оказалось (рис. 4), что для массива чисел скорости потребления кислорода на верхней границе нормы колебаний трийодтиронина (около 6,8 пмоль/л) оно составило 2,8, что в 1,75 раза выше, чем для массива значений по шкале «X» слева (1,6). Еще большие различия имели место при сравнении величин стандартного отклонения средних между группами «контроль-гипертиреоз». Оказалось, что при экспериментальном гипертиреозе величина стандартного отклонения для средней скорости потребления кислорода ($28,7 \pm 0,56$ мл/кг мин для всей группы) составила 3,5, тогда как у животных контрольной, эутиреоидной группы, для средней величины потребления кислорода ($23,7 \pm 0,26$ мл/кг мин) среднее квадратическое отклонение составило 1,8, т.е. было в 1,9 раза меньше.

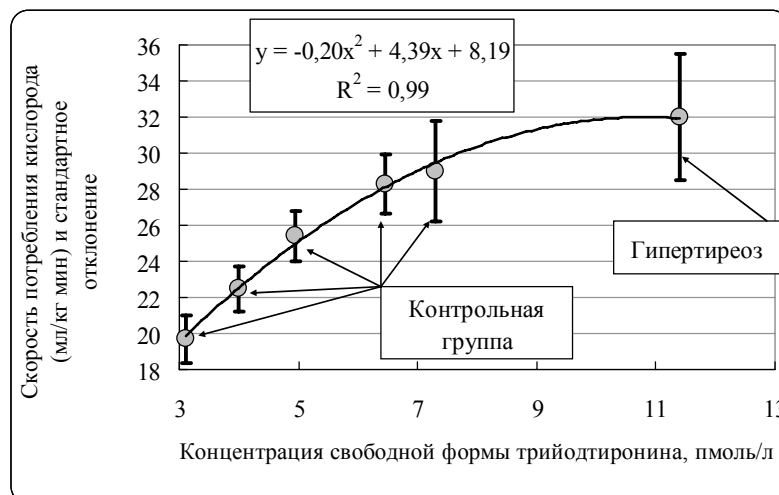


Рис. 4. Зависимость показателя variability скорости потребления кислорода (стандартное отклонение средней величины) от уровня циркулирующего трийодтиронина у крыс контрольной и гипертиреоидной групп.

Как видно, на верхней границе физиологической нормы колебаний уровня свободного трийодтиронина в крови белых крыс и за ее пределами процесс регуляции скорости потребления кислорода характеризуется высокой степенью нестабильности, что свидетельствует об изменении параметров гомеостатической тиреоидной регуляции уровня общего обмена.

Важным показателем вариационных рядов является параметр соответствия значений совокупностей нормальному закону распределения. Оказалось, что характер распределения значений совокупности для скорости потребления кислорода у крыс с эутиреоидным статусом описывается нормальным законом. Так, для $P=0,95$ и $k=35$ $\chi^2_{fact}(5,87) < \chi^2_{st}(7,8)$, т.е. нулевая гипотеза сохраняется. Для второй совокупности (рис.3, гипертиреоидная группа) при $P=0,95$ и $k=5$ $\chi^2_{fact}(2,07) < \chi^2_{st}(11,1)$, т.е. нулевая гипотеза также сохраняется. Как видно, новый установившийся уровень скорости потребления кислорода ($28,7 \pm 0,56$ мл/кг мин) после 4-х кратных предварительных инъекций трийодтиронина, характеризуется теми же параметрами распределения значений в совокупности, что и у контрольных, эутиреоидных, крыс. По-видимому, условие сохранения закона нормального распределения значений в совокупности является важным признаком установления нового стационарного состояния регуляции уровня основного обмена, в том числе при формировании патофизиологических механизмов тиреоидной природы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что в гомеостатической регуляции энергетического обмена в пределах нормы важное значение принадлежит одному из гормонов щитовидной железы — свободному трийодтирону. В рамках физиологических концентраций трийодтиронина гомеостатическая регуляция функции осуществляется с достаточно высокой степенью точности и в соответствии с принципом положительной связи. При

достижении уровня трийодтиронина крайней верхней точки нормы (правой на «шкале концентраций») тиреоидная регуляция постепенно переходит на патофизиологический путь, что проявляется, в частности, в утере точности гомеостатического поддержания скорости потребления кислорода. При формировании состояния экспериментального гипертиреоза путем предварительного экзогенного введения трийодтиронина скорость потребления кислорода у белых крыс устанавливается на новом стационарном уровне, однако его поддержание осуществляется с большими показателями вариабельности. Тем не менее, характер распределения значений в «новой» совокупности не изменяется и описывается нормальным законом распределения.

ВЫВОДЫ

1. В рамках физиологических концентраций циркулирующего трийодтиронина гомеостатическая регуляция уровня основного обмена у белых крыс осуществляется с достаточно высокой степенью точности и в соответствии с принципом положительной пропорциональной связи.
2. При достижении уровня циркулирующего трийодтиронина верхней границы нормы «шкалы концентраций» тиреоидная регуляция скорости потребления кислорода переходит на патофизиологический путь, что проявляется в утрате точности гомеостатического поддержания основного обмена.
3. При экспериментальном гипертиреозе скорость потребления кислорода у белых крыс устанавливается на новом стационарном уровне при больших показателях вариабельности; характер распределения значений в «новой» совокупности не изменяется и описывается нормальным законом распределения.

Перспективы дальнейших исследований связаны с последующим изучением характера связи между показателями интенсивности основного обмена и уровнем циркулирующих тиреоидных гормонов при различных моделях экспериментального гипертиреоза и тиреотоксикоза

Список литературы

1. Болезни щитовидной железы / Ред. Л.И. Браверман. – Москва: Медицина. – 2000. – 250 с.
2. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (2-е изд.) / Е.А. Валдина. – СПб: Питер, 2001. – 416 с.
3. Гольбер Л.М. Гипертиреоз и симпатoadреналовая система / Гольбер Л.М., Кандрор В.И., Крюкова В.И. – М.: АН СССР, 1978. – 100 с.
4. Соболев В.И. Состояние некоторых адренергических реакций при экспериментальном гипертиреозе / В.И. Соболев // Проблемы эндокринологии. – 1981. – Т.27, №5. – С.63–69.
5. Соболев В.И. Состояние некоторых физиологических реакций, стимулируемых изадринном, в процессе развития экспериментального гипертиреоза у белых крыс / В.И. Соболев, Низар Осман // Проблемы эндокринологии. – 1997. – С.43–46.
6. Sobolev V.I. Influence of alpha- and beta-adrenoblockers on the calorogenic effect of epinephrine on the rats with experimental hyperthyroidism / V.I. Sobolev // Neurosci. Behav. Physiol. (USA). – 1981. – V.11, №4. – P. 389–391.
7. Султанов Ф.Ф. Гормональные механизмы температурной адаптации / Ф.Ф. Султанов, В.И. Соболев. – Ашхабад: Ылым, 1991. – 214 с.

Станишевська Т.І. Характеристика рівня загального обміну у білих щурів за межами верхньої порогу норми циркулюючого трийодтироніну / Т.І.Станишевська, В.І.Соболев // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62). – № 1. – С. 105-112.

Після досягнення рівня трийодтироніну верхньої межі норми регуляція загального обміну порушується, що виражається у втраті точності його підтримки; за експериментального гіпертиреозу швидкість споживання кисню встановлюється на новому стаціонарному рівні і великих показниках варіабельності; характер розподілу значень в «новій» сукупності описується нормальним законом розподілу.

Ключові слова: гіпертиреоз, регуляція загального обміну, характер розподілу сукупностей.

Stanishevskaya T.I. Character of the level of basic metabolism of the white rats outside of the high limit of norm of circulatory triiodothyronine / T.I. Stanishevskaya, V.I. Sobolev // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 1. – P. 105-112.

The regulation of basic metabolism is being broken down at achievement of the level of triiodothyronine of the high verge of the norm, that is being manifested by the loss of the precision of its maintenance; the speed of oxygen's consumption at experimental hyperthyroidism is being settled on the new stationary level with the more large indexes of variation; the character of distribution of the values in the «new» totality is being described by the normal law of distributing.

Keywords: hyperthyroidism, regulation of basic metabolism, character of distribution of values' totalities.

Поступила в редакцію 01.04.2010 г.