

УДК 612.45: 612.44

СИМПАТОАДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА И ТИРЕОИДНАЯ ФУНКЦИЯ**Гусакова Е.А., Городецкая И.В.**УО«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Изучено воздействие дефицита симпатических нервных влияний на тиреоидную функцию при стрессе на основании: 1) анализа литературных данных; 2) экспериментальных исследований. Стресс моделировали по методике «дефицита времени». Для химической симпатэктомии интраперитонеально вводили гуанетидин в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней. Установлено, что подавление активности симпатической нервной системы изменяет тиреоидную функцию на всех уровнях – секреции гормонов (за счет морфометрических, гистоструктурных, функциональных изменений в щитовидной железе); транспорта их кровью, реализации биологического действия, регуляции тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы. В результате собственных исследований обнаружено, что химическая десимпатизация угнетает тиреоидную функцию и препятствует ее активации при стрессе. Полученные результаты устанавливают новые взаимосвязи между симпатoadреналовой и тиреоидной системами при стрессе. **Ключевые слова:** симпатoadреналовая система, тиреоидная функция.*

SYMPATOADRENAL SYSTEM AND THYROID FUNCTION**Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.**

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

*The effect of the deficiency of sympathetic nervous influences on the thyroid function under stress was studied on the basis of: 1) analysis of literature data; 2) experimental research. Stress was modeled using the «time deficiency» method. For chemical sympathectomy guanethidine was injected intraperitoneally at a dose of 30 mg/kg for 28 days. It was established that suppression of the activity of the sympathetic nervous system changes the thyroid function at all levels - hormone secretion (due to morphometric, histostructural, functional changes in the thyroid gland); their transport by the blood, realization of biological effects, the regulation of thyroid-producing function. As a result of our own research, we found that chemical desimpatization suppresses the thyroid function and prevents its activation during stress. The obtained results establish new relationship between the sympathoadrenal and thyroid endocrine axes during stress. **Keywords:** sympathoadrenal system, thyroid function.*

Введение. Наиболее пролонгированные реакции на стресс обеспечивают гормоны. И если значение симпатoadреналовой системы в общем адаптационном синдроме известно со времен Ганса Селье, то учение о роли йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в этом процессе стало развиваться относительно недавно [1, 2, 3].

Цель исследования – изучить воздействие экспериментально вызванного дефицита симпатических влияний на тиреоидную функцию при стрессе.

Материалы и методы исследований. Для достижения поставленной цели нами был использован аналитический метод – анализ результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, монографиях, а также представленных на интернет-ресурсах.

В ходе собственных исследований использованы 30 белых половозрелых беспородных крыс-самцов массой 220–240 г. При проведении экспериментов соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными. Для воспроизведения эмоционального стресса использовали ситуацию «дефицита времени» [3]. Для моделирования дефицита симпатических нервных влияний использовали химическую десимпатизацию. С этой целью крысам внутрибрюшинно вводили гуанетидин (Guanethidine monosulfate, *Sigma*, 30 мг/кг массы, растворенных в физиологическом растворе, в течение 28 дней). Стресс в группе «десимпатизация+стресс» воспроизводили на следующие сутки после окончания введения гуанетидина. Животным всем групп, за исключением интактных, внутрижелудочно вводили 1% крахмальный клейстер в течение 28 дней. Забой крыс осуществляли путем декапитации под уретановым наркозом (внутрибрюшинно 1 г/кг): группа «контроль» - на следующие сутки после окончания введения 1% крахмального клейстера; группы «стресс» и «десимпатизация+стресс» - через 1 час после моделирования ситуации «дефицита времени»; группа «десимпатизация» - на следующие сутки после окончания введения симпатолитика. Уровень ЙТГ и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoftinc., STA999K347156-W), используя непараметрические методы.

Результаты исследований.*Влияние химической десимпатизации на тиреоидную функцию*

- инъекция крысам резерпина (0,8 мг/кг) или гуанетидина (30 и 40 мг/кг в течение 8 дней) внутрибрюшинно – снижение массы щитовидной железы, скорости секреции Т4 и увеличение периода полураспада ¹³¹J. Введение α -метилдопа (150 мг/кг), α -аминокапроновой кислоты (300 и 500 мг/кг в течение 8 дней), α -метил-п-тирозина (50 мг/кг каждые 6 часов в течение 3 дней), тетрабеназина (20 и 30 мг/кг каждые 12 часов 3 дня) – отсутствие изменения указанных показателей; α -метилдопа (400 мг/кг в течение 8 дней) и α -метил-п-тирозина (50 мг/кг каждые 6 часов в течение 3 дней) – изменение только периода полураспада ¹³¹J и массы щитовидной железы: первый параметр увеличивался на 95 и 64%, второй – падал на 15 и 16%. Амфетамин (4 мг/кг каждые 6 часов в течение 3 дней) – изолированно и совместно с α -метил-п-тирозином (50 мг/кг), а также введение последнего препарата одновременно с действием холода (9,5°C в течение 4 дней) повышали только период полураспада ¹³¹J – на 22, 54 и 22%. Следовательно, функция щитовидной железы зависит от периферических запасов норадреналина [4].

Влияние хирургической десимпатизации на тиреоидную функцию

- односторонняя децентрализация верхнего шейного ганглия (перерезка преганглионарного волокна за 24 часа до исследования) – снижение веса щитовидной железы, захвата ¹²⁵J, в том числе и при индуцированной тиреотропным гормоном (ТТГ) (подкожно 1,5 Ед 2 раза в день 8 дней) стимуляции этого процесса (через 4 часа после внутрибрюшинной инъекции ¹²⁵J). Эти результаты свидетельствуют, что симпатические влияния увеличивают размер и функцию щитовидной железы и модулируют реакцию ее тканей на ТТГ [5];

- двусторонняя шейная ганглионэктомия – модификация циркадного цикла активности 5'-дейодиназы II типа в эпифизе, гипофизе, лобной коре мозга (через 10 недель после оперативного вмешательства) [6].

Влияние иммунной десимпатизации на тиреоидную функцию

- антимышьиные β -(2.5 S) моноклональные антитела к фактору роста нервов (5 инъекций на 1, 3, 5, 7, 9 дни жизни по 2 нг/мг ткани мозга в 2 мкмольном фосфатно-буферном физиологическом растворе в течение 2 минут гипотиреоидным крысам, рожденным самками, которым внутрижелудочно вводили по 50 мг пропилтиоурацила ежедневно с 17 дня беременности до родов) – устранение восстанавливающего влияния Т4 (20 нг/г массы тела внутрижелудочно) на массу тела, содержание ДНК, РНК и белка в мозжечке [7].

*Влияние десимпатизации и гипер- или гипотиреоза щитовидной железы**Десимпатизация и гипотиреоз*

- гуанетидин (внутрибрюшинно по 1,5 мг/100 г за 50 и 26 часов до забоя) и бетанидин (аналогичным способом по 4 мг/100 г за 36, 24 и 12 часов) – уменьшение экстрадейодирования Т4, индуцированного холодовой экспозицией ($t=4^\circ\text{C}$ 24 часа), оцениваемого по выведению ¹³¹J, вводимого в составе радиоактивного Т4 (внутрибрюшинно 1 мкг/100 г за 24 часа до забоя), у тиреоидэктомизированных крыс (через 24 часа после операции). При этом выявлена положительная корреляция между дейодированием Т4 и экскрецией катехоламинов с мочой при воздействии холода, но не тепла. Бетанидин также уменьшал дейодирование Т3 после введения радиоактивного Т3 (внутрибрюшинно 0,1 мкг/100 г) тиреоидэктомизированным животным (через 48 часов после вмешательства). Следовательно, стимуляция метаболизма ИТГ при холоде опосредована выделением норадреналина из симпатических нервных волокон [8];

- децентрализация левого верхнего шейного ганглия у гипотиреоидных крыс (диета с низким содержанием йода, дополненная 0,15% раствором пропилтиоурацила в питьевой воде в течение 21 дня) – ограничение вызванных гипотиреозом роста щитовидной железы и захвата ¹²⁵J без и после ТТГ-индуцированной стимуляции [5].

Десимпатизация и гипертиреоз

- изобарин (внутрибрюшинно по 1,5 мг/100 г в течение 14 дней) на фоне экспериментального гипертиреоза (перорально тиреоидин в нарастающих дозах – 40 мг/100 г в течение 2 дней, 60 мг/100 г в течение 3 дней, 80 мг/100 г в течение 4 дней) – более выраженные изменения щитовидной железы крыс и морских свинок: функциональные (снижение массы на 6 и 20%) и гистоструктурные (появление вакуолей в фолликулах). Следовательно, ослабление влияний симпатической нервной системы и «выключение» ее адаптационно-трофической роли усиливают токсические проявления гипертиреоза [9];

- гуанетидин (внутрибрюшинно по 15 мг/кг в течение 4 дней) – снижение частоты сердечных сокращений до 40 ударов в минуту, уровня норадреналина в миокарде – на 25%. Бретилиум в аналогичной дозе не оказывал эффекта. Гуанетидин ограничивал вызванную введением Т4 (внутрижелудочно по 100 мкг/кг в течение 4 дней) тахикардию на 25%, бретилиум – на 40%. Следовательно, симпатолитики минимизируют периферические эффекты Т4 [10].

Вследствие изменения тиреоидной функции под воздействием десимпатизации сдвигается уровень ЙТГ в крови:

- 6-гидроксидофамин (внутрибрюшинно по 20 мг/кг массы тела в 0,85% физиологическом растворе, содержащем 1% аскорбата в качестве антиоксиданта, 2 раза с интервалом в 24 часа) и резерпин (внутрибрюшинно 1,2 мг/кг тела через 36 часов после введения 6-гидроксидофамина) – значительное снижение массы и температуры тела домашних голубей, усиление обмена липидов, рост их содержания и воды в клетках печени, а также изменение концентрации ЙТГ в крови: падение таковой Т3 (на 39%), Т4 (на 43%) и увеличение соотношения Т3/Т4 (на 10%). Введение глюкозы (внутривенно 70 мг/100 г в 30% растворе D-глюкозы через 47 часов после инъекции указанных препаратов) восстанавливало уровни Т3 и Т4. Следовательно, симпатические влияния имеют значение в поддержании содержания ЙТГ и температуры тела, а также метаболической активности гепатоцитов. Глюкоза ограничивает негативное влияние 6-гидроксидофамина на концентрацию ЙТГ путем активации внутренних ауторегуляторных механизмов тироцитов [11];

- 6-гидроксидофамина (внутрибрюшинно по 100 мкг/г в растворе аскорбиновой кислоты с 7 по 15 дни жизни) – отсутствие изменения уровня Т3 и Т4 в крови мышей [12];

- гуанетидин (в течение 4 недель) – снижение концентрации Т3 и Т4 в сыворотке крови на 22 и 19% и повышение уровня ТТГ на 24%. При этом соотношение Т3/Т4 не изменялось [13].

При ослаблении симпатических влияний концентрация ЙТГ сдвигается не только в крови, но и в щитовидной железе:

- двусторонняя симпатэктомия (удаление верхних шейных симпатических ганглиев) – увеличение суммарного содержания йодотирозинов (моно- и ди-) в правой доле щитовидной железы на 23%, в левой – на 28%, уменьшение такового йодотиронинов (Т3 и Т4) на 25 и 51% соответственно. Односторонняя симпатэктомия – повышение концентрации йодотирозинов на 12%: при правосторонней – в правой доле, при левосторонней – в левой. В последнем случае в ней наблюдалось и падение уровня йодтиронинов на 24%. Эти данные свидетельствуют о непосредственном участии симпатической нервной системы в регуляции гормонообразовательной функции щитовидной железы [14].

Результаты собственных исследований

Установлено следующее влияние дефицита симпатических нервных влияний на тиреоидную функцию при стрессе.

У интактных крыс сывороточный уровень Т3 составил 1,69 (1,39; 1,82) нмоль/л, Т4 – 48,39 (41,96; 52,12) нмоль/л, Т3 св – 3,29 (2,99; 3,57) пмоль/л, Т4 св – 11,95 (10,25; 14,15) пмоль/л, ТТГ – 0,18 (0,09; 0,23) мкМЕ/мл. У контрольных животных все изученные нами показатели не отличались от таковых у интактных.

Стресс вызвал повышение концентрации ЙТГ в крови, особенно их свободных фракций: Т3 – на 18% ($p < 0,01$), Т4 – на 22% ($p < 0,01$), Т3 св – на 30% ($p < 0,01$), Т4 св – на 32% ($p < 0,01$). В ответ на это сывороточный уровень ТТГ падал на 36% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о сохранении нормальных регуляторных отношений в системе гипофиз-щитовидная железа.

Введение гуанетидина снизило сывороточную концентрацию ЙТГ: Т3 – на 21% ($p < 0,01$), Т4 – на 15% ($p < 0,05$), Т3 св – на 28% ($p < 0,01$), Т4 св – на 33% ($p < 0,05$). Содержание ТТГ в крови, напротив, возросло – на 33% ($p < 0,05$) (за счет срабатывания короткой петли обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе).

Стресс у десимпатизированных животных, в отличие от аналогичного воздействия у крыс без дефицита симпатических влияний, не вызвал повышения концентрации ЙТГ и снижения содержания ТТГ в крови: ($p > 0,05$ по отношению к их значениям в группе «Десимпатизация»). В результате по сравнению с ее значением в группе «Контроль» концентрация ЙТГ в крови была ниже: Т3 – на 21% ($p < 0,01$), Т3 св – на 31% ($p < 0,01$), Т4 св – на 37% ($p < 0,01$) (сывороточный уровень Т4 имел тенденцию к уменьшению ($0,05 < p < 0,1$)). Содержание ТТГ в крови, напротив, было выше на 21% ($p < 0,05$). По отношению к величине аналогичных параметров в группе «стресс» концентрация всех форм ЙТГ в крови была также ниже: Т3 – на 39% ($p < 0,01$), Т4 – на 41% ($p < 0,01$), Т3 св – на 61% ($p < 0,01$), Т4 св – на 69% ($p < 0,01$), а ТТГ – выше на 57% ($p < 0,01$).

Следовательно, воздействие выбранного нами стрессора активировало функцию щитовидной железы, что за счет реализации обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе определило падение уровня ТТГ. Химическая десимпатизация привела к угнетению тиреоидной функции и регуляторно-обусловленному возрастанию сывороточной концентрации ТТГ. При стрессе дефицит симпатических влияний препятствовал активации функции щитовидной железы.

Заключение. Проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что подавление активности симпатических нервов изменяет тиреоидную функцию:

- приводит к морфометрическим (снижение массы и размеров органа), гистоструктурным (уменьшение высоты клеток эпителия фолликулов) и функциональным (снижение поглощения, увеличение периода полураспада изотопов йода, содержания предшественников ЙТГ –

йодотирозин, уменьшение концентрации ЙТГ и скорости их секреции) изменениям в щитовидной железе;

- модулирует реакцию ее тканей на ТТГ;
- повышает долю связанного с йодом Т4 в крови;
- изменяет циркадный цикл активности дейодиназ.

Вследствие указанных изменений сдвигается концентрация ЙТГ в крови. Эффект зависит от вида примененного симпатолитика, дозы, продолжительности введения. При гипотиреозе десимпатизация ограничивает увеличение размеров щитовидной железы и захват ¹²⁵J, устраняет заместительные эффекты терапии Т4, предотвращает стимуляцию метаболизма ЙТГ при холодовом воздействии. Симпатэктомия потенцирует выраженность вызванных гипертиреозом изменений в щитовидной железе (снижение ее массы, образование вакуолей в фолликулах), ограничивая при этом сердечно-сосудистые, нервно-мышечные, офтальмологические, неврологические и метаболические нарушения.

Экспериментально вызванный дефицит симпатических нервных влияний снижает функцию щитовидной железы и предотвращает ее стимуляцию в условиях стресса.

В целом, полученные данные открывают новые закономерности функциональных связей между симпатoadrenalовой и тиреоидной эндокринными осями при стрессе.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019-2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».

Литература. 1. Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И. В. Городецкая [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 617–619. 2. Городецкая, И. В. Влияние тиреоидного статуса на систему протеиназы/ингибиторы при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 389–393. 3. Гусакова, Е. А. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы и защитный эффект глюкокортикоидов при стрессе / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 12. – С. 1535–1545. 4. Coleoni, A. H. Effects of the administration of catecholamine-depleting drugs on the thyroid function of the rat / A. H. Coleoni // Pharmacology. – 1972. – Vol. 8, № 4–6. – P. 300–310. 5. Sympathetic nervous system activity in rat thyroid: potential role in goitrogenesis / J. B. Young [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 288, № 5. – P. 861–867. 6. Adrenalectomy or superior cervical ganglionectomy modifies the nocturnal increase in rat pineal type II thyroxine 5'-deiodinase / J. Jimenez [et al.] // Chronobiol. Int. – 1993. – Vol. 10, № 2. – P. 87–93. 7. Legrand, C. Biochemical, immunocytochemical and morphological evidence for an interaction between thyroid hormone and nerve growth factor in the developing cerebellum of normal and hypothyroid rats / C. Legrand, J. Clos // Dev Neurosci. – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 382–396. 8. Hillier, A. P. Thyroxine deiodination during cold exposure in the rat / A. P. Hillier // J. Physiol. – 1968. – Vol. 197, № 1. – P. 135–147. 9. Аветисян, А. А. Роль симпатической нервной системы в функционально-структурном состоянии щитовидной железы при тиреотоксикозе у грызунов / А. А. Аветисян, А. Г. Аллавердян // Журнал экспериментальной и клинической медицины Академии наук Армянской ССР. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 13–19. 10. Barker, S. B. Effect of guanethidine and bretylium on heart rate responses to thyroxine / S. B. Barker, M. Masao // J. Pharmacol. Exp. Therap. – 2005. – Vol. 148, № 1. – P. 71–74. 11. Parikh, R. Effect of chemical sympathectomy on serum levels of thyroid hormones and the biochemical profile of domestic pigeons / R. Parikh, B. Pilo // J. Auton. Nerv. Syst. – 1995. – Vol. 53, № 2–3. – P. 87–94. 12. Involvement of developing sympathetic nervous system in thyroxine-mediated submandibular gland nerve growth factor and epidermal growth factor responses / J. Lakshmanan [et al.] // Pediatr Res. – 1986. – Vol. 20, № 3. – P. 232–236. 13. Interregulatory influence of parasympathetic and sympathoadrenal system on thyroid status in rats [Электронный ресурс]. – Mode of access : https://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/58490/14/14_chapter%209.pdf. – Date of access : 08.06.2020. 14. Айвазян, Л. К. Влияние цервикальной симпатэктомии на функциональную активность щитовидной железы в условиях ослабления тиреотропной функции гипофиза / Л. К. Айвазян // Журнал экспериментальной и клинической медицины Академии наук Армянской ССР. – 1972. – Т. 12, № 2. – С. 13–18.

Поступила в редакцию 11.07.2020 г.

УДК 616.993.192.1:618.2

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТОКСОПЛАЗМ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ХОЗЯИНА ДО НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Косова М.С., *Пашинская Е.С., *Семенов В.М., *Коневалова Н.Ю., **Сушко Г.Г.

*УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»,

г. Витебск, Республика Беларусь