Дата публикации: 01.09.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_19
УДК 611.1; 001.891.53

Publication date: 01.09.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_19
UDC 611.1; 001.891.53

ВЛИЯНИЕ L-ТИРОКСИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПАРАМЕТРОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.М. Мишина
Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, г. Самара, Россия

Аннотация. Цель: изучить особенности модулирующего влияния L-тироксина на механизмы регуляции физиологических функций сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома. В целях исследования влияния регуляторных эффектов тиреоидных гормонов крысам в течение 21 дня вводили L-тироксин (per os; 1 г/кг в объеме 0,25-0,30 мл). Измерение параметров деятельности сердечно-сосудистой системы крыс проводили неинвазивным методом с использованием аппарата CODA Monitor. Показано, что у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома отмечается перестройка физиологических механизмов, связанных с регуляцией параметров деятельности сердечно-сосудистой системы. В отдельной серии экспериментов установлены особенности модулирующего влияния L-тироксина на регуляцию параметров деятельности сердца и гемодинамики. Так, в контрольной и экспериментальной группах отмечались разнонаправленные реакции параметров кровообращения на действие L-тироксина. Установленные данные свидетельствуют об особенностях влияния L-тироксина на физиологические функции и механизмы их регуляции в условиях экспериментальной модели метаболического синдрома.
Ключевые слова: метаболический синдром, L-тироксин, сердечно-сосудистая система, лабораторные крысы.

THE EFFECT OF L-THYROXINE ON THE PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RATS WITH A METABOLIC SYNDROME EXPERIMENTAL MODEL

A.M. Mishina
Samara National Research University, Samara, Russia

Annotation. The aim of the research was to study the features of the modulating effect of L-thyroxine on the mechanisms of regulation of physiological functions of the cardiovascular system of rats with a metabolic syndrome experimental model. In order to study the influence of the regulatory effects of thyroid hormones, rats were injected with L-thyroxine (per os; 1 g/kg in a volume of 0.25-0.30 ml) for 21 days. Measurement of the parameters of the activity of the cardiovascular system of rats was carried out by a non-invasive method using the CODA Monitor device. It is shown that in rats with the metabolic syndrome experimental model, there is a physiological mechanism restructuring process associated with the regulation of the cardiovascular system parameters. In a separate series of experiments, the features of the modulating effect of L-thyroxine on the regulation of heart activity parameters and hemodynamics were established. Thus, in the control and experimental groups, there were multidirectional reactions of blood circulation parameters to the action of L-thyroxine. The established data testify to the features of the L-thyroxine effect on physiological functions and the mechanisms of their regulation in the experimental model of metabolic syndrome.
Keywords: metabolic syndrome, L-thyroxine, cardiovascular system, laboratory rats.

Введение. Распространенность метаболического синдрома (МС) в современном обществе прогрессивно увеличивается в течение последних лет, что становится причиной повышенной заболеваемости и смертности.

Метаболический синдром – это совокупность нарушений гормональной

регуляции углеводного, жирового, белкового и других видов обмена под действием внешних и внутренних факторов с характерным развитием гипертонической болезни, ожирения, атеросклероза и последующих осложнений [8].

На сегодняшний день стало известно, что щитовидная железа также страдает при синдроме резистентности к инсулину [4]. Учитывая высокую распространенность патологии щитовидной железы и метаболического синдрома в популяции, изучение связи этих заболеваний является актуальным в целях улучшения диагностики и лечения.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение особенности модулирующего влияния L-тироксина на механизмы регуляции физиологических функций сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома.

Метаболический синдром определяется как совокупность метаболических нарушений, которые включают центральное ожирение, резистентность к инсулину, артериальную гипертензию и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8]. Он также связан с другими сопутствующими заболеваниями, такими как: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестериновая желчнокаменная болезнь и нарушения репродуктивной функции [1].

Метаболический синдром, по определению, не является заболеванием, а представляет собой совокупность отдельных метаболических факторов риска, включая абдоминальное ожирение, гипергликемию, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию и низкий уровень холестерина (липопротеинов высокой плотности). Эти факторы риска могут резко увеличить распространенность диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Сообщаемая распространенность метаболического синдрома сильно различается в зависимости от используемого определения, пола, возраста, социально-экономического статуса и этнического происхождения исследуемых когорт [5].

Исследования показали, что щитовидная железа также страдает при синдроме резистентности к инсулину. Взаимоотношения различных составляющих метаболического синдрома и функции щитовидной железы неоднозначны. С одной стороны, имеются многочисленные исследования, подтверждающие взаимосвязь гипотиреоза с артериальной гипертензией, ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушениями липидного обмена, с другой – нарушения углеводного обмена и гиперсимпатикотония тесно коррелирует с гипертиреозом. При этом инсулинорезистентность встречается как при гипо-, так и при гипертиреозе [4]. Нарушение функциональной активности щитовидной железы вносит определенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза, влияя на ключевые этапы катаболизма атерогенных липидов, дефицит тиреоидных гормонов потенцирует процессы атерогенеза [3].

Методы и организация исследования. Методика исследования соответствовала требованиям ГОСТ 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice – GLP)», а также Правилам лабораторной практики и директивам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных.

Эксперимент был проведён на 12 крысах-самцах. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Крыс разделяли на 2 группы по 6 особей в каждой. Контрольная группа крыс содержалась на стандартной лабораторной диете (322 ккал/100 г: белки – 19%, углеводы – 60%, жиры – 6%); экспериментальная группа – на высококалорийной жировой диете (443 ккал/100 г: белки – 17%, углеводы – 60%, жиры – 16%) в течение 10 недель [2]. Каждый день регистрировали потребление пищи и каждую неделю измеряли показатели сердечно-сосудистой системы.

В целях исследования влияния регуляторных эффектов тиреоидных гормонов крысам обеих групп в течение 21 дня вводили L-тироксин (per os; 1 г/кг в объеме 0,25 -0,30 мл).

Измерение параметров деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) крыс проводили неинвазивным методом с использованием аппарата CODA Monitor. Первоначально всех животных приучали свободно входить в держатель и находиться в нем, чтобы избежать дополнительного стрессирования при проведении эксперимента.

Регистрировали систолическое давление (СД), диастолическое давление (ДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем крови (МОК). Запись данных показателей у каждого животного осуществляли 6-8 раз подряд, поскольку параметры деятельности сердечно-сосудистой системы могут варьировать в небольшом диапазоне, на основании полученных данных рассчитывали моду. Пульсовое давление (ПД) рассчитывали по стандартной формуле как разницу между СД и ДД. Регистрацию параметров гемодинамики в каждой группе проводили один раз в неделю в течение всего эксперимента.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SigmaPlot 12.5. Выборки испытуемых проверялись на нормальность в тесте Shapiro-Wilk. Для оценки достоверности различий между параметрами сердечно-сосудистой системы у крыс применяли тест Paired t-test. В качестве описательных статистик приведены средние значения ± стандартная ошибка средних значений (M±SEM). Изменения параметров считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и из обсуждение. Проведенный в работе анализ параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс контрольной и опытной группы позволил получить следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Показатели параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс контрольной и экспериментальной группы в исходных условиях и при фармакологическом воздействии L-тироксина

Параметры	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
	Исходные значения	В условиях гипертиреоза	Исходные значения	В условиях гипертиреоза
САД, мм рт. ст.	107,00±12,55	60,20±12,59*	135,60±52,25	128,80±12,133
ДАД, мм рт. ст.	89,00±7,68	43,40±8,98*	109,40±47,61	106,80±13,62
ПД, мм рт. ст.	18,00±7,00	16,80±5,07	26,20±15,77	22,00±5,15
ЧСС, уд/мин.	324,00±14,05	327,20±34,61	299,00±85,52	463,20±39,21 *
МОК, мл/мин	28,40±4,62	39,20±5,88 *	20,80±8,73	22,77±10,19

Примечание: * ($p<0,05$) – статистически значимые отличия от исходного значения

В ходе исследований было установлено, что в исходных физиологических условиях показатели параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у контрольной группы крыс соответствуют литературным данным [7]. Экспериментальная группа, в условиях метаболического синдрома, в контрольном исследовании имела значительные отклонения в параметрах деятельности ССС относительно контрольной группы.

Так, в исходных физиологических условиях показатели систолического артериального давления (САД) у опытной группы крыс, как правило, превышали показатели контрольной группы в среднем на 28,6 мм рт. ст. После двухнедельного

приема L-тироксина в контрольной группе животных происходило значимое снижение САД на 43,74 % (в среднем на 46,8 мм рт. ст.). В экспериментальной группе в условиях гипертиреоза также происходило снижение параметров САД, но в незначительной степени, всего на 5,01% (в среднем 6,8 мм рт. ст.) (рис. 1).

Диастолическое артериальное давление в исходных условиях у особей с выраженным метаболическим синдром незначительно превышало показатели контрольной группы. В условиях фармакологического введения L-тироксина у лабораторных животных контрольной группы происходило качественное снижение параметров ДАД на 51,23% (в среднем на 45,6 мм рт. ст.), тогда как снижение ДАД в экспериментальной группе происходило всего на 2,38% (в среднем на 2,6 мм рт. ст.) (рис.1).

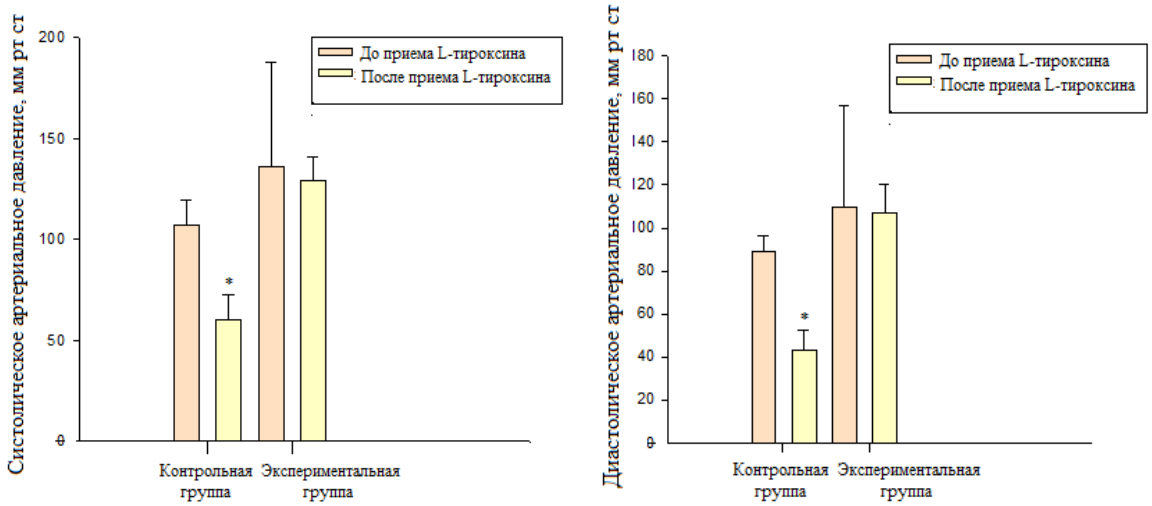


Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД у особей контрольной и экспериментальной групп в исходных условиях и при фармакологическом воздействии L-тироксина

Примечание: *($p<0,05$) − статистически значимые отличия от исходных значений

Параметры пульсового давления у крыс опытной группы незначительно превышало значения контрольной группы в исходных условиях (в среднем на 1,2 мм рт. ст.). В ходе эксперимента показатели ПД на фоне введения L-тироксина значимо не изменялись.

В ходе исследования нами также было установлено, что в исходном физиологическом состоянии показатели частоты сердечных сокращений у животных, находящихся в состоянии метаболического синдрома, в среднем было ниже на 25 ударов в минуту (рис. 2).

Влияние двухнедельного приема препаратов привело к достоверному увеличению ЧСС у особей экспериментальной группы на 54,91% (в среднем на 164,2 ударов в минуту), в то время как у особей контрольной группы значимых изменений не наблюдалось (рис. 2).

Минутный объем крови в исходном состоянии у животных экспериментальной группы в среднем был ниже на 7,6 литров в минуту. При моделировании гипертиреоза происходило увеличение МОК в обеих испытуемых группах. Так, в контрольной группе произошло значимое увеличение показателей на 38,02% (в среднем на 10,8 л/мин), тогда как в экспериментальной группе МОК увеличился лишь на 114,42% (в среднем на 23,80 л/мин) (рис. 2).

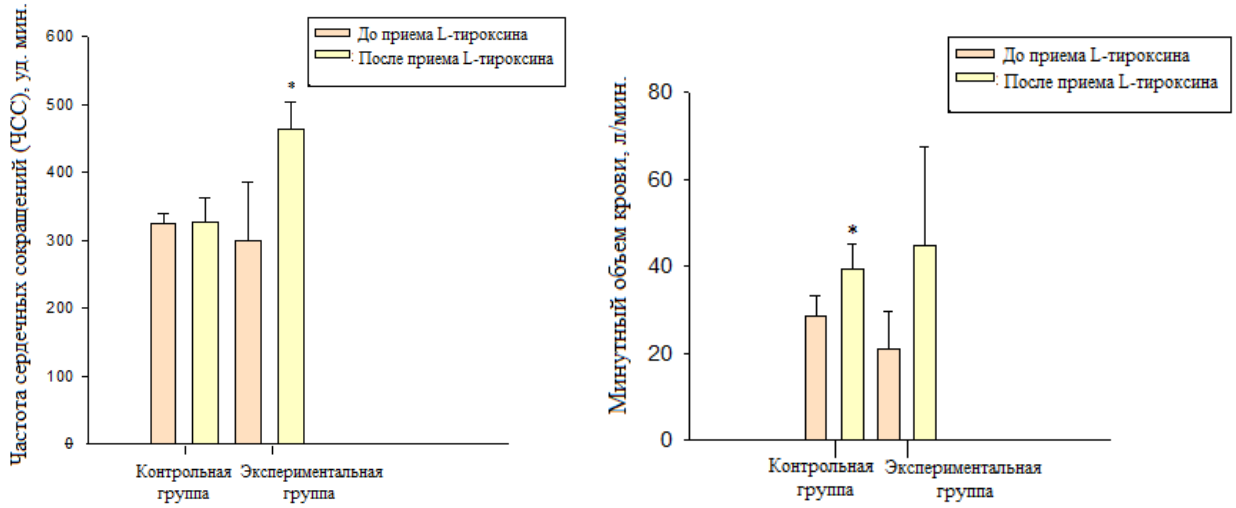


Рис. 2. Изменение показателей ЧСС и МОК у особей контрольной и экспериментальной групп в исходных условиях и при фармакологическом воздействии L-тироксина

Примечание: *($p<0,05$) − статистически значимые отличия от исходных значений

Таким образом, при анализе влияния МС на показатели параметров деятельности сердечно-сосудистой системы было установлено, что в условиях нарушенного метаболизма у крыс происходит снижение частоты сердечных сокращений, которое коррелирует со значительным увеличением показателей систолического и диастолического артериального давления. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении работы сердечно-сосудистой системы в условиях развития инсулинрезистентных заболеваний. Данные нарушения также отражаются в снижении показателей минутного объема крови.

После 2-х недельного приема синтетического тироксина у крыс прослеживалось изменение деятельности ССС. Так, у контрольной группы происходило достоверное снижение показателей САД и ДАД, что коррелировало с уменьшением ЧСС и МОК. Снижение функциональной активности сердечно-сосудистой системы у крыс контрольной группы доказывает угнетение выработки собственных тироидных гормонов, стимулирующих работу сердца, которое сформировалось в результате отрицательной обратной связи под воздействием синтетического L-тироксина.

В экспериментальной группе животных при приеме L-тироксина сохранялся высокий показатель АД, но при этом наблюдалось значимое увеличение ЧСС, что свидетельствует об адаптации ССС в условиях фармакологического модели гипертиреоза, которые косвенно указывают на наличие дисфункции щитовидной железы в условиях развития МС.

Заключение. В ходе выполнения исследования были получены приоритетные данные о влиянии L-тироксина на механизмы регуляции физиологических функций у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома. В частности, установлены особенности модулирующего влияния L-тироксина (как важнейшего биологического регулятора всех видов метаболизма) на регуляцию параметров деятельности сердца и гемодинамики.

Так, у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома выявлена специфика в реакциях параметров кровообращения на действие L-тироксина. В условиях метаболического синдрома полухроническое действие L-тироксина не приводило к значимому повышению такого интегрального показателя кровообращения,

как минутный объем крови, но наблюдалось значимое увеличение ЧСС, что косвенно указывает на наличие дисфункции щитовидной железы у крыс с выраженным МС.

Полученные в рамках исследовательской работы новые данные расширяют имеющиеся в экспериментальной биологии представления об особенностях влияния тиреоидных гормонов на регуляторные механизмы в условиях метаболических нарушений.

С точки зрения практического применения результатов настоящего исследования отметим, что с учётом продолжения исследования данной проблемы могут появиться более эффективные фармакологические средства коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с патологией щитовидной железы и сбоем механизмов ее центральной и гормональной регуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, О. В. Метаболический синдром / О. В. Александров, Р. М. Алехина, С. П. Григорьев // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 50-55.
2. Бирулина, Ю. Г. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты / Ю. Г. Бирулина, В. В. Иванов // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – № 4. – С. 14-20.
3. Красильникова, Е. И. Роль туловищного ожирения в механизмах развития метаболического сердечнососудистого синдрома / Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто, Я. В. Благосклонная // Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. – 2005. – Т. 3. – С. 66-67.
4. Мустафина, С. В. Структурно-функциональные нарушения щитовиднойжелезы и компоненты метаболического синдрома в Сибири: клинико-популяционно исследование: автореф. дис. … канд. мед. наук / Светлана Владимировна Мустафина – Новосибирск, 2019. – С. 23.
5. Мычка В. Б. Метаболический синдром / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2009. – № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-2 (дата обращения: 26.08.2022)
6. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Органов, Н.В. Петрова, М.Н. Мамедов, В.А. Метельская // Терапевтический архив. – 1998.– Т. 12. – С. 19-23.
7. Показатели сердечной деятельности у крыс линии SHR до и после установления стабильно высокого артериального давления / Шаманаев А. Ю., Алиев О. И., Анищенко А. М. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4-6. – С. 1115-1118.
8. Alberti, K. G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // The Lancet. – 2005. – Vol. 366. – pp. 1059-1062.

REFERENCES

1. Aleksandrov O.V., Alekhina R.M., Grigor'ev S.P. Metabolic syndrome. *Medical Journal of the Russian Federation*, 2006, no. 6, pp. 50-55. (in Russ.)
2. Birulina, Yu.G., Ivanov V.V. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2020, no. 4, pp. 14-20. (in Russ.)
3. Krasilnikova, E.I., Shlyakhto E.V., Blagosklonnaya Ya.V. The role of trunk obesity in the mechanisms of the metabolic cardiovascular syndrome development. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*, 2005, vol. 3, pp. 66-67. (in Russ.)
4. Mustafina S.V. Structural and functional disorders of thyroid gland and components of metabolic syndrome in Siberia: clinical and population study: an author's abstract. Novosibirsk, 2019. p. 23. (in Russ.)
5. Mychka I.E., Chazova I.E. Metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*, 2009, no. 3, pp. 32-38. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-2 (accessed 26.08.2022) (in Russ.)
6. Organov R.G., Petrova N.V., Mammadov M.N., Metel'skaya V.A. Combination of components of metabolic syndrome in persons with arterial hypertension and their relationship with dyslipidemia. *Therapeutic Archive*, 1998, vol. 12, pp. 19-23. (in Russ.)

7. Shamanaev A.Yu., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidekhmenova A.V., Plotnikov M.B. The parameters of heart work in spontaneously hypertensive rats before and after assessment of the stable high blood pressure. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2016, no. 4-6, pp. 1115-1118. (in Russ.)
8. Alberti, K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world definition. *Lancet*, 2005, vol. 366, pp. 1059-1062.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Алина Максимовна Мишина – Магистр, Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», Самара, e-mail: mishina.sniy@bk.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Alina Maksimovna Mishina – Master Student, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Samara National Research University, Samara, e-mail: mishina.sniy@bk.ru.

Для цитирования: Мишина, А. М. Влияние L-тироксина на показатели параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома / А. М. Мишина // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 3. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_19

For citation: Mishina A.M. The effect of L-thyroxine on the parameters of the cardiovascular system of rats with a metabolic syndrome experimental model. *Modern Issues of Biomedicine*, 2022, vol. 6, no. 3. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_19