

ОБ УЧАСТИИ ВАЛИНА КРОВИ В  
МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ  
ВЛИЯНИЯ ТРИЙОДТИРОНИНА НА  
ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ И  
ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Т.В. Абакумова, Ф.Д. Яковлев, Ф.И. Висмонт

Кафедра патологической физиологии  
Белорусский государственный медицинский университет  
г. Минск

## РЕЗЮМЕ

- **Резюме.** В опытах на крысах установлено, что угнетение активности аргиназы печени L-валином препятствует повышению детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина. По-видимому, уровень валина в плазме крови определяет характер изменений детоксикационной функции печени и температуры тела в условиях действия в организме трийодтиронина.
- **Ключевые слова:** детоксикация, терморегуляция, трийодтиронин, валин.

# АКТУАЛЬНОСТЬ

- В последнее время в нашей стране и за рубежом наблюдается повышение интереса к физиологии и биохимии, фармакологии и вопросам клинического применения аминокислот и их производных. Однако, по проблеме влияния аминокислот на температуру тела, на терморегуляцию, имеются лишь единичные разрозненные данные, в частности, о влиянии аминокислоты L-аргинина, субстрата как для аргиназы, так и NO-синтазы, на температуру тела и процессы теплообмена при эндотоксиновой лихорадке [2, 8].
- Учитывая известные сведения о значимости аргиназы печени в процессах образования монооксида азота (NO), высокоэффективного регулятора метаболизма и температуры тела [1, 6, 8], в механизмах реализации влияния йодсодержащих тиреоидных гормонов на процессы детоксикации и терморегуляции [1, 5], логично было бы предположить, что валин плазмы крови, являясь эндогенным ингибитором аргиназы [7], может участвовать в реализации биологических эффектов йодсодержащих гормонов на процессы теплообмена и детоксикации. Однако такие исследования до сих пор не проводились.

# ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

- **Цель:** выяснить значимость валина плазмы крови в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы терморегуляции и детоксикации у крыс.
- **Задачи:**
  1. Изучить характер изменений процессов детоксикации, температуры тела, активности аргиназы печени и уровня валина в крови у гипо- и гипертиреоидных крыс.
  2. Выяснить особенности изменений детоксикационной функции печени и температуры тела у крыс на действие экзогенного трийодтиронина в условиях угнетения активности аргиназы печени L-валином.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ (1/4)

- Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160–220 г. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина). Мерказолил в дозе 25 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ (2/4)

- О процессах химической терморегуляции судили по таким показателям, как количество потребляемого животными кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром-с-оксидазы (ЦО). Потребление животными кислорода определяли камерным способом, описанным О.Н. Елизаровой (1962). Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводили сразу после декапитации. Активность СДГ и ЦО митохондрий печени оценивали по методу, предложенному Ф.Е. Путилиной, Н.Д. Ещенко (1969) и В.И. Малюк (1962) соответственно. Уровень свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови определяли колориметрическим методом (К. Falholf et al., 1973). О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции «средних молекул» (СМ) в плазме крови и степени ее токсичности (СТК). ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) оценивали по времени нахождения животных в положении на бо-ку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиным с соавт. [3], СТК способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. [4].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ (3/4)

- При изучении влияния L-валина на показатели терморегуляции и уровень йод-содержащих гормонов в крови, а также с целью выяснения значимости аргиназы печени в изменениях температуры тела вызванных трийодтиронином, использовали ин-гибитор аргиназы L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия), который в дозе 100 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно. Концентрацию мочевины в крови определяли фотометрически, а активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [9]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращено-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C8.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ (4/4)

- Ректальную температуру у крыс измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.
- Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде среднего арифметического и его ошибки ( $\pm Sx$ ). Достоверность результатов учитывалась при «р» менее  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (1/10)

- В опытах на крысах установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения экзогенного ТЗ в дозе 30 мкг/кг у гипертиреоидных животных активируются процессы теплопродукции и энергетического обмена. Температура тела у крыс в этих условиях повышалась на  $0,7^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,05$ ,  $n = 12$ ), концентрация СЖК в плазме крови возрастала на 65,7% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) по отношению к контролю (интрагастральное введение 1% крахмального раствора в течение 60 дней) и составляла  $681 \pm 35,6$  мкэкв/л. У гипертиреоидных животных отмечалось возрастание активности дыхательных ферментов митохондрий печени – СДГ и ЦО на 36,1% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и 25,6% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ), соответственно. Активность СДГ и ЦО митохондрий печени у крыс контрольной группы ( $n = 6$ ), которым в течение указанного срока вводили интрагастрально 1% раствор крахмала, составляла  $24,1 \pm 0,30$  мкМоль/мг/час и  $465 \pm 10,8$  нМоль/мг/мин. Количество потребляемого гипертиреоидными животными кислорода увеличивалось на 24,2% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ), а именно, с  $40,1 \pm 2,51$  до  $49,8 \pm 3,87$  мл/кг/мин (таблица 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (2/10)

Группа животных	Аргиназа мкМоль мочевины/г ткани·час	Мочевина мМоль/л	Валин мкМоль/л	Температура тела °С
Контроль (К <sub>1</sub> ) (1% крахмальный р/р и/г ежедневно, 60 дней, n=6)	3,9±0,31	4,5±0,51	177,8±5,31	37,2±0,12
Опыт (О <sub>1</sub> ) (Т <sub>3</sub> 30 мкг/кг и/г ежедневно, 60 дней, n=7)	5,5±0,43*	4,7±0,58	121,4±6,12	37,9±0,12*
Опыт (О <sub>2</sub> ) (мерказолил 25 мг/кг и/г ежедневно, 60 дней, n=7)	2,9±0,25*	3,9±0,42	217,8±6,05	36,6±0,14*

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (3/10)

- Установлено, что повышение температуры тела у гипертиреоидных животных сопровождается повышением, по сравнению с животными контрольной группы, активности аргиназы печени на 41,0% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ). В условиях гипертиреоза уровень L-валина в плазме крови снижался на 31,7% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ), а мочевины – достоверно не изменялся. Активность аргиназы печени, уровень мочевины и валина в плазме крови у крыс ( $n = 7$ ), которым ежедневно интрагастрально вводили в течение 60 дней 1% раствор крахмального раствора, составляли соответственно  $3,9 \pm 0,31$  мкмоль мочевины/г. сырой ткани·час,  $4,5 \pm 0,51$  мМоль/л и  $177,8 \pm 5,31$  мкмоль/л, соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (4/10)

- Выявлено, что наряду с активацией процессов энергетического обмена, у крыс в условиях гипертиреоза имеет место повышение детоксикационной функции печени. Так, ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) в этих условиях сокращалась на 26,5% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ) по отношению к контролю (эутиреоидные животные, получавшие в течение 60 дней 1% крахмальный раствор интрагастрально ежедневно) и составляла  $21,4 \pm 2,65$  мин, содержание в плазме крови СМ снижалось на 21,6% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ), а СТК уменьшалась на 19,8% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ) и составляли, соответственно,  $0,59 \pm 0,014$  г/л и  $1,2 \pm 0,12$  ед.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (5/10)

- Угнетение аргиназы печени L-валином устраняла развитие характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенно-го трийодтиронина. Так, ректальная температура у гипертиреоидных крыс (n=8), получавших через день в течение 20 дней, за 30 мин до введения ТЗ, внутривнутрибрюшинно L-валин (100 мг/кг) была на 0,7°C ( $p < 0,05$ , n=8) ниже значений температуры тела у животных контрольной группы (у гипертиреоидных крыс, которым вместо L-валина вводили физраствор) и составляла  $37,2 \pm 0,13^\circ\text{C}$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (6/10)

- Для создания экспериментальной модели гипотиреоза применялся тиреостатик мерказолил, который на 1% крахмальном растворе вводили ежедневно зондом в полость желудка крысам в течение 20 дней в дозе 25 мг/кг. Концентрация Т3 и Т4 в плазме крови у гипотиреоидных крыс, по сравнению с контрольной группой (интра-гастральное введение 1% крахмального раствора в течение 20 дней), снижалась на 80% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и 84,4% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и составляла, соответственно,  $0,32 \pm 0,07$  нМоль/л ( $n=8$ ) и  $10,2 \pm 2,05$  нМоль/л ( $n=8$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (7/10)

- Опыты показали, что у гипотиреоидных крыс имеет место снижение температуры тела, активности процессов энергетического обмена и детоксикации. Так, до начала введения мерказолила, ректальная температура у крыс опытной группы составляла  $37,3 \pm 0,10^\circ\text{C}$  ( $n=12$ ), а через 60 дней его применения снижалась на  $0,9^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ). У животных контрольной группы, получавших интрагастрально 1% раствор крахмала, ректальная температура была равной  $37,2 \pm 0,12^\circ\text{C}$  ( $n=10$ ). Наряду со снижением температуры тела, в условиях угнетения функциональной активности щитовидной железы мерказолилом, у крыс наблюдалось снижение уровня СЖК в плазме крови, потребления кислорода и активности СДГ и ЦО митохондрий печени. Так, через 60 дней ежедневного введения тиреостатика, уровень СЖК понижался на 14,6% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и составлял  $351 \pm 22,8$  мкэкв/л, количество потребляемого кислорода снижалось с  $40,1 \pm 2,51$  мл/кг/мин до  $29,3 \pm 2,11$  мл/кг/мин (на 26,9%,  $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Активность СДГ и ЦО митохондрий печени у экспериментальных животных снижалась на 27,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 20,9% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла соответственно  $17,4 \pm 0,25$  мкмоль/мг/час и  $368 \pm 11,3$  нМоль/мг/мин. Понижение температуры тела у животных с экспериментальным гипотиреозом возникало в основном вследствие ослабления теплопродукции (о чем свидетельствовало снижение активности СДГ и ЦО митохондрий печени, уровня СЖК в крови, количества потребляемого животными кислорода).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (8/10)

- В условиях гипотиреоза имело место снижение активности детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс увеличивалась на 29,4% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и составляла  $36,5 \pm 3,85$  мин. Содержание в плазме крови гипотиреоидных крыс СМ возрастало на 18,8% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и было равным  $0,86 \pm 0,009$  г/л, а СТК в этих условиях достигала значений  $1,7 \pm 0,16$ , т.е. увеличивалась на 17,1% ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) по сравнению с контрольной группой (интрагастральное введение 1% крахмального раствора в течение 60 дней).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (9/10)

- У гипотиреоидных крыс активность аргиназы печени снижалась на 25,6% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ), а уровень валина в плазме крови повышался на 22,5% ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ). Уровень мочевины в крови в этих условиях достоверно не изменялся. У крыс ( $n = 7$ ) контрольной группы (через 20 дней ежедневного интрагастрального введения 1% раствора крахмала) активность аргиназы печени составляла  $3,9 \pm 0,31$  мкмоль мочевины/г. сырой ткани·час, а уровень мочевины и L-валина в плазме крови –  $4,5 \pm 0,51$  ммоль/л и  $177,8 \pm 5,31$  мкмоль/л.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (10/10)

- Следовательно, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у гипертиреоидных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом – снижается активность аргиназы печени, процессов детоксикации и теплообразования, а угнетение активности аргиназы печени L-валином препятствует повышению детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина.

## ВЫВОДЫ.

- Таким образом, обобщая результаты выполненных исследований есть основание заключить, что уровень валина в плазме крови определяет активность аргиназы печени и характер изменений детоксикационной функции печени и температуры тела в условиях действия в организме трийодтиронина.

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / А.Ф. Висмонт, Л.М. Лобанок // Доклады НАН Беларуси. – 2011. – Т. 55, №2. – С. 83–87.
- 2. Висмонт, Ф. И. Формирование «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 28-37.
- 3. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а.с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. / В.М. Моин [и др.] – №4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89 // Открытия. Изобретения. – 1989. – № 41. – С. 415.
- 4. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а.с. 1146570 СССР, МКИ б О1 № 1/28. / О.А. Радькова [и др.] – № 3458007/28-13; заявлено 18.06.84; опубл. 23.03.85 // Открытия. Изобретения. – 1985. – №41. – С. 415.
- 5. Степанова, Н.А. Об участии монооксида азота в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы терморегуляции у крыс / Н.А.Степанова, А.Ф. Висмонт // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием / отв. ред. Н.Е. Максимович. Гродно : УО «ГрГМУ», 2010. – С. 408–411.
- 6. Тэйлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тэйлор, Л.Х. Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.
- 7. Carvajal, N. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginase by proline and branched chain amino acids / N. Carvajal, S.D. Cederbaum / Biochim. Biophys. Acta. – 1986. – Vol. 870, № 2. – P.181–184.
- 8. Gerstberger, R. Nitric Oxide and Body Temperature Control / R. Gerstberger // News Physiol. Sci. – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 30–36.
- 9. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.