

УДК 616.44+612.44+612.349

Р. С. МАМИКОНЯН, В. М. АРУТЮНЯН, С. Е. ТОРОСЯН

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИНСУЛЯРНОГО АППАРАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ У КРОЛИКОВ

Вопрос углеводного обмена при экспериментальном гипотиреозе, а также у больных микседемой изучался рядом исследователей [1—3, 5—8, 17—19 и др.].

С. Вернер [2] указывает, что у больных микседемой отмечается склонность к гипогликемии и уплощению гликемических кривых. Такие же изменения гликемических кривых были обнаружены в эксперименте после тиреоидэктомии [1]. Г. И. Семенова [8] у подавляющего большинства больных гипотиреозом не выявила нарушений углеводного обмена. Однако из литературных источников известно, что у больных гипотиреозом может наблюдаться гипогликемия [20] и даже гипогликемическая кома [13].

Снижение количества сахара в крови экспериментальных животных после тиреоидэктомии [3, 19] также подтверждает роль щитовидной железы в регуляции углеводного обмена. Улучшение углеводного обмена у депанкреатизированных животных после разрушения гипофиза [17] (феномен Хуссея) объясняется прекращением выделения в кровь различных тропных гормонов, в том числе и тиреотропного, и как следствие этого понижением функции щитовидной железы и надпочечников.

Таким образом, влияние гормонов щитовидной железы на углеводный обмен доказано, но механизмы, через которые оно осуществляется, нельзя считать изученными.

Опыты проводили на 40 половозрелых кроликах обоего пола, которые по принципу аналогов были разбиты на 4 группы по 10 в каждой. Кроликам I группы произведено удаление щитовидной железы (тиреоидэктомия), II группе в течение 5 дней давали внутрь 6-метилтиоурацил в дозе по 0,5 в день. Кроликов III группы подвергли ложной операции, т. е. имитировали тиреоидэктомию без удаления щитовидной железы. IV группа оставалась интактной и служила контролем.

Показателями состояния функции инсулярного аппарата поджелудочной железы служили содержание инсулина в сыворотке крови по Моргану и Лазареву и концентрация сахара в крови по Шамахмудову в модификации Сахибова. Функциональное же состояние щитовидной железы определялось исследованием содержания общего йода в крови ка-

талитическим методом Мюллера и Шнейдера, фагоактивность клеток РЭС—конгорот-пробой по Адлеру и Рейману в модификации Саканяна, холестерин крови—по Мрскос-Товареку и наблюдением клинической симптоматики тиреоидной патологии. Тесты определяли до опытов и еженедельно на 10, 20, 30, 40 и 50-й день.

В первой декаде после тиреоидэктомии у кроликов отмечалась вялость, выпадение глазного яблока, гипотермия и некоторая лейкопения. На 20-й день операции количество лейкоцитов в крови составляло 70—80% исходного, наблюдались брадикардия, сухость кожи, более выраженное выпадение глазного яблока, отечность и увеличение веса в среднем на 393 г. На 30—40-й день удаления щитовидной железы указанные клинические признаки проявляются умереннее, а начиная с 50-го дня, наблюдается тенденция к восстановлению.

При применении 6-метилтиоурацила отмечается аналогичная картина с той лишь разницей, что симптомы, характеризующие гипотиреоз, вырисовывались менее наглядно, и начиная с 30 дня, наблюдалась склонность к восстановлению, а на 40-й день наступала нормализация.

До опытов в сыворотке крови кроликов всех групп количество йода колебалось в пределах 25,4—26,1 гамма%, холестерина—54,4—58,4, а фагоактивность клеток РЭС—46,0—50,0%.

У контрольно-оперированных и интактных кроликов вышеуказанные показатели на протяжении всего опытного периода колебались в пределах нормы.

На 10-й день тиреоидэктомии отмечалась гипоидемия (14,1 гамма%), тогда как количество холестерина в крови и поглотительная функция ретикуло-эндотелиев почти не изменялись. На 20-й день тиреоидэктомии снижается количество йода в крови (13,1 гамма%), содержание холестерина не изменяется, а фагоактивность клеток РЭС угнетается (40,4%). На 30-й день удаления щитовидной железы наблюдается тенденция к увеличению содержания йода в крови и фагоактивности клеток РЭС, а количество холестерина увеличивается. На 40—50-й дни тиреоидэктомии продолжается увеличение количества йода в крови (15,8—17,7 гамма%), однако его содержание остается намного ниже исходного уровня. На 40-й день наблюдается гиперхолестеринемия и некоторая стимуляция фагоцитарной функции РЭС, которые на 50-й день нормализуются.

При применении 6-метилтиоурацила наблюдается почти та же картина, только нормализация показателей начинается с 30—40-го дня.

Функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе претерпевало своеобразную динамику.

Содержание инсулина в крови на 10-й день после тиреоидэктомии и медикаментозном гипотиреозе имело тенденцию к повышению: наряду с нормальными цифрами (0,008—0,01 мед/мл) встречалась и концентрация, достигающая 0,015—0,021 мед/мл (против 0,007—0,01 мед/мл, в среднем 0,009 мед/мл у интактных животных). Интересно отметить, что

в этот период отмечалось не снижение, а повышение концентрации сахара в крови, в среднем составляя у тиреоидэктомированных животных 65,6 мг%, а с медикаментозным гипотиреозом—69,6 мг% против 63,8 и 66,5 мг% соответственно до опытов.

На 20-й день экспериментального гипотиреоза у животных отмечалось снижение концентрации как инсулина, так и сахара в крови. В этот период высокие цифры концентрации инсулина в крови уже не встречаются, в основном здесь получены нормальные и умеренно повышенные концентрации инсулина (до 0,014 мед/мл). Однако в этот период у отдельных животных (у 2 из 8 тиреоидэктомированных и у 1 из 8 с медикаментозным гипотиреозом) отмечено явное снижение концентрации инсулина в крови соответственно до 0,005, 0,006 и 0,006 мед/мл.

Сахар в крови на 20-й день исследования оказался пониженным, составляя в среднем у тиреоидэктомированных животных 44,4 и у животных с медикаментозным гипотиреозом 56,5 мг%. У отдельных животных концентрация сахара в крови упала до 30—35 мг%.

Исследование концентрации инсулина и сахара в крови на 30-, 40-, и 50-й день выявило постепенное восстановление этих показателей до исходных величин. Концентрация инсулина в крови уже на 30-й день исследования оказалась нормальной или умеренно повышенной, на 40- и 50-й день полностью нормализовалась, составляя 0,008—0,01, в среднем 0,009 мед/мл.

Концентрация сахара в крови у животных с медикаментозным гипотиреозом, начиная с 3-й декады, вновь повышается (в среднем 59,4 мг%) и к 4 и 5-й декаде достигает исходных величин (66,5 мг%).

У тиреоидэктомированных животных на 30—50-й день происходит неполное восстановление концентрации сахара в крови, составляющее на 50-й день 57,0 мг%.

Динамические исследования показателей функции щитовидной железы и инсулярного аппарата поджелудочной железы показывают, что в первой декаде после экспериментального гипотиреоза с исключением функции щитовидной железы и быстрым развитием клиники гипотиреоза концентрация инсулина в крови повышается с одновременным повышением концентрации сахара в крови. Этот интересный факт мы склонны объяснить стрессорной реакцией организма, где на выключение щитовидной железы эндокринная система реагирует компенсаторным повышением их функции. Здесь имеется в виду повышение как функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, так и симпатико-адреналовой системы.

На 20-й день исследования, как показано выше, происходит значительное снижение концентрации сахара в крови у экспериментальных животных. Концентрация инсулина в этот период также проявляет тенденцию к снижению, однако в основном приближается к норме, и лишь в единичных случаях отмечается гипоинсулинемия. В этот период, когда стрессорная реакция организма стихает, проявляется истинная картина

влияния гипопункции щитовидной железы на гликемию и активность инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Восстановление концентрации инсулина и сахара в крови на 30—50-й день можно объяснить включением компенсаторных механизмов, что, как указывалось выше, лучше происходит у животных с медикаментозным гипотиреозом, по сравнению с тиреоидэктомированными животными.

Для иллюстрации приводятся результаты исследования у двух животных с экспериментальным гипотиреозом. У одного гипотиреоз вызван тиреоидэктомией (кролик № 2), у другого — дачей 6-метилтиоурацила (кролик № 13).

Динамика изменения общего йода, холестерина, РЭС и клинических признаков подтверждает развитие у них гипотиреоза. На рисунке приводится динамика изменений концентрации сахара и инсулина по декадам.

В первом случае (кролик № 2—тиреоидэктомия) сахар крови через десять дней после операции повышается с 59 до 70 мг %, на 20-й день резко снижается до 30 мг %, после чего постепенно нарастает до исходного уровня и выше. Аналогичная динамика наблюдается также со стороны концентрации инсулина.

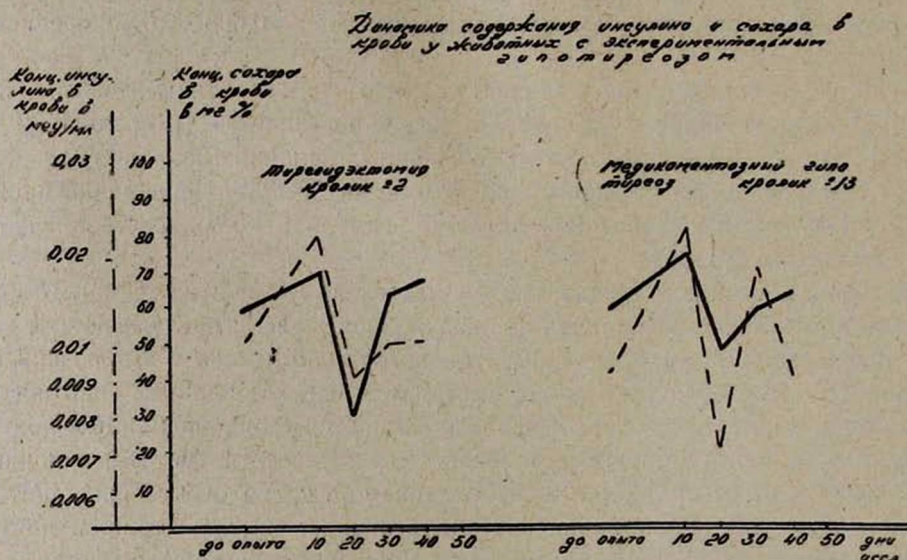


Рис. 1.

Во втором случае (кролик № 13—медикаментозный гипотиреоз) мы также наблюдаем повышение концентрации инсулина и сахара крови в первую декаду. На 20-й день эти показатели значительно падают, после чего наблюдается полное их восстановление.

Таким образом, результаты исследования функции щитовидной железы и активности инсулярного аппарата животных с экспериментальным гипотиреозом показали некоторые особенности взаимовлияния этих систем. Если в начале опытов имеет место активация инсулярного аппа-

рата (по-видимому, вследствие депрессорного влияния тиреоидэктомии на поджелудочную железу) вместе с некоторым повышением гликемии (одновременно повышение тонуса симпатико-адреналовой системы), то в последующем это соотношение меняется у разных животных неодинаково. В большинстве случаев на 20-й день исследования (у 11 из 16 животных) концентрация инсулина в крови продолжает оставаться высокой или приближается к норме, между тем у некоторых из них (у 2 из 8 тиреоидэктомированных и у 3 из 8 с медикаментозным гипотиреозом) отмечается снижение инсулина ниже исходных величин. Гликемия после первой декады у всех тиреоидэктомированных и у 6 из 8 с медикаментозным гипотиреозом (у двух без изменения) значительно снижается. Снижение гликемии при еще высокой или нормальной инсулинемии объясняется угасанием активности контринсулярных систем после стрессорной реакции вначале, депрессия β -клеток же продолжается. Именно понижением адреналосимпатической (контринсулиновой) активности можно объяснить и случаи гипогликемии с одновременным снижением уровня инсулина крови, когда значительное снижение ее может привести к вторичной инаktivации инсулярного аппарата через гипогликемию. Последнее косвенно подтверждается данными литературы. Еще К. Н. Георгиевский и М. Гарниер [4, 16] отмечали усиление ассимиляции глюкозы у тиреоидэктомированных животных. А. Бодански, Н. Эпингер [11, 14] указывали на предотвращение глюкозурии после подкожного введения адреналина у тех же животных.

Рядом исследователей [7, 12] отмечено повышение чувствительности к инсулину тиреоидэктомированных и гипофизэктомированных животных, а также животных, получавших метилтиоурацил. С другой стороны, купирование инсулиновой гипогликемии достигалось легче, если кроликам вводили тиреоидин [7].

Говоря о влиянии гормонов щитовидной железы, нельзя не учитывать их активирующего влияния на процессы гликогенолиза [9, 11]. Усиленный же гликогенолиз приводит к увеличению уровня сахара в крови. Необходимо учитывать и влияние тироксина на поглощение глюкозы тканями [21, 22].

Тироксин усиливает поглощение глюкозы тканями и усиливает всасывание сахара в кишечнике [10, 15], при гипотиреозе же всасывание глюкозы из кишечника ослаблено. Влияние удаления щитовидной железы на углеводный обмен проявляется и через ослабление процессов гликогенолиза в печени.

В ы в о д ы

1. Функциональное состояние инсулярного аппарата при экспериментальном гипотиреозе претерпевает своеобразную динамику. В первую декаду отмечается повышение концентрации инсулина крови (депрессорное влияние гипотиреоза), после чего на 20-й день наступает снижение до нормальных или субнормальных величин. В дальнейшем с

компенсацией функции щитовидной железы (30—50-й день исследования) концентрация инсулина нормализуется.

2. Концентрация сахара крови при экспериментальном гипотиреозе часто не согласуется с активностью инсулярного аппарата. В первой декаде гликемия увеличивается параллельно с концентрацией инсулина в крови, что нами объясняется стрессорной реакцией и повышением активности адреналовосимпатической системы в этот период. В дальнейшем она снижается, проявляя истинное влияние гипотиреоза на гликемию. Низкие цифры гликемии при нормальной или пониженной концентрации инсулина крови в этот период говорят о важном значении ослабления активности контрансулярной системы при гипотиреозе.

Кафедра факультетской терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 13/VII 1970 г.

Ռ. Ս. ՄԱՄԻԿՈՆՅԱՆ, Վ. Մ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ս. Ե. ԹՈՐՈՍՅԱՆ

ԵՆԹԱՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁԻ ԻՆՍՈՒՂՅԱՐ ԱՊԱՐԱՏԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ
ՎԻՃԱԿԸ ՃԱԳԱՐՆԵՐԻ ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՀԻՊՈԹԻՐԵՈԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձերը դրվել են 40 սեռահասուն ճագարների վրա, որոնք բաժանվել են 4 խմբի՝ յուրաքանչյուրում 10-ական կենդանի: 1-ին խմբի ճագարների մոտ հեռացվել է վահանաձև գեղձը: 2-րդ խմբի մոտ առաջացվել է հիպոթիրեոզ՝ 0,5 գ 6-մեթիլթիրոտրացիլի բազմակի ներմուծումներով: 3-րդ խմբի ճագարների մոտ կատարվել է վահանաձև գեղձի կեղծ վիրահատում առանց գեղձը հեռացնելու (թիրեոիդէկտոմիայի իմիտացիա): 4-րդ խմբի ճագարները մնացել են ինտակտ և հանդիսացել են իբրև ընդհանուր ստուգիչ: Որպես ինսուլյար ապարատի ֆունկցիոնալ ցուցանիշ է հանդիսացել շաքարի և ինսուլինի բաղադրությունը արյան մեջ: Փորձի արդյունքները ցույց են տվել, որ վահանաձև գեղձի փորձնական թերֆունկցիայի ժամանակ, ենթաստամոքսային գեղձի ինսուլին արտադրող ապարատի ֆունկցիոնալ վիճակը կրում է ինքնատիպ փոփոխություններ: 1-ին տասնօրյակում ինսուլինի քանակը արյան մեջ բարձրանում է (հիպոթիրեոզի արգելակող ազդեցության հետևանքով), իսկ հետագոտությունում 20-րդ օրը ինսուլինի քանակը իջնում է բավարար կամ ենթաբավարար քանակի: Հետագայում, վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի կոմպենսացման հետևանքով (հետագոտման 30—50-րդ օրերին), ինսուլինի քանակը կարգավորվում է և հավասարվում նորմային: Փորձնական հիպոթիրեոզի ժամանակ, արյան մեջ շաքարի բաղադրությունը հաճախ չի համընկնում ինսուլյար ապարատի ակտիվության հետ: 1-ին տասնօրյակում արյան մեջ շաքարի քանակը ավելանում է ինսուլինին զուգընթաց. այս երևույթը մեր կողմից բացատրվում է ստրեսսոր ռեակցիայով և ադրենալ-սիմպատիկ սիստեմի ակտիվությամբ: Հետագայում ինսուլինի քանակը արյան մեջ իջնում է, բացահայտելով հիպոթիրեոզի բուն ազդեցությունը գլիկեմիայի վրա: Շաքարի ցածր քանակությունը արյան մեջ ինսուլինի բավարար կամ թերի քանակությամբ դեպքում, վկայում է հակաինսուլյար սիստեմի ակտիվության նվազման մասին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баранов В. Г. Архив биологических наук, 1930, 30, 5—6, стр. 603.
2. Вернер С. Щитовидная железа. М., 1963.
3. Генес С. Г., Липкин Э. Л. Бюллетень экспериментальной биологии, 1938, 5, 4, стр. 349.
4. Георгиевский К. Н. Харьковский медицинский журнал, 1912, 9, стр. 298.
5. Клячко В. Р. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1966, 6, стр. 36.
6. Клячко В. Р., Хайкина М. Б. Актуальные вопросы клинической эндокринологии. М., 1967, стр. 139.
7. Родкина Б. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 4, стр. 101.
8. Семенова Г. И. Диссертация. Харьков, 1964.
9. Скловская О. С., Волькензон Д. В. Бюллетень экспериментальной биологии, 1951, 32, 9, стр. 214.
10. Althausen T. Z., Stoekholm M. Am. J. Physiol., 1938, V. 123, p. 577.
11. Bodansky A. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1923, Bd. 21, S. 46.
12. De Bodo R. C., Sinkoff M. W. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1953, V. 57, p. 23.
13. Duvorre H. et al. Bull. Soc. Med. Hop., Paris, 1942, V. 58, p. 179.
14. Eppinger H. et al. Z. Blin. Med., 1908, Bd. 66, S. 1.
15. Gardner-Hill H., Brett P. C. et al. Quart. J. Med., 1925, V. 18, p. 327.
16. Garnier M., Schuimann E. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1914, V. 76, p. 287.
17. Houssay B. A., Foglia V. G., Martinez C. Endocrinology, 1946, V. 39, p. 361.
18. Joslin E. P. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia, 1959.
19. Lorand A. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1904, V. 56, p. 488.
20. Marshall R. S., Caughey W. T. Zancet, 1956, V. 2, p. 754.
21. Mirsky J. A., Broh Kahn R. H., Am. J. Physiol., 1936, V. 117, p. 6.
22. Mc Eechern D. Bull. Johns. Hopk. Hosp., 1935, V. 56, p. 145.