

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-089.87-092.9-07:616.154:577.175.44

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ, ВНУТРЕННЕГО ИЛИ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

Л.М.ШКУМАТОВ, И.М.КРЫЛОВА, А.Г.МАРКОВА, И.М.БАГЕЛЬ

Лаборатория эндокринологии Института радиобиологии АН Республики Беларусь, Минск

Тиреоидэктомия или введение больших (более 1,1 Мбк) активностей ^{131}I вызывают закономерные изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови крыс: вначале наблюдается снижение, затем частичная или полная нормализация. После введения небольших (менее 1,1 Мбк) количеств радиоактивного йода или внешнего облучения (1,3,6 Гр) сходных изменений концентраций тиреоидных гормонов не наблюдается. Приведенные данные дают основания утверждать, во-первых, что щитовидная железа относительно радиорезистентный орган с высоким потенциалом восстановления функции после хирургического или радиационного поражения и, во-вторых, что наблюдаемые после внешнего облучения изменения тиреоидного статуса не связаны с прямым действием радиации на щитовидную железу, а каким-то образом опосредуются.

Тиреоидная недостаточность на ранних этапах онтогенеза ведет к необратимым нарушениям организма. У взрослых существенные отклонения от нормальной деятельности щитовидной железы (ЩЖ) сопряжены с возникновением тяжелой эндокринной патологии: тиреотосикоза и микседемы. При этих заболеваниях, а также при экспериментальных гипо- или гипертиреозах явно прослеживается связь с уровнем основного обмена организма. Поэтому при экспериментальных воздействиях, изменяющих показатели энергопластического обмена организма, есть основание предполагать участие в их реализации и тиреоидной функции. При внешнем и внутреннем облучении наблюдаются сдвиги многих физиологических и биохимических показателей, указывающих на снижение интенсивности обменных процессов. В частности, уменьшается потребление кислорода, в тканях накапливается гликоген, отмечаются колебания уровней энергопластических субстратов, их метаболитов, макроэргов и др. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Связь пострadiационных изменений обмена с поражением ЩЖ, особенно при внешнем облучении, вероятна, но не очевидна. Дело в том, что, будучи одним из наиболее радиочувствительных органов эндокринной системы, ЩЖ все-таки относительно радиоустойчива. Порог поглощенной дозы для развития раннего гипотиреоза превышает 20 Гр [8]. Поэтому сведения об изменении концентрации тиреоидных гормонов после облучения в дозах, вызывающих лучевую болезнь или меньших [9, 10, 11], требуют уточнения. В связи с этим цель настоящей работы состояла в том, чтобы провести сравнительное исследование динамики концентрации T_3 и T_4 в крови крыс в условиях явного или предполагаемого повреждения ЩЖ: после субтотальной тиреоидэктомии, введения ^{131}I , внешнего равномерного γ -облучения.

Методика.

В опытах использовано около 300 белых беспородных крыс, содержащихся в обычных условиях вивария. Истинную и ложную тиреоидэктомию, введение различных активностей ^{131}I в выполняли так же, как описано ранее [12].

Внешнему облучению крыс подвергали на установке УГУ-420 (^{60}Co) ИЯЭ АН РБ. Поглощенные дозы 1, 3 и 6 Гр формировались при постоянной мощности — 0,55 Гр/мин.

Образцы крови для определения концентрации тиреоидных гормонов отбирали после декапитации или прижизненно из надрезанного кончика хвоста. Концентрацию гормонов в сыворотке или плазме крови определяли с помощью радиоиммунологических наборов (ХОП ИБОХ АН РБ).

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики по Стьюденту [13]. Разницу средних арифметических величин считали статистически значимой при $p < 0,05$.

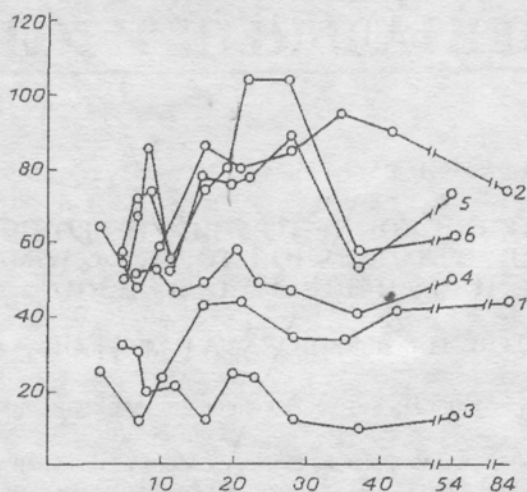


Рис. 1. Динамика концентрации (абсолютные значения) тироксина в крови крыс после тиреоидэктомии или введения различных активностей ^{131}I . 1 — тиреоидэктомия; 2 — ложная операция; 3 — 11,1 МБк; 4 — 3,7 МБк; 5 — 1,1 МБк ^{131}I ; 6 — контроль. По оси ординат — нмоль/л, по оси абсцисс — время после воздействия.

Результаты и обсуждение.

Тиреоидэктомия и введение ^{131}I . Из-за особенностей обмена тиреоидных гормонов — образования трийодтиронина (T_3) как в ЩЖ, так и в периферических тканях [14] — изменения концентрации тироксина (T_4) обычно более выражены, чем T_3 при экспериментальной воздействию на ЩЖ. Поэтому, по нашему мнению [12], динамика уровня T_4 более объективно характеризует состояние ЩЖ.

На рис. 1 представлена динамика концентрации T_4 в крови контрольных и экспериментальных животных, выраженная в абсолютных величинах. Как видно, из-за существенных колебаний концентрации T_4 в крови разных групп контрольных животных сделать однозначные выводы о влиянии экспериментальных воздействий на динамику гормона довольно сложно. Поэтому эти же данные на рис. 2 представлены таким образом, что экспериментальные значения выражены в процентах по отношению к соответствующим контролям, значения которых приняты за 100%. На этом рисунке четко видно, что после субтотальной тиреоидэктомии уже на 2-е сутки отмечается существенное уменьшение концентрации T_4 . Гипотироксинемия прогрессирует до 7 сут, затем наблюдается постепенное уменьшение разницы концентраций гормона в крови тиреоид-

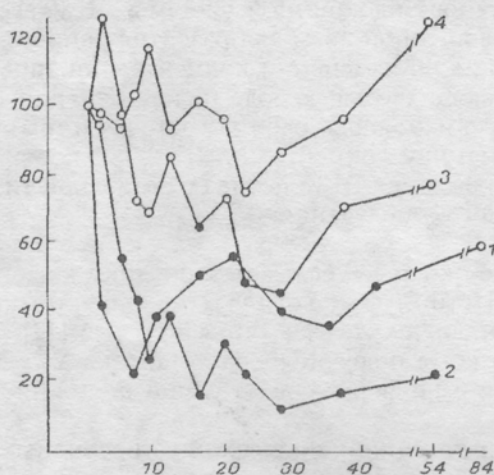


Рис. 2. Динамика концентрации (относительные значения) тироксина в крови крыс после тиреоидэктомии или введения различных активностей ^{131}I .

1 — тиреоидэктомия; 2 — 11,1 МБк; 3 — 3,7 МБк; 4 — 1,1 МБк ^{131}I . Здесь и на рис. 3: по оси ординат — проценты по отношению к соответствующему контролю; по оси абсцисс — время после воздействия, сутки. Черные кружки — разница между опытом и соответствующим контролем статистически достоверна: $p < 0,05$, светлые кружки — недостоверна, $p > 0,05$.

дэктомированных и ложноперирированных животных. Характерные изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови тиреоидотомированных крыс подтверждают ранее опубликованные сведения о способности ЩЖ восстанавливать исходную массу и функцию после частичного удаления железы [15, 16, 17].

Сходная динамика изменений концентрации T_4 отмечена при воздействии 3,7 Мбк ^{131}I . Введение 11,1 Мбк сопровождалось стойкой гипотироксинемией на протяжении всего срока наблюдений, хотя, судя по данным литературы [18], тиреоидэктомическая доза ^{131}I существенно выше. Меньшая активность препарата (1,1 Мбк) не вызывала закономерных изменений концентрации тироксина, что позволяет нам утверждать, что пороговая доза для развития раннего гипотиреоза формируется в ЩЖ крыс при воздействии ^{131}I активностью, близкой 1 Мбк [12].

Несмотря на то что поражение ЩЖ в результате хирургической операции или воздействия ^{131}I имеет различную природу: удаление массы тиреоцитов в первом случае и повреждение сети микрососудов во втором [19], на концентрации T_4 в крови эти воздействия сказываются сходным образом — она уменьшается. Причем, в силу того, что формирование поражающего фактора — поглощенной дозы — при воздействии ^{131}I зависит от времени: гипотироксинемия наступает позже, чем после тиреоидэктомии.

Как мы уже отмечали, пороговая доза для развития гипотиреоза формируется в ЩЖ крысы при введении активности ^{131}I около 1 Мбк. Так как введение в организм крысы 1 Мбк ^{131}I способно сформировать в ее ЩЖ поглощенную дозу в несколько десятков грей (Гр) [20, 21], то наши данные [8, 19] свидетельствуют в пользу представлений о ЩЖ как об относительно радиорезистентном органе.

Таким образом, явное поражение ЩЖ сопровождается закономерными изменениями ее функции, что проявляется в типичной динамике тиреоидных гормонов в крови: сначала в снижении, затем в частичной или полной нормализации.

Наличие порога в несколько десятков грей для развития раннего гипотиреоза и восстановление концентрации гормонов после значительных повреждений железы после хирургических вмешательств или воздействия больших активностей ^{131}I позволяют говорить о ней как о довольно радиоустойчивом органе, обладающем значительным потенциалом восстановления функции. В связи с этим сведения о нарушении тиреоидного статуса организма в ранние сроки после внешнего облучения в дозах, вызывающих излечиваемые формы лучевой болезни или даже меньших [9, 10, 11], требуют специального рассмотрения.

Внешнее облучение. После внешнего равномерного облучения в дозах 1 — 6 Гр у крыс отмечены некоторые сдвиги концентрации тиреоидных гормонов в крови (рис. 3), причем если концентрация T_3 в основном уменьшалась на 40 — 80%, то T_4 — несколько увеличивалась. Сходная динамика концентрации тиреоидных гормонов после облучения в дозах до 10,5 Гр отмечена у людей [11], а увеличение концентрации T_4 при облучении ЩЖ в дозе 8 Гр — у крыс [10]. Но последнее обстоятельство — повышение концентрации T_4 — не позволяет связать изменения концентрации тиреоидных гормонов с поражением ЩЖ. Действительно, если бы это имело место, то концентрация T_4 должны была бы уменьшаться в еще большей степени, чем T_3 , в силу уже упоминавшихся особенностей их обмена [14]. Наблюдаемый эффект можно попытаться объяс-

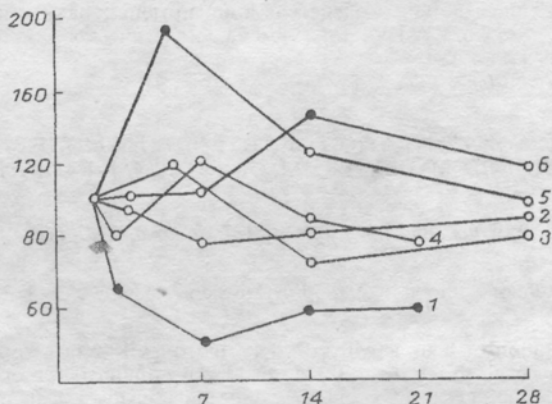


Рис. 3. Динамика концентраций T_3 и T_4 в крови крыс после внешнего γ -облучения. T_3 : 1 — 6 Гр; 2 — 3 Гр; T_4 : 3 — 1 Гр; 4 — 6 Гр; 5 — 3 Гр; 6 — 1 Гр.

нить ослаблением периферического синтеза T_3 из T_4 . При этом увеличение концентрации T_4 может рассматриваться как компенсаторная реакция ЩЖ на уменьшение содержания в крови физиологически более активного T_3 . Однако отсутствие корреляции между разнонаправленными изменениями концентраций T_3 и T_4 не позволяет считать это предположение достаточно убедительным. Скорее всего приведенные данные свидетельствуют о том, что изменения тиреоидного статуса в ранний период после равномерного облучения организма в дозах, являющихся подпороговыми для развития гипотиреоза, не связаны с прямым поражением ЩЖ, а опосредуются [10].

Таким образом, проведенные сравнительные исследования динамики концентрации T_3 и T_4 в условиях моделирования явного или предполагаемого поражения ЩЖ после тиреоидэктомии, введения различных активностей ^{131}I или внешнего облучения позволяют констатировать следующее: 1) прямое воздействие на ЩЖ субтотальной тиреоидэктомии или введение массивных активностей ^{131}I сопровождаются (судя по динамике концентрации T_4 в крови) закономерными изменениями ее функции: вначале угнетением, затем частичным или полным восстановлением; 2) приведенные данные показывают, что ЩЖ обладает довольно высокой устойчивостью к действию радиации и весьма значительным потенциалом восстановления тиреоидной функции; 3) отсутствие сходства динамики изменений концентраций тиреоидных гормонов после внешнего облучения в дозах 1 — 6 Гр с наблюдающимися при моделировании явного поражения ЩЖ позволяет предполагать, что действие внешнего облучения на тиреоидный статус организма, если и имеет место, то носит не прямой, а опосредованный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калистратова В.С., Оксентюк Г.С., Крюк В.Ф. // Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М., 1970. — с. 190 — 196.
2. Королев Г.К., Жукова И.В. // Радиобиологический эксперимент и человек. — М., 1970. — с. 174 — 186.
3. Любимова-Герасимова Р.М. // Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М., 1970. — с. 196 — 205.
4. Мороз Б.Б., Кендыш И.Н. Радиобиологический эффект и эндокринные факторы. — М., 1975.
5. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И. Введение в молекулярную радиобиологию: (Физико-химические основы). — М., 1980.
6. Радиобиология костной ткани / Френкель Л.А., Калмыков Л.З., Ланько А.И. и др. / — М., 1986.
7. Окислительные процессы при гамма-нейтронном облучении организма / Чеботарев Е.Е., Барабой В.А., Дружина Н.А. и др. — Киев, 1986.
8. Дозовые зависимости нестохастических эффектов. Основные концепции и величины, используемые в МКРЗ. Публикации МКРЗ 41, 42; Пер. с англ. — М., 1987.
9. Туракулов Я.Х., Тахходжаева Т.П., Лягинская А.М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — т. 38, с. 49 — 51.
10. Bertok L., Nagy S.U. // J. radiat. Res. — 1986. — Vol. 27. — p. 225-229.
11. Feyer P., Tittbach C., Hoffmann F.A. et al. // Folia haemat. (Lpz.). — 1989. — Vol. 116. — p. 547-552.
12. Шкуматов Л.М., Крылова И.И., Маркова А.Г., Багель И.М. // Радиобиология. Радиозкология. — 1994. — т. 34. — с. 386 — 390.
13. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. — Минск, 1973.
14. Мирахмедов М., Туракулов Я.Х. // Вестн. АМН СССР. — 1983. — №2. — с. 64 — 69.
15. Алешин Б.В., Бриндак О.И., Мамина В.В. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — т. 35, с. 67—72.
16. Королев Р.В. // Бюл. экспер. биол. — 1987. — т. 81, с. 64 — 65.
17. Рящиков С.Н., Глумова В.А., Трусов В.В. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — т. 35, с. 83—87.
18. Стрельцова В.Н. // Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М., 1970. — с. 124 — 134.
19. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991.
20. Борисова В.В., Ильин Б.Н., Ветух В.А. // Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М., 1989. — с. 178 — 184.
21. Дедов В.И., Степаненко В.Ф., Норец Т.А. // Там же. — с. 92 — 94.

CHANGES IN BLOOD CONCENTRATION OF THYROID HORMONES AFTER SUBTOTAL THYROIDECTOMY, EXTERNAL OR INTERNAL RADIATION

L.M.Schumatov, I.M. Krylova, A.G.Markova, I.M.Bagel

(Institute of Radiobiology, the Byelorussian Academy of Sciences)

Thyroidectomy or administration of high activities (> 1.1 Mbq) of ^{131}I to rats causes initial decrease in blood concentration of thyroid hormones which returns to the normal level. Administration of lower doses (< 1.1 Mbq) of radioactive iodine or external radiation (1, 3, 6 Gr) did not cause similar changes. Data obtained that:

1) thyroid gland is relatively radioresistant organ with high reparative function after surgical or radioactive damage; 2) alterations of thyroid status after the external radiation are not related to a direct action of radiation on the thyroid gland.