

ВЛИЯНИЕ МЕРКАЗОЛИЛА И L-ТИРОКСИНА НА ПРОТИВООТЕЧНУЮ АКТИВНОСТЬ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. А. Платонов, Т. А. Анащенко, Т. А. Андреева¹

В патогенезе отека-набухания головного мозга определенную роль играет изменение функции щитовидной железы. Токсический отек-набухания головного мозга моделировался на фоне гипо- и гиперфункции щитовидной железы. Мерказолил и L-тироксин неоднзначно влияют на развитие токсического отека-набухания головного мозга крыс. L-тироксин (35,7 мкг/кг) способствует повышению воды мозговой ткани, что следует расценивать, как синергизм с эдематозным фактором и формирование предрасположенности мозговой ткани к развитию отека-набухания головного мозга. Мерказолил (5 мг/кг) и L-тироксин (35,7 мкг/кг) при введении тимогена (10 мкг/кг), тималина (1,2 мг/кг), циклоферона (0,5 мг/кг) приводят к снижению плотности ткани мозга по сравнению с интактными животными. При нарушении гормональной функции щитовидной железы происходит изменение в фармакодинамике иммунотропных препаратов, что ведет к снижению их противоотечной активности.

Ключевые слова: отек-набухания головного мозга, мерказолил, L-тироксин, тимоген, тималин, циклоферон

ВВЕДЕНИЕ

Отек-набухания головного мозга (ОНГМ) — патологический процесс, характеризующийся морфофункциональными изменениями во всех системах организма с преимущественным поражением ЦНС [5]. Нервная, иммунная и эндокринная системы принимают участие в патогенезе и фармакологической коррекции ОНГМ. Доказано влияние при ОНГМ реакции эндокринной системы посредством гормонов надпочечников и тимуса [1, 2, 5, 6]. Тем не менее в литературе отсутствуют данные о роли гормонов щитовидной железы в патогенезе и фармакотерапии ОНГМ.

Для моделирования гипо- и гиперфункции щитовидной железы используют мерказолил и L-тироксин [3]. В связи с этим проведено исследование влияния мерказолила и L-тироксина на установленную в предыдущих работах противоотечную активность иммунотропных препаратов — тимогена, тималина, циклоферона [1, 7].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 135 белых крысах линии Вистар обоего пола массой 120–200 г, содержащихся в обычных условиях вивария. Все исследования проводили на рандомизированных по основным факторам эксперимента группах животных. В работе использована модель токсического ОНГМ (ТОНГМ), предложенная Н. Laborit и В. Weber [12]. Мерказолил и L-тироксин вводили внутрь с помощью зонда в дозах, используемых для создания моделей гипотиреоза и тиреотоксикоза [3]. Доза мерказолила составляла

5 мг/кг, L-тироксина — 35,7 мкг/кг, длительность введения 6 дней. Выбор доз иммунотропных препаратов осуществляли на основании анализа литературных данных, где была установлена противоотечная активность каждого из них [1, 7]. В работе использовали следующие препараты: тимоген (10 мкг/кг), тималин (1,2 мг/кг), циклоферон (0,5 мг/кг). Все исследованные препараты вводили животным внутривентриально через 1 ч после введения мерказолила и L-тироксона, за 1 ч до введения токсического агента — никотина в дозе 40 мкг/кг. Животных одномоментно декапитировали через 1 ч после введения никотина. Динамику развития ТОНГМ оценивали по физическим параметрам: влажности и плотности тканей головного мозга [1]. Полученные результаты оценивали при уровне значимости $p \leq 0,05$, принятом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели содержания воды и плотности мозговой ткани (таблица) в группе интактных животных соответствуют литературным данным [1, 5]. Для оценки противоотечного действия препаратов нижней границей нормального показателя плотности мозга считается величина $1,04 \cdot 10^3$ кг/м³ [12].

При формировании ТОНГМ наблюдалось увеличение влажности мозговой ткани и снижение ее плотности. Так, влажность тканей мозга в левом полушарии составляла 79,56 %, в правом — 79,58 %. Плотность вещества мозга левого и правого полушарий составила $1,0375 \cdot 10^3$ кг/м³ (таблица). Такие данные соответствуют литературным [12].

¹ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28.

При моделировании ТОНГМ и при введении препаратов межполушарной асимметрии по исследуемым физическим параметрам не выявлено.

При введении мерказолила физические показатели тканей мозга не отличаются от интактных животных ($p > 0,05$), а при введении L-тироксина происходит достоверное увеличение влажности мозга ($p < 0,05$), плотность, как основной физической показатель ткани остается в пределах нормы (таблица).

При формировании ТОНГМ на фоне введения мерказолила и L-тироксина наблюдалось достоверное увеличение влажности мозговой ткани и снижение ее плотности ($p < 0,05$), что характерно для ОНГМ. При

этом статистически значимых отличий полученных данных от соответствующих показателей мозга при ТОНГМ не выявлено (см. таблицу).

Тимоген (10 мкг/кг) при формировании ТОНГМ на фоне введения мерказолила и L-тироксина приводит к нормализации физических параметров мозговой ткани. Так, на фоне введения мерказолила влажность мозга левого полушария составила 78,59 %, правого полушария — 78,43 %; плотность мозга левого полушария равнялась $1,0414 \cdot 10^3$ кг/м³, правого — $1,0415 \cdot 10^3$ кг/м³. На фоне введения L-тироксина влажность мозговой ткани левого полушария составила 78,79 %, правого — 78,67 %; плотность мозга лево-

Показатели влажности и плотности ткани головного мозга при действии тимогена, тималина, циклоферона на модели ТОНГМ на фоне введения мерказолила и L-тироксина ($S_x \pm M_x$)

Полушарие головного мозга	Содержание общей воды, %	Плотность мозговой ткани, $\cdot 10^3$ кг/м ³
<i>Интактные животные</i>		
Л	78,303 \pm 0,0649	1,0424 \pm 0,00007
П	78,336 \pm 0,0485	1,0425 \pm 0,00008
<i>ТОНГМ (модель)</i>		
Л	79,564* \pm 0,1043	1,0375* \pm 0,00007
П	79,582* \pm 0,1257	1,0375* \pm 0,00009
<i>Мерказолил, 5 мг/кг</i>		
Л	78,441 \pm 0,0789	1,0422 \pm 0,00008
П	78,383 \pm 0,0822	1,0422 \pm 0,00008
<i>L-тироксин, 35,7 мкг/кг</i>		
Л	79,747* \pm 0,1254	1,0422 \pm 0,00008
П	79,475* \pm 0,1067	1,0422 \pm 0,00008
<i>Мерказолил, 5 мг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	79,253* \pm 0,0444	1,0383* \pm 0,00008
П	79,323* \pm 0,0357	1,0383* \pm 0,00008
<i>L-тироксин, 35,7 мкг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	79,286* \pm 0,0861	1,0390* \pm 0,00009
П	79,380* \pm 0,1118	1,0390* \pm 0,00010
<i>Мерказолил, 5 мг/кг — тимоген, 10 мкг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	78,591 \pm 0,0989	1,0414 \pm 0,00012
П	78,427 \pm 0,0836	1,0415 \pm 0,00007
<i>L-тироксин, 35,7 мкг/кг — тимоген, 10 мкг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	78,799 \pm 0,1224	1,0413 \pm 0,00010
П	78,670 \pm 0,1401	1,0414 \pm 0,00011
<i>Мерказолил, 5 мг/кг — тималин, 1,2 мг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	78,667 \pm 0,1049	1,0409 \pm 0,00014
П	78,464 \pm 0,0805	1,0410 \pm 0,00010
<i>L-тироксин, 35,7 мкг/кг — тималин, 1,2 мг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	78,788 \pm 0,0952	1,0413 \pm 0,00007
П	78,837 \pm 0,1032	1,0412 \pm 0,00008
<i>Мерказолил, 5 мг/кг — циклоферон, 0,5 мг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	78,436 \pm 0,0942	1,0413 \pm 0,00008
П	78,240 \pm 0,0535	1,0414 \pm 0,00005
<i>L-тироксин, 35,7 мкг/кг — циклоферон, 0,5 мг/кг — ТОНГМ</i>		
Л	78,450 \pm 0,1016	1,0414 \pm 0,00006
П	78,384 \pm 0,1110	1,0414 \pm 0,00006

Примечание. * — различия с показателями интактных животных достоверны при $p \leq 0,05$.

го полушария равнялась $1,0413 \cdot 10^3$ кг/м³, правого полушария — $1,0414 \cdot 10^3$ кг/м³ (таблица). Полученные данные по принятым критериям соответствуют показателям в группе интактных животных. Следовательно, тимоген в дозе 10 мг/кг при формировании ТОНГМ на фоне введения мерказолила и L-тироксина обладает противоотечной активностью.

Тималин (1,2 мг/кг) на модели ТОНГМ при введении мерказолила и L-тироксина нормализует физические параметры головного мозга. При этом на фоне введения мерказолила влажность мозговой ткани левого полушария равнялась 78,66 %, правого — 78,46 %; плотность вещества мозга левого полушария составила $1,0409 \cdot 10^3$ кг/м³, правого полушария — $1,041 \cdot 10^3$ кг/м³. На фоне введения L-тироксина влажность мозга левого полушария составила 78,78 %, правого полушария — 78,83 %; плотность мозговой ткани левого полушария равнялась $1,0413 \cdot 10^3$ кг/м³, правого — $1,0412 \cdot 10^3$ кг/м³ (см. таблицу). Полученные данные соответствуют показателям интактного мозга. Таким образом, тималин при формировании ТОНГМ на фоне введения мерказолила и L-тироксина обладает противоотечной активностью.

При действии циклоферона, относящегося к индукторам интерферона, в дозе 0,5 мг/кг на модели ТОНГМ в условиях введения мерказолила и L-тироксина также происходит нормализация физических показателей головного мозга. Так, на фоне введения мерказолила влажность мозговой ткани левого полушария составила 78,43 %, правого — 78,24 %; плотность мозга левого полушария равнялась $1,0413 \cdot 10^3$ кг/м³, правого — $1,0414 \cdot 10^3$ кг/м³. При введении L-тироксина влажность мозга левого полушария составила 78,45 %, правого полушария — 78,38 %; плотность вещества мозга левого и правого полушарий равнялась $1,0414 \cdot 10^3$ кг/м³ (таблица). Следовательно, циклоферон нормализует исследуемые физические показатели на модели ТОНГМ на фоне введения мерказолила и L-тироксина.

По результатам нашего исследования L-тироксин в отличие от мерказолила статистически значимо повышает влажность мозговой ткани. Согласно литературным данным этот эффект может быть связан с развитием гипоальбуминемии, снижением онкотического давления [9].

При действии исследуемых иммуномодулирующих препаратов на фоне мерказолила и L-тироксина плотность мозговой ткани, статистически значимо оставаясь в пределах нормы, была ниже, чем в мозге интактных животных. Полученные данные позволяют говорить об изменении механизмов противоотечного действия иммунотропных препаратов на фоне мерказолила и L-тироксина. Теоретическим обоснованием полученных результатов являются данные, представленные другими авторами. Так, в литературе имеются сведения об изменении функции щитовидной железы

при острой патологии головного мозга [8]. Тиреоидные гормоны обладают иммуностимулирующим действием, которое может реализоваться через тимус. При гипертиреозе и при гипотиреозе в условиях введения L-тироксина развивается гиперплазия тимуса, лимфатических узлов и селезенки, повышается количество лимфоцитов в крови, происходит усиление бласттрансформации лимфоцитов и иммуномодулирующей активности γ -интерферона [9]. Клетки иммунной системы реагируют на первичное повреждение, обеспечивая нейропротекторную функцию [11]. В то же время введение иммуномодуляторов, в частности интерферонов, нередко сопровождается развитием переходящих гипо- и гипертиреоидных состояний. Механизм такого действия объясняется ингибированием интерферонами йодирования и секреции тиреоидных гормонов [4]. Согласно литературным источникам можно предположить, что посредниками в этом взаимодействии выступают цитокины, рецепторы к которым обнаружены в гипоталамусе грызунов [10]. Такие данные могут явиться обоснованием в изменении механизмов противоотечного действия иммунотропных препаратов при изменении функции щитовидной железы.

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что мерказолил и L-тироксин неоднозначно влияют на формирование ТОНГМ. Введение L-тироксина способствует увеличению воды в мозговой ткани, что следует расценивать, как синергизм с эдематозным фактором и формирование предрасположенности мозговой ткани к развитию ОНГМ. Кроме того, проведенные исследования показали, что при повышенной и пониженной функции щитовидной железы происходит изменение в фармакодинамике противоотечных препаратов. Это приводит к снижению показателя плотности ткани мозга по сравнению с интактными животными. Следовательно, нарушение гормональной функции щитовидной железы ведет к снижению противоотечной активности иммунотропных препаратов по сравнению с эутиреоидными животными.

В проведенных нами ранее исследованиях показана роль нейроиммуноэндокринных взаимодействий в противоотечном действии препаратов [6]. Анализ полученных результатов позволил уточнить роль щитовидной железы в формировании ОНГМ и его фармако-терапии.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе отека-набухания головного мозга определенную роль играет изменение функции щитовидной железы.
2. При моделировании токсического отека-набухания головного мозга у крыс L-тироксин в отличие от мерказолила проявляет свойства синергизма с эдематозным фактором.

3. Многократное введение мерказолила и L-тироксина изменяет фармакодинамику противоотечных препаратов — тимогена, тималина, циклоферона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Андреева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Смоленск (2000).
2. Т. А. Андреева, И. А. Платонов, *Вестн. нов. мед.технол.*, **13**(4), 52 – 55 (2006).
3. Д. Е. Григоренко, Э. Б. Елаева, С. Д. Жамсаранова и др., *Вестн. нов. мед. технол.*, **9**(2), 38 – 40 (2002).
4. Щитовидная железа. *Фундаментальные аспекты*, А. И. Купарко, S. Yamashita (ред.), Минск, Нагасаки (1998).
5. И. А. Платонов, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1995).
6. И. А. Платонов, Т. А. Андреева, *Вестн. нов. мед. технол.*, **12**(3 – 4), 155 – 156 (2005).
7. И. А. Платонов, Т. А. Андреева, Т. А. Ромадина, *Структурно-функциональные, нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга*, Москва (2007), сс. 497 – 500.
8. В. И. Скворцова, И. А. Платонова, И. В. Островцев и др., *Ж. неврол. и псих.*, **100**(4), 22 – 27 (2000).
9. И. Н. Семененя, *Усп. физиол. наук*, **35**(2), 41 – 56 (2004).
10. П. Н. Уचाкин, О. Н. Учакина, Б. В. Тобин и др., *Вестн. РАМН*, № 9, 26 – 31, (2007).
11. Е. П. Харченко, М. Н. Клименко, *Ж. неврол. и псих.*, **107**(1), 68 – 77 (2007).
12. Н. Laborit and В. Weber, *Agressologie*, № 6, 743 – 795 (1965).

Поступила 12.03.08

EFFECTS OF MERCAZOLYL AND L-THYROXINE ON THE ANTIEDEMATOUS ACTIVITY OF IMMUNE PREPARATIONS UNDER CONDITION OF TOXIC BRAIN EDEMA AND SWELLING

I. A. Platonov, T. A. Anashchenkova, and T. A. Andreeva

Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Smolensk, 214019, Russia

Dysfunction of thyroid gland plays an important role in the pathogenesis of brain edema and swelling. Toxic brain edema and swelling was modeled under condition of hypo- and hyperfunction of thyroid gland. Mercazolyl and L-thyroxine ambiguously influence the development of toxic brain edema and swelling in rats. L-thyroxin (35.7 µg/kg) favors increase in the water content in brain tissue, which can be considered as synergism with the edematous factor and the formation of brain tissue susceptibility to the development of brain edema and swelling. The administration of mercazolyl (5 mg/kg) and L-thyroxin (35.7 µg/kg) with thymogen (10 µg/kg), thymalin (1.2 mg/kg), cycloferon (0.5 mg/kg) results in decreasing brain tissue density as compared to intact animals. Dysfunction of the thyroid gland leads to changes in pharmacodynamics of immune preparations, which results in a decrease of their antiedematous activity.