

В. В. Зенькович

**РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ КЛЕТОК
КУПФЕРА НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ
ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

Научный руководитель д-р мед. наук, проф., чл.-кор. Ф. И. Висмонт

Кафедра патологической физиологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В экспериментах на крысах установлено, что монооксид азота и клетки Купфера играют важную роль в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксинемии. Выявлено, что депрессия КК, как и угнетение синтеза монооксида азота в организме препятствует повышению активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа на действие бактериального эндотоксина.

Ключевые слова: бактериальный эндотоксин, монооксид азота, клетки Купфера, детоксикация, тиреоидные гормоны.

Resume. In experiments on rats it was found that the activity of the nitric oxide production and Kupffer cells is important for detoxication processes, maintenance of the thyroid status during bacterial endotoxemia. It was ascertained, that depression of NO synthesis in the organism diminishes the typical changes in the detoxication function of the liver and activity of the pituitary-thyroid system.

Keywords: bacterial endotoxin, nitrogen monoxide, Kupffer cells, detoxification, thyroid hormones.

Актуальность. Как известно, ведущим звеном патогенеза нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и различных заболеваниях является эндотоксинемия, которая во многом определяется активностью детоксикационной функцией гепатоцитов и клеток Купфера (КК) [1,2]. Известно также, что функциональное состояние печени играет важную роль в процессах дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих особое значение в терморегуляции и поддержании гомеостаза [3,4].

Вместе с тем, участие монооксида азота и клеток Купфера в формировании тиреоидного статуса и регуляции процессов детоксикации при бактериальной эндотоксинемии, а также механизмы функционального взаимодействия гепатоцитов и звездчатых макрофагов печени в этих условиях остаются недостаточно изученными.

Цель: выяснить значимость монооксида азота и клеток Купфера в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксиновой лихорадке.

Материал и методы. Объектом исследования явились белые беспородные крысы, изолированная из их организма печень, плазма крови. Для создания модели бактериальной эндотоксинемии у животных применяли бактериальный липополисахарид (ЛПС) – пирогенал (производство бакпрепаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили крысам внутривенно в дозе 5 мкг/кг. Селективную депрессию клеток Купфера вызывали у животных введением в кровотоки раствора $GdCl_3$ (10 мг/кг). Для выяснения роли монооксида азота (NO) в

процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса использовали неселективный блокатор NO-синтазы – L-NNA (N^G -нитро-L-аргинин, производство Sigma, USA), который вводили крысам внутривентриально в дозе 20 мг/кг.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ) и степени её токсичности (СТК). О тяжести поражения печени судили по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), а также по отношению АлАТ/АсАТ. Активность системы гипофиз – щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тетраiodтиронина (T_4)

Все полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследований изучено изменение детоксикационной функции печени и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы на действие пирогенала в условиях угнетения синтеза NO. С этой целью использовался блокатор NO-синтазы – L-NNA (N^G -нитро-L-аргинин), который вводили крысам внутривентриально в дозе 20 мг/кг за 30 мин инъекции ЛПС.

Установлено, что предварительное введение в организм блокатора синтеза NO препятствует повышению активности детоксикационной функции печени на действие бактериального эндотоксина. Так, ПНС через 120 мин. после внутривентриального введения ЛПС у крыс, предварительно получавших L-NNA, за 30 мин. до введения эндотоксина, по сравнению с животными контрольной группы (действие только ЛПС), увеличивалась на 21,7% ($p < 0,05$, $n=7$) и составляла $26,8 \pm 2,57$ мин. Концентрация СМ в плазме крови в этих условиях повышалась на 18,1% ($p < 0,05$, $n=8$), а показатель токсичности крови был выше у опытных крыс по сравнению с таковым в контроле (действие только ЛПС) на 13,9% ($p < 0,05$, $n=8$) через 120 мин. после инъекции пирогенала.

Выявлено, что через 3 часа после внутривентриального введения ЛПС в условиях действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NNA повышается по сравнению с соответствующим контролем (действие только эндотоксина) активность АлАТ и АсАТ в плазме крови на 81,5% ($p < 0,05$, $n=7$) и 175,6% ($p < 0,05$, $n=7$) соответственно.

В ходе исследования обнаружено, что действие ЛПС у экспериментальных животных сопровождается повышением активности тиреотропной функции гипофиза, увеличением содержания T_4 и снижением концентрации T_3 в плазме крови.

Таким образом, результаты исследований дают основание полагать, что активность синтеза NO имеет важное значение для протекания процессов детоксикации и формирования тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксинемии. Депрессия образования в организме NO L-NNA препятствует активации детоксикационной функции печени и системы гипофиз – щитовидная железа на действие бактериального эндотоксина.

На следующем этапе исследований изучена роль КК в регуляции детоксикационной функции печени и активности системы гипофиз– щитовидная железа при бактериальной эндотоксемии. Для угнетения эндотоксинобезвреживающей функции КК использовали $GdCl_3$ [7].

В экспериментах, проведенных на крысах, было установлено, что действие в организме животных ЛПС в условиях депрессии КК, вызванной введением в кровотоки ингибитора КК $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг, сопровождается более значимым повышением активности детоксикационной функции печени, вызываемой бактериальным эндотоксином, что свидетельствует о значимости функциональной активности клеток Купфера в регуляции процессов детоксикации при бактериальной эндотоксинемии.

Учитывая, что действие ЛПС у крыс, предварительно получивших ингибитор КК $GdCl_3$, сопровождается более выраженными изменениями тиреотропной функции гипофиза и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, можно полагать, что функциональное состояние КК, их эндотоксинобезвреживающая функция, имеет важное значение в механизмах формирования реакций системы гипофиз–щитовидная железа на действие бактериального эндотоксина.

Заключение. Таким образом, NO является одним из факторов в механизмах реализации влияния гепатоцитов и КК на тиреоидный статус и процессов детоксикации у крыс при бактериальной эндотоксинемии. Полученные новые результаты имеют важное значение для понимания механизмов поддержания гомеостаза при различных состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 4 статьи в сборниках материалов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра патологической физиологии БГМУ).

V. V. Zenkovich

**ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE MECHANISM OF KUPFFER CELLS
INFLUENCE ON THYROID STATUS AND BODY TEMPERATURE
AT BACTERIAL ENDOTOXEMIA**

Tutor professor F. I. Vismont

*Department of Pathological Physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Тэйлор Б.С. // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 905-923.
2. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis / Curran R.D., Billiar T.R., Stuehr D.J. et al. // Ann. Surg. - 1990. - Vol. 212. - № 4. - P. 462-469.
3. Gadolinium chloride inhibits Kupffer cell nitric oxide synthase (iNOS) induction / Roland C.R., Naziruddin B., Mohanakumar T. et al. // J. Leukoc Biol. – 1996. - Vol. 60, № 4. - p 487-92.
4. Fernandez V., Cornejo P., Tapia G., Videla L.A. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat // Nitric Oxide. - 1997. - № 6. - P 463-468.

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

5. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г. О роли детоксикационной функции печени и α 1-антитрипсина крови в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / Висмонт Ф.И. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2000. - Т. 129. - № 7. - С. 39-41.

6. Гаин Ю.М., Алексеев С.А., Богдан В.Г., Соколов Ю.А. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Патогенез заболевания / Гаин Ю.М. // Белорусский медицинский журнал. – 2003. - №1. – С. 12-20.

7. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и патология печени: Обзор. / Маянский Д.Н.// Пат. физиология. - 1985. - № 4. - С. 80-86.