

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ КЛЕТОК КУПФЕРА НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Зенькович В.В.

*Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра патологической физиологии, г. Минск*

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

Резюме: В опытах на крысах показано, что монооксид азота и клетки Купфера играют важную роль в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксинемии. Установлено, что угнетение синтеза монооксида азота в организме препятствует активации детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа на действие бактериального эндотоксина.

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.

Актуальность. Анализ данных литературы свидетельствует, что среди ученых не ослабевает интерес к проблеме регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций при действии в организме факторов инфекционной природы, в том числе бактериальных экзо- и эндотоксинов. Бактериальные эндотоксины инициируют высвобождение целого ряда медиаторов и регуляторов, ответственных за протекание процессов жизнедеятельности и выраженность морфофункциональных изменений на всех уровнях от молекулярного до организменного, что и определяет сложнейшую картину бактериального эндотоксикоза

Рядом исследователей показано, что особую значимость в регуляции процессов жизнедеятельности, как в норме, так и при целом ряде заболеваний и состояний организма, сопровождающихся эндотоксемией имеют гормоны системы гипофиз – щитовидная железа [7]. Есть основания полагать, что изменения тиреоидного статуса при инфекционных заболеваниях во многом обусловлены нарушением метаболизма гормонов щитовидной железы в периферических тканях, главным образом – в печени [3].

Известно, что монооксид азота (NO), являясь высокоэффективным регулятором метаболизма, играет важную роль в регуляции функций печени, патогенезе эндотоксемии и воспаления [1].

Учитывая, что участие монооксида азота и клеток Купфера в формировании тиреоидного статуса и регуляции процессов детоксикации при бактериальной эндотоксинемии не было предметом специального исследования, а механизмы функционального взаимодействия гепатоцитов и звездчатых макрофагов печени в этих условиях изучены недостаточно и во многом не ясны, представляло интерес выяснить роль монооксида азота и купферовских клеток в регуляции детоксикационной

функции печени и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при действии в организме бактериальных эндотоксинов.

Цель. Целью настоящего исследования является выяснение значимости монооксида азота и клеток Купфера в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксинемии.

Задачи. Для реализации указанной цели определены следующие задачи:

1. Изучить характер изменений процессов детоксикации у крыс после введения животным бактериального эндотоксина пирогенала в условиях депрессии в организме синтеза NO.

2. Выяснить особенности формирования тиреоидного статуса у экспериментальных животных при действии бактериального эндотоксина пирогенала в условиях угнетения процессов образования NO в организме.

3. Исследовать особенности изменения процессов детоксикации у крыс при действии бактериального эндотоксина в условиях угнетения функциональной активности клеток Купфера $GdCl_3$.

4. Изучить влияние бактериального эндотоксина на активность системы гипофиз-щитовидная железа у крыс в условиях депрессии клеток Купфера $GdCl_3$.

5. Выяснить значимость процессов образования монооксида азота в организме и функциональной активности клеток Купфера в регуляции детоксикационной функции печени и механизмах формирования тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксинемии у крыс.

Материал и методы. Опыты выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. Для создания экспериментальной модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал (производство бакпрепаратов НИИ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили крысам однократно внутрибрюшинно в дозе 5,0 мкг/кг. Селективную депрессию клеток Купфера вызывали у животных введением в кровоток раствора гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг. Считается, что $GdCl_3$ избирательно блокирует Купферовские клетки [6]. Экспериментальный гипертиреоз у крыс воспроизводили с помощью синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine “Berlin-Chemie” Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили зондом в полость желудка крысам в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней. Для выяснения роли монооксида азота (NO) в процессах терморегуляции и формирования тиреоидного статуса организма использовали неселективный блокатор NO-синтазы – N^G -нитро-L-аргинин (L-NNA, Sigma, USA), который вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. Ректальную температуру у крыс измеряли электротермометром ТПЭМ-1. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции средних молекул (СМ) в плазме крови и степени её токсичности (СТК). О ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиным, СТК способом, предложенным О.А. Радьковой. Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), три-(T_3) и тетраiodтиронина (T_4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-

наборов производства ИБОХ НАН Беларуси. Все полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах установлено, что действие в организме животных бактериального эндотоксина, наряду с повышением температуры тела, сопровождается активацией системы гипофиз – щитовидная железа и детоксикационной функции печени. Так, введение крысам пирогенала (5,0 мкг/кг) приводило к повышению ректальной температуры на 1,0°C и 1,1°C ($p < 0,001$, $n=12$) через 120 и 180 мин. после инъекции препарата соответственно. ПНС через 180 мин после введения ЛПС уменьшалась на 25,2% ($p < 0,05$, $n=7$). Действие в организме животных бактериального эндотоксина через 120 мин. после введения экзопирогена приводило к повышению в плазме крови уровня СМ на 17% ($p < 0,05$, $n=6$) и достоверно не сказывалось на СТК. Обнаружено, что через 180 мин. после инъекции ЛПС, в плазме крови крыс повышается концентрация ТТГ на 38,5% ($p < 0,05$, $n=10$) и содержание T_4 на 24,3% ($p < 0,05$, $n=10$), а уровень T_3 снижается на 30,2% ($p < 0,05$, $n=10$). Содержание гормонов системы гипофиз – щитовидная железа в плазме крови у животных в контроле ($n=8$), через 120 и 180 мин. после введения апирирогенного физ. раствора, составляло соответственно: ТТГ - $1,5 \pm 0,16$ и $1,3 \pm 0,16$ мМЕ/л; T_4 - $57,1 \pm 3,35$ и $54,3 \pm 3,11$ нМоль/л; T_3 - $1,3 \pm 0,15$ и $1,3 \pm 0,14$ нМоль/л.

Выявлено, что предварительное введение в организм животных блокатора синтеза NO L-NNA (20 мг/кг), не только ослабляет лихорадочную реакцию на бактериальный эндотоксин, но и препятствует активации пирогеналом детоксикационной функции печени и системы гипофиз – щитовидная железа.

Так, если через 180 мин. после инъекции ЛПС ректальная температура у крыс ($n=12$) повышалась на 1,1°C, то у животных ($n=12$), которые получили ЛПС в условиях действия L-NNA, наблюдалось повышение температуры всего лишь на 0,6°C. ПНС, через 120 мин. после введения пирогенала, у крыс ($n=8$), предварительно получавших L-NNA, по сравнению контролем (действие только ЛПС), увеличивалась на 21,7% ($p < 0,05$, $n=7$). Концентрация СМ в плазме крови в этих условиях повышалась на 18,1% ($p < 0,05$), а СТК была выше на 13,9% ($p < 0,05$). Действие пирогенала, через 120 мин. после инъекции, в условиях блокады NO-синтазы, сопровождалось у крыс ($n=7$) более выраженным снижением в плазме крови уровня T_3 (на 19%, $p < 0,05$) и понижением, а не повышением как у животных после инъекции бактериального эндотоксина, уровней ТТГ и T_4 на 26,4% ($p < 0,05$) и 34,6% ($p < 0,05$), соответственно.

Учитывая значимость йодсодержащих гормонов щитовидной железы и особенно трийодтиронина в регуляции температуры тела [5], уровень которого в плазме крови во многом зависит от процессов дейодирования протекающих в печени [2], были основания полагать, что особенности изменения температуры тела и характера формирования терморегуляторных реакций у крыс на действие пирогенала в условиях угнетения синтеза NO связаны с нарушением тиреоидного статуса организма [4]. Для подтверждения сделанного предположения мы изучили влияние интрагастрального введения крысам трийодтиронина на температуру тела в условиях депрессии у животных процессов синтеза NO. Обнаружено, что NO участвует в изме-

нениях температуры тела, индуцированных введением в организм трийодтиронина. Так, угнетение активности NO-синтазы L-NNA препятствовало подъему температуры тела на действие трийодтиронина.

В последнее время установлено, что патогенные эффекты бактериальных эндотоксинов на метаболизм и функции различных клеток, и гепатоцитов в частности, связаны с усиленной продукцией активированной макрофагами, и особенно клетками Купфера монооксида азота [1], под воздействием которого происходят изменения в системе нейроэндокринной регуляции функций органов и систем. Чтобы убедиться в том, что именно NO печеночного генеза, его продукция клетками Купфера, имеет значение в изменениях температуры тела, индуцированных введением в организм трийодтиронина, нами было изучено влияние депрессии купферовских клеток $GdCl_3$ на терморегуляторный эффект трийодтиронина. Выявлено, что угнетение активности клеток Купфера $GdCl_3$, как и активности NO-синтазы L-NNA, препятствует подъему температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина.

Выводы. 1. Выявленные неизвестные ранее особенности терморегуляции у крыс в условиях функциональной недостаточности купферовских клеток позволяют рассматривать эндотоксинобезвреживающую функцию клеток Купфера и уровень трийодтиронина в крови, как важные факторы поддержания температурного гомеостаза. 2. Оксид азота (NO), по-видимому, является одним из факторов в механизмах реализации влияния клеток Купфера на тиреоидный статус и температуру тела у животных при бактериальной эндотоксинемии. 3. Полученные новые данные важны для понимания системных механизмов адаптации и компенсации при эндотоксинемии, а также ускорят разработку клинических аспектов проблемы септических и лихорадочных состояний организма, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины.

Литература

1. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.
2. Туракулов Я.Х., Ташходжаева Т.П., Артыкбаева Г.М. Активность конверсии тироксина в трийодтиронин в печени и почках крыс // Пробл. эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 44–46.
3. Brzezinska-Slebodzinska E. Fever induced oxidative stress: the effect on thyroid status and the 5'-monodeiodinase activity, protective role of selenium and vitamin E // J. Physiol. Pharmacol. - 2001. - Vol. 52, № 2. - P. 275-284.
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.
5. Elson M.K., Oken M.M., Shafer R.B. Effect of endotoxin fever on plasma clearance of thyroxine and tri-iodothyronine: concise communication // J. Nucl. Med. – 1982. – Vol. 23, №3. – P. 241–244.
6. Sechic E., Hunter W.S., Ungar A.L., Blatteis C.M. Blocade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs // Annals of the New York Academy of Sciences. Thermoregulation. – 1997. – Vol. 813. – P. 448–452.
7. Talwar K.K., Sawhney R.C., Rastogi G.K. Serum levels of thyrotropin, thyroid hormones and their response to thyrotropin releasing hormone in infective febrile illnesses // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1977. - Vol. 44, № 2. - P. 398-403