

ВЫСВЯТЛЕННЕ АСАБЛІВАСЦЯЎ ЛІПІДНАГА АБМЕНУ, ТЭРМАРЭГУЛЯЦЫІ І ФУНКЦЫЯНАЛЬНАГА СТАНУ ПЕЧАНІ ВА ЎМОВАХ БАКТЭРЫЯЛЬНАЙ ЭНДАТАКСЕМІІ Ў ПАЦУКОЎ

Чэпелева А.М.

*Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт,
кафедра паталагічнай фізіялогіі, г. Мінск*

Ключавыя словы: дысліпапратэінэмія, эндатаксінэмія, тэмпература цела, печань.

Рэзюмэ: даследаванне прысвечана высвятленню асаблівасцяў змянення абмену халестэрыну (ХС) ліпапратэінаў плазмы крыві, тэрмарэгуляцыі і функцыянальнага стану печані пры бактэрыяльнай эндатаксеміі ў пацукоў.

Resume: the study is devoted to elucidation of the peculiarities of the change in metabolism of cholesterol (CH) lipoproteins of blood plasma, thermoregulation and functional state of the liver in bacterial endotoxemia in rats.

Актуальнасць. Вядома, што бактэрыяльная эндатаксемія суправаджаецца гіперпрадукцыяй празапаленчых медыятараў і цытакінаў і прыводзіць да змянення метабалізму асноўных энергетычных і пластычных субстратаў, якое характарызуецца значнай перавагай распаду рэчываў над іх утылізацыяй (сіндром гіперметабалізму) [10]. Сярод шматлікіх зрухаў у абменных працэсах пры сэптычных і ліхаманкавых станах, якія суправаджаюцца эндатаксеміяй, асаблівую ролю іграюць змены метабалізму ліпідаў тканак і крыві [5, 6, 8]. Халестэрын (ХС) і іншыя ліпіды з'яўляюцца не толькі асноўным структурна-функцыянальным кампанентам біялагічных мембран і субстратам для стэроідагенезу, але і служаць крыніцай свабодных радыкалаў, а таксама ўдзельнічаюць у рэгуляцыі сасудзістага тонусу, рэакцыях гемастазу, працэсах унутрыклетачнай перадачы сігналау, развіцці запалення і ліхаманкавай рэакцыі, што шмат у чым вызначае плынь і зыход многіх паталагічных станаў, у прыватнасці, бактэрыяльнай эндатаксеміі [4, 7].

Адной з найважнейшых функцый ліпапратэінаў (ЛП) плазмы крыві пры інфекцыйных і сэптычных станах з'яўляецца іх удзел у працэсах дэтаксікацыі арганізма. Паказана, што розныя класы ліпапратэінаў крыві (як ЛПВШ, гэтак і ЛПНШ) звязваюць бактэрыяльныя эндатаксіны, што паступаюць у крывацёк пры розных інфекцыях, і тым самым зніжаюць іх патагеннае дзеянне ў арганізме [9]. Акрамя таго, ХС ЛП, як найважнейшы субстрат для стэроідагенезу ў наднырачніках, іграе важную ролю ў фарміраванні адэкватнай зваротнай рэакцыі арганізма на інфекцыю і дзеянне іншых пашкоджальных фактараў [10].

Праблеме даследавання парушэнняў абмену ХС ЛП плазмы крыві пры розных інфекцыйных захворваннях, ліхаманцы, дзеянні бактэрыяльных эндатаксінаў прысвечана вялікая колькасць прац айчынных і замежных аўтараў [3]. Паказана, што большасць паталагічных станаў, якія суправаджаюцца бактэрыяльнай эндатаксеміяй ці бактэрыяміяй, выклікаюць значную перабудову ўсіх відаў абмену, у тым ліку і ліпіднага.

Мэта: высвятленне асаблівасцяў змянення абмену ХС ЛП плазмы крыві,

тэрмарэгуляцыі і функцыянальнага стану печані пры бактэрыяльнай эндатаксеміі ў пацукоў.

Задачы: 1. Высветліць асаблівасці змянення абмену ХС ЛП плазмы крыві пры бактэрыяльнай эндатаксеміі ў пацукоў; 2. Высветліць асаблівасці змянення тэрмарэгуляцыі пры бактэрыяльнай эндатаксеміі ў пацукоў; 3. Высветліць асаблівасці функцыянальнага стану печані пры бактэрыяльнай эндатаксеміі ў пацукоў.

Матэрыялы і метады. Доследы выкананы на 40 дарослых белых пацуках абодвух полаў масай 180-250 г.

Жывёлы да пастаноўкі эксперыменту на працягу 2–3 тыдняў адаптаваліся да ўмоў віварыя. Тэмпература паветра ў вівары падтрымвалася на ўзроўні 20–22°C, што знаходзіцца ў межах тэрманейтральнай зоны для пацукоў. Пры выкананні працы асаблівая ўвага была нададзена ўтрыманню жывёл. Прытрымліваліся адэкватныя светлавы і шумавы рэжымы. У сувязі з тым, што ў літаратуры ёсць дадзеныя пра значныя хістанні ўзроўняў гармонаў і біягенных амінаў у крыві жывёл на працягу сутак, якія суправаджаюцца зменаў і энергетычным і пластычным абмене [1, 2], доследы праводзілі ў строга вызначаны час (8–12 гадзін раніцы). Ацэньвалі агульны стан, выгляд і паводзіны эксперыментальных жывёл.

Эксперыменты на пацуках праводзіліся ў адпаведнасці з этычнымі нормаў звароту з жывёлаў, а таксама патрабаванняў «Еўрапейскай канвенцыі па абароне хрыбетных жывёл, якія выкарыстоўваюцца для эксперыментальных і іншых навуковых мэт».

Жывёлы паступалі ў доследы пасля 10–12 гадзіннага начнога галадання. Галаданне, з'яўляючыся важным фактарам стандартызацыі ўмоў эксперыменту, забяспечвала нівеліраванне індывідуальных асаблівасцяў абмену рэчываў, звязаных з усмоктваннем тлушчаў і вугляводаў у кішэчніку і спрыяла выяўленню зрухаў у энергетычным і пластычным абмене ва ўмовах вычэрпвання рэзерваў пажыўных рэчываў.

Эндатаксемія мадэліравалася шляхам аднакратнага ўнутрыбрухавіннага ўвядзення бактэрыяльнага ліпаполіцукарыду (ЛПЦ) - эндатаксіну E.Coli (серыя O111: B4, «Sigma», ЗША) ў дозе 2,5 мг/кг. Праз 20 гадзін пасля ўвядзення ЛПЦ у жывел вымяралі рэктальную тэмпературу (у прамой кішчы на глыбіні 3,0 см) электратэрмометрам «Microlife» (Швейцарыя) непасрэдна перад дэкапітацыяй. Пасля дэкапітацыі ў пацукоў праводзіўся забор крыві і выманне печані. Выконвалася вызначэнне яе масы і аргана-вагавага каэфіцыента (маса органа / маса цела).

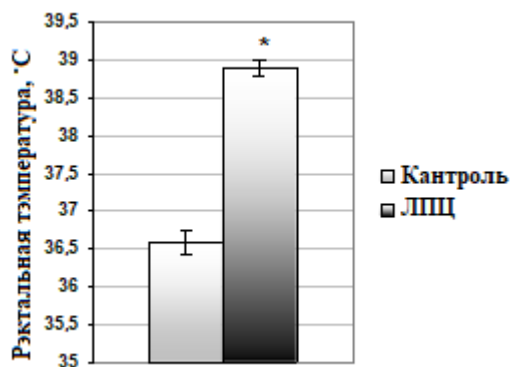
У сываратцы крыві праводзілася вызначэнне агульнага ХС (АХ), ХС ЛПВШ і ХС сумарнай фракцыі ЛПВНШ + ЛПНШ з выкарыстаннем рэакцыі Лібермана-Бурхарда. Разлік утрымання ХС сумарнай фракцыі ЛПВНШ + ЛПНШ праводзілі па формуле: $\text{ХС ЛПВНШ} + \text{ЛПНШ} = \text{агульны ХС сывараткі крыві} - \text{ХС ЛПВШ}$. Каэфіцыент атэрагеннасці (Ка) разлічвалі па формуле: $\text{каэфіцыент атэрагеннасці} = \frac{\text{ХС ЛПВНШ} + \text{ЛПНШ}}{\text{ХС ЛПВШ}}$.

Цяжар пашкоджвання печані ацэньваўся па актыўнасці ў сываратцы крыві АлАТ, АсАТ, суадносінах АлАТ да АсАТ і паказчыку тымолавай пробы.

Дакладнасць адрозненняў паміж дзвюма групамі паказчыкаў ацэньвалі па t-крытэрыю Ст'юдэнта для незалежных выбарак. Усе даныя прадстаўляліся ў выглядзе

середня арифметична і помилки середня арифметична ($X \pm S_x$). Аценку сувязяў паміж паказчыкамі праводзілі з дапамогай каэфіцыента карэляцыі Пірсана. Вынікі лічылі статыстычна значымі пры значэннях $p < 0,05$. Статыстычную апрацоўку даных і пабудову дыяграм выконвалі на персанальным камп'ютары з дапамогай прыкладной праграмы «Microsoft Excel 2013».

Вынікі і іх абмеркаванне. Доследы паказалі, што праз 20 гадзін пасля ўнутрыбрухавіннага ўвядзення пацукам бактэрыяльнага ЛПЦ у дозе 2,5 мг/кг у жывёл развіваецца выяўленая ліхаманкавая рэакцыя. Рэктальная тэмпература пацукоў, якія атрымалі эндатаксін, у сярэднім, была вышэйшай за кантрольную групу жывёл на $2,3^\circ\text{C}$: $36,6 \pm 0,16^\circ\text{C}$ у кантролі і $38,9 \pm 0,11^\circ\text{C}$ у доследных пацукоў ($p < 0,001$) (мал. 1).



* – змяненні дакладны ў адносінах да кантролю (100%)

Мал. 1 – Змяненне рэктальной тэмпературы пацукоў пасля ўнутрыбрухавіннага ўвядзення бактэрыяльнага ЛПЦ

Увядзенне ЛПЦ прыводзіла да павелічэння масы печані на 22,0%: з $7,83 \pm 0,39$ г да $9,55 \pm 0,32$ г ($p < 0,001$). Пры гэтым аргана-вагавы каэфіцыент таксама ўзрастаў на 24,0%: з $0,025 \pm 0,001$ у пацукоў у кантролі да $0,031 \pm 0,001$ у доследных пацукоў ($p < 0,001$). Змест агульнага ХС у печані ва ўмовах уздзеяння бактэрыяльнага ЛПЦ не змяняўся і складаў $0,323 \pm 0,007$ мг/100 мг тканкі ў кантрольных пацукоў і $0,320 \pm 0,007$ мг/100 мг тканкі ў доследных жывёл (табл. 1).

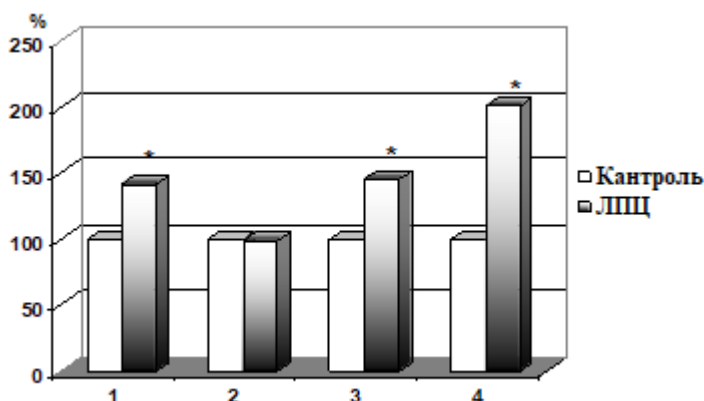
Табл. 1 – Маса печані, аргана-вагавы каэфіцыент і змест агульнага ХС у печані пацукоў пасля ўвядзення бактэрыяльнага ЛПЦ

Група жывёл	Маса печані, г $X \pm S_x$	Аргана-вагавы каэфіцыент $X \pm S_x$	Агульны ХС печані, мг/100мг тканкі $X \pm S_x$
Кантрольная	$7,83 \pm 0,39$	$0,025 \pm 0,001$	$0,323 \pm 0,007$
Доследная (ЛПЦ)	$9,55 \pm 0,32$ * $p < 0,001$	$0,031 \pm 0,001$ * $p < 0,001$	$0,320 \pm 0,007$

* Змяненні дакладны ў адносінах да кантролю

Выяўлена, што ўвядзенне пацукам ЛПЦ прыводзіла да павелічэння актыўнасці АлАТ у сываратцы крыві на 41,2%: з $0,51 \pm 0,05$ да $0,72 \pm 0,04$ мккат/л ($p < 0,01$) і суадносінаў актыўнасцяў АлАТ/АсАТ на 45,5%: з $0,77 \pm 0,07$ у кантролі да $1,12 \pm 0,06$ у доследных пацукоў ($p < 0,002$). Актыўнасць АсАТ праз 20 гадзін пасля ўвядзення ЛПЦ дакладна не змянялася: $0,65 \pm 0,01$ мккат/л у кантрольных пацукоў і $0,64 \pm 0,02$ мккат/л у доследных пацукоў. Доследы паказалі, што ў пацукоў, якія атрымлівалі ін'екцыю ЛПЦ,

показчык тымолавай пробы павялічваўся на 101,0% у параўнанні з кантролем: з $1,97 \pm 0,31$ да $3,96 \pm 0,35$ адз. ($p < 0,001$) (мал. 2).

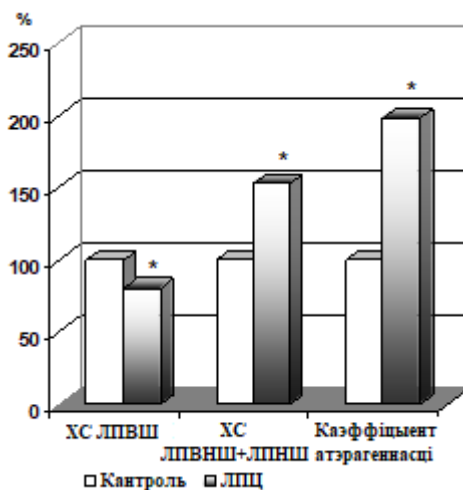


1- актыўнасць АЛАТ у сываратцы крыві, 2- актыўнасць АсАТ у сываратцы крыві, 3 – суадносіны актыўнасці АЛАТ/АсАТ, 4 – тымолавы паказчы

* – змяненні дакладны ў адносінах да кантролю (100%)

Мал. 2 – Паказчыкі пашкоджання печані пасля ўнутрыбрухавіннага ўвядзення бактэрыяльнага ЛПЦ

Усталявана, што адбываюцца істотныя змены зместу ХС у розных класах ЛП сывараткі крыві пацукоў. Так, праз 20 гадзін пасля ін'екцыі ЛПЦ узровень ХС ЛПВШ у крыві пацукоў зніжаўся на 19,7%: з $1,37 \pm 0,05$ у кантролі да $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л у доследных жывёл ($p < 0,02$). Утрымане ХС у сумарнай фракцыі ЛПВНШ+ЛПНШ узрасла на 52,4%: з $0,63 \pm 0,05$ да $0,96 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$). Ка павялічваўся ў доследных пацукоў на 97,9%: з $0,47 \pm 0,05$ да $0,93 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Павелічэнне Ка было абумоўлена павелічэннем утрымання ХС ЛПНШ+ЛПВНШ ($r = 0,93 \pm 0,08$, $p < 0,01$), чым змяншэннем узроўня ХС ЛПВШ ($r = -0,73 \pm 0,16$, $p < 0,01$). Павелічэнне Ка сведчыць пра развіццё зрухаў спектра ЛП крыві атэрагеннага характару ва ўмовах дзеяння ў арганізме бактэрыяльнага ЛПЦ (мал. 3).



* – змяненні дакладны ў адносінах да кантролю (100%)

Мал. 3 – Змяненне ўтрымання ХС ЛП крыві і каэфіцыента атэрагеннасці ў пацукоў пасля увядзення бактэрыяльнага ЛПЦ

Такім чынам, пры бактэрыяльнай эндатаксеміі, выкліканай увядзеннем ЛПЦ, у пацукоў фарміруюцца зрухі ЛП спектра сывараткі крыві пераважна за кошт значнага ўзросту ўтрымання ХС сумарнай фракцыі ЛПВНШ+ЛПНШ, а таксама змяншэння

ўзроўня ХС ЛПВШ. Такое змяненне суадносінаў ЛП розных класаў у крыві з павелічэннем каэфіцыента атэрагеннасці можа разглядацца як дысліпапратэінэмія атэрагеннага характару.

Павышэнне ХС ЛПВНШ+ЛПНШ можа быць абумоўлена, у прыватнасці, кампенсаторнай гіперсакрэцыяй ЛПВНШ печанню і парушэннем дэградацыі гэтых часцінак у крывацёку ва ўмовах метабалічных зрухаў, якія развіваюцца пры бактэрыяльнай эндатаксеміі (сіндром гіперметабалізму).

Вывады: бактэрыяльная эндатаксемія ў пацукоў, выкліканая ўвядзеннем бактэрыяльнага ЛПЦ, суправаджаецца павышэннем тэмпературы цела, пашкоджаннем печані (павелічэннем масы печані; павышэннем актыўнасці АЛАТ, суадносінаў актыўнасцяў АЛАТ/АсАТ у сываратцы крыві і паказчыка тымолавай пробы), зніжэннем утрымання ХС ЛПВШ, павышэннем узроўняў сумарнай фракцыі ХС ЛПВНШ+ЛПНШ у сываратцы крыві і каэфіцыента атэрагеннасці.

Літаратура:

1. Висмонт, Ф.И. Об участии пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции / Ф.И. Висмонт // Нейропептиды и терморегуляция / под ред. В.Н. Гурина. – Минск, 1990. – С. 50–65.
2. Гурина, В.Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке / В.Н. Гурина. – Минск: Беларусь, 1986. – 190 с.
3. Литвицкий, П.Ф. Расстройства липидного обмена / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 48–62.
4. Cockerill, G.W. High density lipoproteins reduce organ dysfunction in rat model of hemorrhagic shock / G.W. Cockerill [et al.] // FASEB J. – 2001. – Vol. 15, № 11. – P.1941.
5. Feingold, K.R. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance / K.R. Feingold [et al.] // J. Lipid Res. – 1992. – Vol. 33. – P.1765–1776.
6. Fraunberger, P. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis / P. Fraunberger [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – Vol. 37, № 3. – P.357–362.
7. Laroia, S.T. Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding / S.T. Laroia [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2003. – Vol.88. – P.1–9.
8. Khovidhunkit, W. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins / W. Khovidhunkit [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P.S462–S472.
9. Van Leeuwen, H.J. The role of high density lipoprotein in sepsis / H.J. Van Leeuwen [et al.] // Neth. J. Med. – 2001. – Vol. 59. – P.102–110.
10. Wang, P. Mechanism of hepatocellular dysfunction during hyperdynamic sepsis / P. Wang, I.H. Claudry // Am. J. Physiol. – 1996. – Vol. 270. – P.R927–R93