

# О ЗНАЧИМОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК КУПФЕРА И ГЕПАТОЦИТОВ В МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ ТРИЙОДИТРОНИНА НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ И ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА

Ф.И. Висмонт, А.В. Полевой

*Белорусский государственный медицинский университет*

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности является интоксикация, выраженность которой во многом определяется активностью детоксикационной функции печени. Считается, что в процессах детоксикации и обезвреживания эндотоксинов определяющее значение имеют две большие популяции клеток печени: гепатоциты и клетки Купфера (КК). Установлено, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы, [2, 5] имеющих особое значение в процессах детоксикации и регуляции температуры тела [1, 4]. Однако участие гепатоцитов, значимость их взаимодействия с КК в механизмах реализации биологических эффектов тиреоидных гормонов не была предметом специального комплексного исследования.

**Цель исследования:** выяснение значимости гепатоцитов и клеток Купфера в реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и теплообмена.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160–220 г. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным раствора  $CCl_4$ , приготовленного на растительном масле в соотношении 1:1, из расчета 5 мл/кг веса. Селективную депрессию КК вызвали у животных введением в кровоток раствора гадолиния хлорида ( $CdCl_3$  “Sigma”) в дозе 10 мг/кг. Считается, что  $CdCl_3$  избирательно блокирует КК [3]. Экспериментальный гипотиреоз у животных воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепаратъ», Украина). Мерказолил в дозе 25 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили ежедневно интрагастрально в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовался синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothironin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным также ежедневно интрагастрально в течение 20 дней в дозе 30 мг/кг.

Температуру тела (температуру в прямой кишке на глубине 3 см) измеряли термометром ТПЭМ-1. Потребление животными кислорода определяли камерным способом (О.Н. Елизарова, 1962). Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром-с-оксидазы (ЦО) митохондрий печени оценивали по методу предложенному Ф.Е. Путилиной, Н.Д. Ещенко (1969) и В.И. Малюк (1962). Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования на холоду в трисахарозной среде.

О детоксикационной функции печени судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ) и степени ее токсичности (СТК). О ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в положении на боку (Д. В. Парк 1973). Определение в крови СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения (В. М. Моин и соавт., 1985). СТК способом, разработанным О.А. Радьковой и соавт. (1985). О тяжести поражения печени судили по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически динитрофинилгидразиновым методом (В.М. Камышников, 2000).

Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина ( $T_3$ ) и тетраiodтиронина ( $T_4$ ) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства Института биорганической химии НАН Беларуси.

Все полученные данные проработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В опытах на крысах установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения ТЗ в дозе 30 мг/кг у животных активируются процессы детоксикации и повышается температура тела на  $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ). ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась на 27,2% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $20,9\pm 2,3$  мин. Содержание в плазме крови СМ снижалось на 23,5% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ), а степень ее токсичности уменьшалась на 19,2% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ). У животных повышалась активность в печени СДГ и ЦО на 30,4% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 22,5% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ), соответственно. Активность СДГ и ЦО митохондрий печени у крыс контрольной группы ( $n=7$ ), которым в течении указанного срока вводили интрагастрально 1% раствор крахмала, составила  $21,3\pm 0,28$  мкМоль/мг/мин и  $407\pm 17,5$  нМоль/мг/мин. Количество потребленного животными кислорода увеличивалось на 27,9% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ), а именно с  $36,5\pm 2,81$  до  $46,7\pm 4,13$  мл/мг/мин. При этом концентрация в плазме крови Т<sub>3</sub> возрастала с  $1,2\pm 0,1$  до  $1,9\pm 0,2$  нМоль/л (на 58,3%  $p<0,05$ ,  $n=8$ ), а Т<sub>4</sub> снижалась с  $44,7\pm 3,1$  до  $17,2\pm 2$  нМоль/л (на 61,5%,  $p<0,05$ ,  $n=8$ ).

Депрессия функциональной активности щитовидной железы мерказолилом приводила к угнетению процессов детоксикации, энергетического обмена и снижению температуры тела. Так до начала введения мерказолила ректальная температура у крыс опытной группы составляла  $37,3\pm 0,10\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $n=10$ ), а через 20 дней его применения снижалась на  $0,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ). Концентрация Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в плазме крови у гипотиреоидных крыс, по сравнению с контрольной группой (интрагастральное введение крахмального раствора в течении 20 дней) снижалась в 2,5 раза ( $p<0,05$ ) и 3,2 раза ( $p<0,05$ ) и составила соответственно  $0,54\pm 0,07$  нМоль/л ( $n=7$ ) и  $16,4\pm 1,05$  нМоль/л ( $n=7$ ). ПНС у крыс в этих условиях увеличивалась на 28,2% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $31,6\pm 2,85$  мин. Содержание в плазме крови гипотиреоидных крыс СМ повышалось на 17,4% ( $p<0,05$ ), а СТК возрастала на 14,1% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ). В этих условиях у крыс количество потребляемого кислорода снижалось на 25,2% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ). Активность СДГ и ЦО митохондрий печени у экспериментальных животных снижалась на 26,8% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 19,5 ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ), соответственно, и составила  $17,6\pm 0,27$  мкМоль и  $393\pm 9,1$  нМоль/мг/мин.

Выявлено, что в условиях поражения печени СС1<sub>4</sub> у крыс угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела, концентрация Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и ТТГ в плазме крови. Так через 12 и 24 часа после введения в желудок масляного раствора СС1<sub>4</sub> у крыс ректальная температура снижалась, соответственно, на  $1,2\pm 0,12\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ,  $n=12$ ) и на  $1,7\pm 0,13\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ,  $n=10$ ). Действие СС1<sub>4</sub> приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ через 12 и 24 часа от момента затравки животных СС1<sub>4</sub> повышалась на 28,2% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 39,1% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковым в контроле на 48,1% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ) и 70,1% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ). ПНС у крыс через 12 и 24 часа после введения СС1<sub>4</sub> возрастала по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 22,3% ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и 25,8% ( $p<0,05$ ,  $n=9$ ), соответственно. Длительность наркотического сна у животных ( $n=7$ ) в контрольной группе (через 12 и 24 часа после введения в желудок подсолнечного масла в дозе 5 мл/кг) составила  $22,8\pm 2,16$  и  $27,0\pm 1,73$  мин, соответственно. Поражение печени СС1<sub>4</sub> у крыс ( $n=8$ ) сопровождалось также угнетением системы гипофиз-щитовидная железа. Так, через 24 часа после введения животным гепатотропного яда наблюдалось снижение в плазме крови уровней Т<sub>3</sub> на 43,0% ( $p<0,05$ ), Т<sub>4</sub> на 62,7% ( $p<0,05$ ) и ТТГ на 28,6% ( $p<0,05$ ) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла). Выявлено, что в условиях депрессии КК CdCl<sub>3</sub> наряду с активацией процессов энергетического обмена, повышением температуры тела и развитием кратковременной гипертермии, уровень СМ в плазме крови и ее токсичность в сравнении с контролем (введен физраствор), достоверно не изменяются. Однако ПНС через 12 часов после инъекции ингибитора КК сокращалась на 19,0% ( $p<0,05$ ). Длительность наркотического сна у животных в контроле через 12 часов после инъекции в кровоток физраствора составила  $19,1\pm 1,25$  мин ( $n=6$ ). Активность АлАТ и АсАТ крови, важнейших показателей тяжести поражения печени, через 12 и 24 часа после однократного введения масляного раствора СС1<sub>4</sub> (5 мл/кг) повысилась у экспериментальных животных (по сравнению с соответствующим контролем интрагастральное введение подсолнечного масла) соответственно, на 518,5% ( $p<0,05$ ) и 839,4% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ), 136,7% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 204,5% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ).

Действие СС1<sub>4</sub> (5 мл/кг) через 12 и 24 часа после интрагастрального введения препарата сопровождалось у животных, которым предварительно за 12 часов до инъекции гепатотропного яда

ввели в кровотоки ингибитор КК  $\text{CdCl}_2$  (10 мг/кг), менее значимым понижением температуры тела и не столь значительным повышением токсичности плазмы и уровня СТ в ней. Так, температура тела у крыс контрольной группы, которым предварительно за 12 часов до интрагастрального введения масляного раствора  $\text{CCl}_4$  внутривенно ввели физраствор, под влиянием  $\text{CCl}_4$  через 12 и 24 часа от момента введения гепатотропного яда понижалась на 1,2 °С ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и 1,5 °С ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ), а в опыте, в условиях предварительного введения в кровотоки  $\text{CdCl}_2$ , через 12 часов и сутки после введения  $\text{CCl}_4$ , снижалась на 0,4 °С ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 0,7 °С ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) соответственно.

Выявлено, что действие  $\text{CCl}_4$  в организме у крыс в условиях депрессии КК  $\text{CdCl}_2$  сопровождается не только менее значимым угнетением детоксикационной функции печени, но и менее выраженными изменениями активности АЛТ и АсАТ в плазме крови животных. Обнаружено, что действие  $\text{CCl}_4$  (5 мл/кг) в организме, в условиях предварительного (за 12 часов) введения животным ингибитора КК  $\text{CdCl}_2$  (10 мг/кг) не только не вызывает понижение, а приводит к значительному повышению уровня ТТГ и  $T_4$ , а также усугубляет снижение концентрации  $T_3$  в плазме крови.

Были основания полагать, что не только от функционального состояния системы гипофизитовидная железа, но и от активности КК, зависит тиреоидный статус организма и активность процессов детоксикации. Для проверки правомочности сделанного нами предположения, представляло интерес выяснить, как будет изменяться температура тела, активность процессов теплообразования и детоксикации на действие экзогенного  $T_3$  в условиях депрессии у животных КК  $\text{CdCl}_2$ .

Опыты показали, что предварительное (за 12 часов до интрагастрального введения  $T_3$ ) трехкратное (через 6 суток) введение в кровотоки  $\text{CdCl}_2$  (10 мг/кг) предупреждает повышение температуры тела, потребления животными кислорода и активности СДГ и ЦО митохондрий печени, индуцируемое ежедневным в течение 20 дней введением  $T_3$  (30 мкг/кг).

#### **Выводы.**

В опытах на крысах установлено, что тиреоидный статус и температурный гомеостаз организма зависят от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции. Взаимодействие КК и гепатоцитов имеет важное значение в механизмах реализации влияния йодсодержащих гормонов на процессы детоксикации и регуляции температуры тела.

#### Литература.

1. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени // Пат. физиология и эксперим. медицина. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
2. Туракулов Я.Х., Ташкоджаева 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. Sehie E., Hunter W.S., Ungar A.L., Blatteis C.M. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs // Annals N.Y. Acad. Sci. – 1997. – Vol. 813. – P. 448-452.
4. Clark W.G., Lipton J.M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation // Pharmacol. Ther. – 1983. – Vol. 22. – P. 249-297.
5. Greg Kelly N.D. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review // Altern. Med. Rev. – 2000. – Aug. 5 (4). – P. 306-333.

### **ABOUT THE IMPORTANCE OF INTERACTION KUPFFER CELLS AND HEPATOCYTES IN THE MECHANISMS OF IODINE-CONTAINING HORMONES INFLUENCING ON DETOXICATION AND REGULATION BODY TEMPERATURE PROCESSES**

*Vismont F.I., Polevoy A.V.*

It has been established in the experiments on rats, that thyroidal status and a temperature homeostasis of an organism depend on a functional condition of the liver and its detoxication functions. We also established that Kupffer cells and hepatocytes interaction has a great value in the mechanisms of Iodine-containing hormones influencing on detoxication and regulation body temperature processes. Apparently, variations in processes of heat exchange process in rats and rabbits in both toxic lesion and of a liver and of Kupffer cells depression, are due to shifts in triiodothyronine content a in blood plasma determined in many aspects the activity of thermogenesis processes.