

Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

В опытах на крысах и кроликах показано, что токсинемия и снижение активности детоксикационной функции печени определяют характер формирования тиреоидного статуса организма и терморегуляторных реакций у животных на действие бактериального эндотоксина. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов теплообразования, детоксикации и системы гипофиз–щитовидная железа. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевым фактором в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

Ключевые слова: эндотоксинемия, тиреоидный статус, детоксикация, терморегуляция.

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы является токсинемия, выраженность которой во многом предопределяется активностью детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функцией гепатоцитов и клеток Купфера.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению роли токсинов бактериального происхождения - эндотоксинов в процессах жизнедеятельности организма [8]. Считается, что в небольших количествах они выполняют функцию «гормона адаптации». В противном случае, в условиях недостаточности функции клеток печени, особенно клеток Купфера - становятся болезнетворным фактором, «запускают» механизмы развития целого ряда патологических процессов и болезней [8].

В настоящее время установлено, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в регуляции температуры тела. Показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы», синтезируемых гепатоцитами [6]. Выявлено, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы [10], участвующих в регуляции температуры тела [9].

Однако изучение роли бактериальной эндотоксинемии, детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела не было предметом специального исследования.

Целью проводимых нами исследований было выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь, а предметом исследования – процессы терморегуляции, детоксикации, активность системы гипофиз – щитовидная железа, ингибиторов протеиназ крови и температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl₄) и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом (GdCl₃), гипер- и гипотиреоза. Для создания модели эндотоксинемии, как и лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал («МЕДГАМАЛ» НИИЭМ РАМН) или эндотоксин E.coli (Sigma, USA). О степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС).

Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.В. Николайчиком с соавт. (1989), СТК - способом предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100мг/кг внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в положении на боку (Д.В. Парк, 1973).

В плазме крови экспериментальных животных определяли активность ингибиторов протеиназ α 1-антитрипсина (α 1-АТ) и α 2-макроглобулина (α 2-МГ) [7], содержание методом иммуноферментного анализа, интерлейкинов (ИЛ), а также гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (Т3) и тетраiodтирониона (Т4) радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ХОП ИБОХ НАНБ.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования. В опытах на крысах и кроликах показано, что ЛПС в различных дозах оказывает в организме животных неоднозначное влияние на процессы терморегуляции и температуру тела. В условиях эндотоксинемии, в зависимости от ее выраженности, может иметь место как повышение, так и понижение активности процессов энергообеспечения организма, процессов детоксикации и температуры тела [4,5]. Так, введенный в кровотоки ЛПС у кроликов в дозе 0.5 мкг/кг или внутрибрюшинно у крыс в дозе 5.0 мкг/кг вызывал развитие лихорадочной реакции и повышение температуры тела за счет как активации процессов термогенеза, так и уменьшения теплоотдачи. В дозе 20 мг/кг и более ЛПС вызывал эндотоксиновый шок, приводил к снижению температуры тела и к развитию гипотермии [5].

Опыты показали, что развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождается у крыс активацией процессов термогенеза, детоксикации, системы гипофиз – щитовидная железа, повышением активности α 1-АТ и α 2-МГ в плазме крови [3,5]. Установлено, что в выявленных изменениях при эндотоксиновой лихорадке на периферии имеет важное значение повышение содержания ИЛ-6, но не интерлейкина 1β в крови, а также активности системы гипофиз – щитовидная железа [1,5]. В опытах на гипо- и гипертиреоидных животных было

выявлено, что именно повышение концентрации Т3 в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [2,3]. В условиях эндотоксического шока, выраженной гипотермии и эндотоксинемии, имело место снижение детоксикационной функции печени, угнетение тиреотропной функции гипофиза, снижение концентрации Т3 и повышение уровня ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 в крови [5].

Таким образом, были основания полагать, что направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обмена, процессах теплообмена и их гормонального и гуморального обеспечения при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии. Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты.

Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени.

Установлено, что угнетение функциональной активности печени, ее детоксикационной функции СС14, сопровождается у крыс и кроликов нарушением терморегуляции и взаимоотношений в системе гипофиз-щитовидная железа, проявляющимся в снижении температуры тела, тиреотропной функции гипофиза и угнетением функциональной активности щитовидной железы. Показано, что развитие гипотермии у животных в условиях острого токсического поражения печени СС14 в значительной степени является следствием понижения концентрации йодсодержащих гормонов в крови, приводящего к снижению активности процессов химической терморегуляции [1,4].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени СС14 (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, интрагастрально) у крыс (5,0 мл/кг) и кроликов (2,0 мл/кг) гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции одна и та же доза ЛПС может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывать гипотермию [5]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной затравки животного СС14 усугубляет нарушения в системе гипофиз – щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением активности α 1-АТ в крови [3,5].

Депрессия клеток Купфера GdCl3 (10 мг/кг), угнетение их эндотоксинэлиминирующей функции, способствует повышению активности системы гипофиз – щитовидная железа на действие эндотоксина и не отражается на развитии эндотоксиновой лихорадки [1]. Обнаружено, что введение α 1-АТ (20 мг/кг) в кровоток приводит к повышению температуры тела, к стойкой и длительной гипертермии [3,6]. Действие в организме α 1-АТ сопровождалось повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз – щитовидная железа [3,5]. Так системное действие α 1-АТ (20 мг/кг) в организме у крыс, через 60 и 120 мин после введения в кровоток, приводило к повышению уровня ТТГ на 33,3% ($p < 0,05$, $n = 7$) и 40,6% ($p < 0,05$, $n = 7$) по сравнению с контролем, который составлял $4,8 \pm 0,30$ ($n = 7$) и $4,5 \pm 0,21$ ($n = 7$) мМЕ/л.

соответственно. В этих условиях у крыс концентрация Т3 в плазме крови возрастала на 81,8% ($p < 0,05$, $n=7$) и 56,3% ($p < 0,05$, $n=7$) и составляла $2,0 \pm 0,16$ ($n=7$) и $2,5 \pm 0,13$ ($n=7$) нМоль/л., а содержание Т4 снижалось на 28,3% ($p < 0,05$, $n=7$), только на 60 имн действия ингибитора и достигала значений $44,8 \pm 4,74$ нМоль/л. ($n=7$). В опытах на кроликах ($n=7$) также установлено, что системное действие $\alpha 1$ -АТ (20 мг/кг), через 30 мин после введения ингибитора в кровотоки, в условиях нарастающей гипертермии, сопровождается повышением уровня ТТГ (на 13,2%, $p < 0,05$) в плазме крови, тогда как через 60 мин после инъекции, на фоне повышения температуры тела с $38,6 \pm 0,12^\circ\text{C}$ до $39,7 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$, $n=7$), содержание ТТГ и Т3 в крови возвращалось, по сравнению с животными контрольной группы, к исходным значениям, а уровень Т4 оставался повышенным.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о зависимости тиреоидного статуса организма от активности, уровня $\alpha 1$ -АТ в крови. Были основания полагать, что изменения теплообмена и процессов детоксикации у крыс и кроликов в условиях системного действия в организме $\alpha 1$ -АТ, проявляющиеся развитием гипертермии, в значительной степени являются следствием повышения в плазме крови концентрации Т3.

Известно, что конверсия тетраодтиронина в трийодтиронин, в основном происходящая в печени, – одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [10]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипо- и гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени и формирование терморегуляторных реакций организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Установлено, что направленность и характер изменений в процессах энергетического обеспечения организма, теплообмена и детоксикации в условиях действия бактериального эндотоксина зависит от активности системы гипофиз – щитовидная железа, уровня Т3 в крови [1,2]. Обнаружено, что $\alpha 1$ -АТ плазмы крови участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введенным в организм трийодтиронином [3,5]. У гипертиреодных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность $\alpha 1$ -АТ плазмы крови, процессов детоксикации и температуры тела. Выявлено, что у гипертиреодных крыс (ежедневное введение в течение 20 дней на 1%-ном крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) действие бактериального эндотоксина сопровождается более выраженной активацией процессов детоксикации и теплообразования и что развитие эндотоксиновой лихорадки протекает с более высокими значениями подъема температуры тела. У крыс с экспериментальным гипотиреозом (ежедневное введение в течение 20 дней на 1%-ном крахмальном растворе тиреостатика мерказолила в дозе 25 мг/кг) развитие лихорадочной реакции на ЛПС характеризуется вялым течением, более низкой активностью процессов детоксикации и энергетического обеспечения организма. Действие в организме пирогенала у таких животных не сопровождается развитием характерных изменений детоксикационной функции печени и содержания Т3 в крови [5].

Следовательно, есть основания заключить, что тиреоидный статус организма и

состояние печени, ее детоксикационной функции, взаимосвязаны и имеют важное значение в поддержании температурного гомеостаза, а также определяют характер формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. Выявленные особенности изменения процессов детоксикации и терморегуляции в условиях действия ЛПС при гипо- и гипертиреозе позволяют говорить, что уровень йодсодержащих гормонов в крови, и трийодтиронина в частности, наряду с процессами детоксикации, является важным фактором поддержания температурного гомеостаза и патогенеза эндотоксиновой лихорадки. Есть основания полагать, что и увеличение содержания $\alpha 1$ -АТ в крови является ключевым звеном в процессах развития лихорадки, вызываемой бактериальным эндотоксином. Очевидно, что система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ крови, определяя уровень «медиаторов» острофазового ответа и лихорадки, может в организме из фактора регуляции стать фактором патогенеза.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что направленность и характер изменений процессов теплообмена, детоксикации и их гормонального и гуморального обеспечения, возникающих под влиянием бактериального эндотоксина, зависят от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции. Токсинемия и снижение активности детоксикационной функции печени определяют характер формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического обеспечения организма, детоксикации и системы гипофиз-щитовидная железа. Учитывая, что выраженность эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в общий кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени, есть основания считать, что их недостаточность является ключевой в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / Ф. И. Висмонт, К. Н. Грищенко // *Здравоохранение*. 2001. № 8. С. 29–31.
2. Висмонт, Ф. И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшкевич // *Белорусский медицинский журнал*. Минск, 2005. Т. 13, № 13. С. 45–47.
3. Висмонт, Ф. И. Об участии 1-антитрипсина в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в α крови, процессов детоксикации и температуры тела при перегревании и эндотоксиновой лихорадке / Ф. И. Висмонт, Л. Г. Шуст // *Медицинский журнал*. Минск, 2006. № 4. С. 38–39.
4. Висмонт, Ф. И. Механизмы изменения температуры тела у крыс и кроликов

в зависимости от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт // Функциональная система организма в норме и при патологии: сб. науч. тр. / под ред. В. С. Улащика, А. Г. Чумака. Минск: РИВШ, 2008. С. 80–84.

5. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дизрегуляторная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости медико-биологических наук. 2008. № 1–2. С. 41–46.

6. Гурин, А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А. В. Гурин. Минск: Технопринт, 2003. 124 с.

7. Корягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, 2-макроглобулина в гастроэнтерологической практике / И. Ю. α 1-антитрипсина и α Корягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лаб. дело. 1990. № 2. С. 72–73.

8. Яковлев, М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории в физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003. Т. 29, № 4. С. 98–109.

9. Clark, W. G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W. G. Clark, J. M. Lipton // Pharmacol. Ther. 1983. Vol. 22, № 1. P. 249–297.

10. Kelly, G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G. S. Kelly // Altern. Med. Rev. 2000. № 4. P. 306–333.