

О ЗНАЧИМОСТИ ТРИЙОДТИРОНИНА КРОВИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ЛИПОПРОТЕИНАХ КРОВИ И ПЕЧЕНИ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Чепелева Е.Н., Висмонт Ф.И.

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

Ключевые слова: йодсодержащие гормоны щитовидной железы, перитонит, процессы детоксикации, холестерин липопротеинов, температура тела.

Резюме: *установлено, что в условиях экспериментального перитонита у крыс угнетаются процессы детоксикации, развивается вторичная атерогенная дислиппротеинемия и снижается уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. В изменениях в процессах детоксикации и содержания холестерина в печени и липопротеинах крови и температуры тела при перитоните (CLP-модель) участвует трийодтиронин.*

Resume: *it was found that under conditions of experimental peritonitis in rats, detoxification processes are inhibited, secondary atherogenic dyslipoproteinemia develops and the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood decreases. Triiodothyronine is involved in changes in detoxification processes and cholesterol levels in the liver and blood lipoproteins and body temperature in peritonitis (CLP-model).*

Актуальность. Перитонит, будучи частым и наиболее опасным осложнением острых хирургических, гинекологических заболеваний, повреждений органов брюшной полости и оперативных вмешательств на них, является широко распространенной патологией, которая представляет собой серьезную не только медицинскую, но и социальную проблему [1]. Летальность при терминальных стадиях данного заболевания может достигать 50–70 % [2]. В связи с этим поиск путей коррекции жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях и перитоните в частности является одной из актуальных задач современной медицины.

Известно, что печеночная недостаточность сопровождается значительными нарушениями в процессах детоксикации и обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения метаболизма липидов, в частности обмена липопротеинов (ЛП) сыворотки крови [3–6]. Предполагается, что холестерин (ХС) ЛП, являясь важнейшим фактором поддержания физико-химических свойств и функций клеточных мембран, основным субстратом для стероидогенеза, обеспечивает формирование компенсаторного ответа организма на инфекцию [7].

Рядом исследователей выявлено, что печень участвует в метаболизме гормонов и физиологически активных веществ, имеет значение в регуляции обмена ХС ЛП сыворотки крови и, в частности, гормонов щитовидной железы, обеспечивая поддержание их оптимальной концентрации в крови [8, 9].

Однако, исследования по выяснению значимости йодсодержащих гормонов щитовидной железы в патогенезе септических состояний не многочисленны. Значимость йодсодержащих гормонов щитовидной железы в процессах изменения липид-

ного профиля, содержания ХС ЛП крови и печени и температуры тела при перитоните остается во многом не изученной.

Цель: выяснить значимость трийодтиронина крови в процессах детоксикации, регуляции содержания общего ХС в печени и ЛП в крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель).

Материалы и методы. Опыты выполнены на взрослых белых крысах обоего пола массой 180–250 г. Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки – CLP (cecal ligation and puncture) [10]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно) производили двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой с внешним диаметром 1,3 мм (18 gauge). Пассаж пищевых масс при этом не нарушался. По данным литературы, через 18–24 ч после CLP-операции у животных развивается тяжелый полимикробный сепсис, который сопровождается выраженной полиорганной недостаточностью [10]. В качестве контроля использовали ложнопериоперированных (ЛО) крыс, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным ушивали брюшную стенку и через 30 мин после оперативного вмешательства подкожно вводили 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Декапитацию животных проводили через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Взятие для исследования крови, ткани печени у контрольных и опытных животных проводилось за максимально короткое время после декапитации. Суммарную фракцию ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛП низкой плотности (ЛПНП) из сыворотки крови выделяли путем осаждения по методу М. Burstein и J. Samaille (1955). Для определения содержания общего ХС, ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой и М. К. Чехрановой (1971). Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови оценивали с использованием реакции Либермана–Бурхарда, а содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП – по формуле $\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП} = \text{общий ХС сыворотки крови} - \text{ХС ЛПВП}$.

Коэффициент атерогенности (Ка) рассчитывали по следующей формуле: $\text{Ка} = (\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Содержание общего трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА-Т₃-СТ и РИА-Т₄-СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Мойным с соавт. (1989), СТК – способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривенно) суди-

ли по времени нахождения животных в боковом положении по методике, описанной Д. В. Парк (1973).

Тяжесть поражения печени оценивали по изменению соотношения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (АлАТ/АсАТ) в сыворотке крови. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови определяли колориметрическим динитрофенилгидрозиновым методом.

У всех животных с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Мед-физприбор», Российская Федерация) измеряли ректальную температуру. Эксперименты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представляли в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции у всех крыс развиваются некротические изменения в слепой кишке, отмечается перитонит с выпотом в брюшную полость и парез кишечника, имеются выраженные признаки генерализованной воспалительной реакции: адинамия, вялость, в большинстве случаев – геморрагический конъюнктивит и диарея.

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита через 24 ч после CLP-операции, но не у ЛО крыс, ректальная температура снижается на $1,1^\circ\text{C}$: с $37,9 \pm 0,09$ до $36,8 \pm 0,21^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n = 12$). Развитие перитонита у крыс ($n = 10$) сопровождалось повышением активности АлАТ в сыворотке крови по сравнению с данным показателем у ЛО животных ($n = 10$) на $71,2\%$ ($p < 0,01$): активность составляла $0,59 \pm 0,05$ мккат/л у ЛО крыс и $1,01 \pm 0,09$ мккат/л у опытных животных после CLP-операции. Активность АсАТ в плазме крови крыс в этих условиях возрастала по сравнению с ее активностью у ЛО животных на $15,5\%$ ($p < 0,05$) и составляла $0,84 \pm 0,04$ мккат/л у ЛО крыс ($n = 10$) и $0,97 \pm 0,05$ мккат/л у опытных животных ($n = 10$). Соотношение активностей АлАТ/АсАТ составляло $0,70 \pm 0,04$ у ЛО крыс и $1,04 \pm 0,08$ у животных с перитонитом.

Выявлено, что содержание общего ХС в печени крыс после CLP-операции повышается на $14,1\%$ ($p < 0,05$): у ЛО животных ($n = 10$) оно составляло $0,298 \pm 0,007$ мг/100 мг ткани, а у крыс с перитонитом ($n = 10$) – $0,340 \pm 0,014$ мг/100 мг ткани. Также имели место повышение уровня общего ХС в сыворотке крови на $23,3\%$ ($p < 0,05$) – от $2,66 \pm 0,14$ ($n = 10$) до $3,28 \pm 0,11$ ммоль/л ($n = 10$) и выраженные изменения в содержании ХС различных классов ЛП в сыворотке крови крыс: содержание ХС ЛПВП по сравнению с таковым у ЛО животных снижалось на $37,1\%$ ($p < 0,01$) – с $1,32 \pm 0,09$ ммоль/л ($n = 10$) до $0,83 \pm 0,07$ ммоль/л ($n = 10$), уровень ХС ЛПОНП + ЛПНП повышался на $82,8\%$ ($p < 0,001$) – от $1,34 \pm 0,07$ ммоль/л ($n = 10$) до $2,45 \pm 0,08$ ммоль/л ($n = 10$). Установлено, что в условиях перитонита имеет место возрастание Ка на $189,2\%$ ($p < 0,001$) – от $1,02 \pm 0,07$ ед. у ЛО крыс ($n = 10$) до $2,95 \pm 0,08$ ед. у опытных животных ($n = 10$). Таким образом, повышение Ка обусловлено как понижением содержания ХС ЛПВП, так и, главным образом,

увеличением содержания ХС суммарных фракций ЛПОНП + ЛПНП в крови, что свидетельствует о развитии вторичной атерогенной дислипотеинемии.

Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции имеет место угнетение детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 91,3 % ($p < 0,05$, $n = 10$), уровня СМ в плазме крови на 58,8 % ($p < 0,05$, $n = 9$) и увеличением ПНС на 31,2 % ($p < 0,05$, $n = 9$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контроле (ЛО животные, $n = 8$) составили соответственно $0,78 \pm 0,015$ г/л, $1,5 \pm 0,11$ ед. и $29,1 \pm 3,58$ мин.

Обнаружено, что в организме у крыс при перитоните имеет место снижение в плазме крови уровня T_4 на 69,7 % ($p < 0,05$) и содержания T_3 на 24,1 % ($p < 0,05$): с $48,40 \pm 9,5$ нМоль/л у ЛО крыс ($n = 8$) до $14,67 \pm 1,6$ нМоль/л у опытных животных ($n = 8$) и с $1,62 \pm 0,12$ нМоль/л ($n = 8$) до $1,23 \pm 0,07$ нМоль/л ($n = 8$) соответственно.

Были основания полагать, что выявленные изменения в процессах детоксикации и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы при перитоните возможно являются важным звеном регуляции уровня ХС ЛП крови и печени у крыс при перитоните, вызываемом CLP-операцией.

Были изучены показатели детоксикации и сдвиги содержания общего ХС в крови и печени и ХС ЛП в крови, а также изменения ректальной температуры у крыс с повышенным уровнем йодсодержащих гормонов в организме при перитоните. Для этого крысам через 3 ч после оперативного вмешательства (ЛО или CLP-операции) однократно интрагастрально вводили на 1 %-ном крахмальном растворе синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemi, Германия) в дозе 30 мкг/кг.

Установлено, что интрагастральное введение T_3 крысам через 3 ч после CLP-операции предотвращает развитие у них гипотермии. Так, если через 24 ч после CLP-операции ректальная температура снижалась с $37,9 \pm 0,09$ °C ($n = 12$) до $36,8 \pm 0,21$ °C ($n = 12$) ($p < 0,05$), то в условиях действия T_3 у крыс с перитонитом ($n = 12$) она составляла $37,8 \pm 0,29$ °C ($p < 0,05$). У крыс с перитонитом действие T_3 ослабляло вызываемое CLP-операцией снижение содержания ХС ЛПВП в крови, а также характерное для перитонита повышение уровня ХС в печени, ХС ЛПОНП + ЛПНП в крови и Ка. Так, если у крыс с экспериментальным перитонитом, получивших интрагастрально 1,0 мл 1 %-ного крахмального раствора, содержание ХС ЛПВП крови понижалось на 37,7 % ($p < 0,01$): с $1,30 \pm 0,11$ мМоль/л у ЛО животных ($n = 10$), получивших 1 %-ный крахмальный раствор, до $0,81 \pm 0,07$ мМоль/л у крыс с перитонитом ($n = 10$), получивших 1 %-ный крахмальный раствор, то у крыс, получивших T_3 ($n = 8$), данный показатель по сравнению с ЛО крысами ($n = 10$), получившими 1 %-ный крахмальный раствор, снижался лишь на 19,2 % ($p < 0,01$) – до $1,05 \pm 0,04$ мМоль/л.

Развитие перитонита у крыс, получивших T_3 , сопровождалось менее значимым возрастанием содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП – на 16,3 % ($p < 0,01$). Содержание ХС ЛПОНП + ЛПНП в крови животных с перитонитом, получивших 1 %-ный крахмальный раствор ($n = 8$), составляло $2,49 \pm 0,08$ мМоль/л, а у крыс с перитонитом, получивших T_3 ($n = 8$), – $1,76 \pm 0,14$ мМоль/л.

У крыс с перитонитом, получивших T₃ на 1 %-ном крахмальном растворе ($n = 8$), по сравнению с животными после CLP-операции и получивших 1 %-ный крахмальный раствор содержание общего ХС в печени крыс было меньше на 12,9 % ($p < 0,05$): $0,340 \pm 0,014$ у крыс с перитонитом, получивших 1 %-ный крахмальный раствор ($n = 10$), и $0,296 \pm 0,018$ мг/100 г ткани у крыс с перитонитом, получивших T₃ на 1 %-ном крахмальном растворе ($n = 8$).

Выявлено, что развитие перитонита у крыс, получивших T₃, сопровождается менее значимым угнетением детоксикационной функции печени по сравнению с животными с экспериментальным перитонитом, получивших интрагастрально 1 %-ный крахмальный раствор. Через 24 ч после CLP-операции у крыс, получивших T₃, СТК, уровень СМ в плазме крови и ПНС повышались по сравнению с ЛО животными, получившими интрагастрально 1 %-ный крахмальный раствор на 52,2 % ($p < 0,05$, $n = 9$) 29,1 % ($p < 0,05$, $n = 9$) и 21,4 % ($p < 0,05$, $n = 10$) соответственно, а у животных с экспериментальным перитонитом, получивших интрагастрально 1 %-ный крахмальный раствор, по сравнению с ЛО животными, получившими интрагастрально 1 %-ный крахмальный раствор на 95,8 % ($p < 0,05$, $n = 8$), 64,1 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 30,9 % ($p < 0,05$, $n = 10$).

Выводы: полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях экспериментального перитонита у крыс угнетаются процессы детоксикации, развивается вторичная атерогенная дислиппротеинемия и снижается уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. В изменениях в процессах детоксикации и содержания холестерина в печени и липопротеинах крови и температуре тела при перитоните (CLP-модель) участвует трийодтиронин. Повышение уровня трийодтиронина в плазме крови, по-видимому, играет компенсаторную роль, активируя процессы детоксикации и ослабляя развитие характерных изменений в содержании общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов в крови и препятствует развитию вторичной дислиппротеинемии.

Литература

1. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N 2. – P. 138–150.
2. Перитонит : учеб.-практ. пособие / Э. Г. Абдуллаев [и др.] ; Иван. гос. мед. акад ; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2014. – 144 с.
3. Мишнев, О. Д. Патология печени при сепсисе / О. Д. Мишнев, У. Н. Туманова, А. И. Щеголев // Междунар. журн. приклад. и фунд. исслед. – 2017. – № 8-2. – С. 267–271.
4. Короткевич, Т. В. Вторичная дислиппротеинемия и дисфункция печени в условиях экспериментальной эндотоксинемии / Т. В. Короткевич, Ф. И. Висмонт // Здоровоохранение. – 2006. – № 6. – С. 21–23.
5. Чепелева, Е. Н. Особенности метаболизма холестерина липопротеинов крови у крыс при экспериментальном перитоните / Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. – Минск, 2020. – Вып. 10. – С. 390–394.
6. Lipid metabolism in inflammation-related diseases / C. Zhang [et al.] // Analyst. – 2018. – Vol. 143, N 19. – P. 4526–4536.
7. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients / P. H. J. van der Voort [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, N 12. – P. 2199–2203.

9. Greg Kelly, N. D. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones : a review / N. D. Greg Kelly // *Altern. Med. Rev.* – 2000. – Vol. 5, N 4. – P. 306–333.

9. Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль крови / С. В. Муштафина [и др.] // *Атеросклероз.* – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 15–19.

10. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура) / Е. Ю. Шаповалова [и др.] // *Ульянов. мед.-биол. журн.* – 2020. – № 3. – С. 150–158.