

О ЗНАЧИМОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Известно, что резистентность к факторам среды обитания у животных и человека, в частности, к действию микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов зависит от активности системы гипофиз-щитовидная железа и функционального состояния печени, ее детоксикационной функции. Показано, что между процессами детоксикации и регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь. В то же время значимость токсинемии в формировании тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксинемии изучена недостаточно и во многом не ясна.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что 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.

Ключевые слова: эндотоксинемия, тиреоидный статус, детоксикация, температура тела.

Введение. Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности 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 [3]. Считается, что в небольших количествах они выполняют функцию «гормона адаптации». В противном случае в условиях недостаточности детоксикационной функции клеток печени, особенно клеток Купфера, становятся болезнетворным фактором, «запускают» механизмы развития целого ряда патологических процессов и болезней [3, 4].

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 т. н. «белков острой фазы», синтезируемых гепатоцитами [2]. Выявлено, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов [6], участвующих в регуляции температуры тела [5].

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

Цель работы — выяснение значимости бактериальной эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции.

Материалы и методы. Объектом исследования были белые беспородные крысы самцы массой 160–220 г и кролики обоего пола массой 2,5–3,0 кг, изолированная из организма печень, смешанная кровь, а предметом исследования — процессы детоксикации, активность системы гипофиз–щитовидная железа, ингибиторы протеи-

наз 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. Все наблюдения производили в термонейтральных условиях (20–22°C).

Для создания модели эндотоксинемии, как и лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. Coli* (серотип 0111:B4, Sigma, USA). Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение

20 дней в дозе 30,0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным раствора CCl₄, приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, из расчета 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам. Взятие для исследования крови у животных проводили сразу после декапитации. 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 кислотного осадка, разработанным В.В. Николайчиком с соавт. (1989), СТК — способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривентрикулярно) 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) по методике И.Ю. Корягиной и соавт. (1990), содержание — методом иммуноферментного анализа, интерлейкинов (ИЛ), а также гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (Т₃) и тетраiodтиронина (Т₄) радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

У крыс и кроликов ректальную температуру (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакетов прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica 8.0», «Microsoft Office Excell 2000», «Graph Pad Prism4», «Rv.2.15.1». Анализ различий между двумя независимыми группами по количественным показателям, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, проводили с использованием t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), для качественных показателей — в виде процентов. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Все эксперименты выполнены с учетом принципов биоэтики и положений, которые предусмотрены «Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах и кроликах показано, что ЛПС в различных дозах оказывает в организме животных неоднозначное влияние на процессы детоксикации и температуру тела. В условиях эндотоксинемии в зависимости от ее выраженности может иметь место как повышение, так и понижение активности процессов детоксикации и температуры тела [1]. Так, введенный в кровоток ЛПС у кроликов в дозе 0,5 мкг/кг или внутривентрикулярно у крыс в дозе 5,0 мкг/кг вызывал развитие лихорадочной реакции и повышение температуры тела за счет активации процессов термогенеза и уменьшения теплоотдачи. В дозе 20 мг/кг и более ЛПС вызывал эндотоксиновый шок, приводил к снижению температуры тела и к развитию гипотермии [1].

Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс сопровождалось активацией процессов детоксикации, системы гипофиз–щитовидная железа, повышением активности α_1 -АТ в плазме крови [1]. Установлено, что в выявленных изменениях при эндотоксиновой лихорадке на периферии имеет важное значение повышение содержания ИЛ-6, но не интерлейкина 1 β в крови, а также активности системы гипофиз–щитовидная железа [1]. 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. В условиях эндотоксинового 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 [1].

В опытах на крысах установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения на 1%-м крахмальном растворе синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Liothyronine «Berlin-Chemie», Германия) в дозе 30 мкг/кг концентрация в плазме крови Т₃ у животных увеличивалась с $1,3 \pm 0,15$ до $2,0 \pm 0,27$ нМоль/л (на 53,8%; $p < 0,05$; $n = 7$), а Т₄ снижалась с $52,4 \pm 4,11$ до $40,8 \pm 3,51$ нМоль/л (на 22,2%; $p < 0,05$; $n = 7$). У гипертиреоидных крыс ($n = 7$) повышалась температура тела (на 0,7°C; $p < 0,05$) и детоксикационная функция печени. Так, ПНС снижалась на 26,4% ($p < 0,05$; $n = 7$) и составляла $20,6 \pm 2,4$ мин. Содержание СМ в плазме крови снижалось на 22,8% ($p < 0,05$; $n = 7$), а СТК уменьшалась на 19,8% ($p < 0,05$; $n = 7$).

У гипотиреоидных крыс наблюдалось снижение температуры тела, концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и активности детоксикационной функции печени. Так, до начала введения на 1%-м растворе крахмала тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина) в дозе 25 мг/кг ректальная температура у крыс опытной группы составляла $37,6 \pm 0,11$ °C ($n = 8$), а через 20 дней его применения она снижалась на 0,8°C ($p < 0,05$). У животных контрольной группы, получавших интрагастрально 1% раствор

крахмала, ректальная температура была равной $37,5 \pm 0,12^\circ\text{C}$ ($n = 7$). Понижение температуры тела у животных с экспериментальным гипотиреозом сопровождалось снижением активности детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс увеличивалась на $28,1\%$ ($p < 0,05$; $n = 7$) и составляла $31,6 \pm 2,85$ мин. Содержание в плазме крови СМ возрастало на $19,1\%$ ($p < 0,05$; $n = 6$), а СТВ в этих условиях увеличивалась на $17,4\%$ ($p < 0,05$; $n = 6$).

Таким образом, были основания полагать, что направленность и характер изменений в 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 кровотоки 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 CCl_4 , 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 CCl_4 в значительной степени является следствием понижения концентрации йодсодержащих гормонов в крови, приводящего к снижению активности процессов химической терморегуляции [1].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 у крыс и кроликов гипертермическая реакция на бактериальный 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 вызывая гипотермию [1]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной (за 24 ч до инъекции ЛПС) заправки животного CCl_4 усугубляет нарушения в системе гипофиз–щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением активности α_1 -АТ в крови [1]. Депрессия клеток Купфера GdCl_3 (10 мг/кг), угнетение их эндотоксинэлиминирующей функции способствуют повышению активности системы гипофиз–щитовидная железа на действие ЛПС и не отражается на развитии эндотоксиновой лихорадки.

Обнаружено, что введение α_1 -АТ (20 мг/кг) в кровотоки приводит к повышению температуры тела, стойкой и длительной гипертермии. Так, внутривенное введение крысам α_1 -АТ в дозе 20 и 10 мг/кг вызывало кратковременное повышение ректальной температуры соответственно на $0,9^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 8$) и $0,7^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 8$), $0,6^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 7$) и $0,5^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 8$) через 120 и 180 мин после инъекции препарата. Длительность гипертермии составляла 3–4 ч. У кроликов введение в кровотоки α_1 -АТ приводило к стойкой и длительной гипертермии. Так, α_1 -АТ при введении в боковую вену уха в дозе 20 мг/кг повышало температуру тела на $1,02 \pm 1,106^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 8$) уже через 60 мин после инъекции. Через 120 мин после введения в кровотоки препарата она была повышена на $1,28 \pm 0,090^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 8$). Действие в организме у крыс и кроликов α_1 -АТ сопровождалось также повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз–щитовидная железа. Так, системное действие α_1 -АТ (20 мг/кг) в организме у крыс через 60 и 120 мин после введения в кровотоки 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 T_3 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 T_4 снижалось на $28,3\%$ ($p < 0,05$; $n = 7$), только на 60-й мин действия ингибитора и достигало значений $44,8 \pm 4,74$ нМоль/л ($n = 7$). В опытах на кроликах ($n = 7$) также установлено, что системное действие α_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 $38,6 \pm 0,12$ до $39,7 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$, $n = 7$) содержание ТТГ и T_3 в крови возвращалось по сравнению с животными контрольной группы к исходным значениям, а уровень T_4 оставался повышенным. Развитие гипертермии у крыс через 120 мин после введения в кровотоки животным α_1 -АТ в дозе 20 мг/кг сопровождалось тенденцией к снижению содержания СМ плазмы крови и ее токсичности, а также приводило к сокращению ПНС.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о зависимости тиреоидного статуса организма от активности α_1 -АТ в крови. Были основания полагать, что изменения теплообмена и процессов детоксикации у крыс и кроликов в условиях системного действия в организме α_1 -АТ, проявляющиеся развитием гипертермии, в значительной степени являются следствием повышения в плазме крови концентрации T_3 .

Известно, что конверсия тетраидтиронина в триидтиронин, в основном происходящая в печени, — одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [6]. 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 теплообмена и детоксикации в условиях действия бактериального эндотоксина зависит от активности системы гипофиз–щитовидная железа, уровня T_3 в крови.

Исследованиями активности системы гипофиз–щитовидная железа при эндотоксиновой лихорадке у крыс с гипертиреозом не выявлено достоверных отличий в уровне ТТГ и T_4 в крови по сравнению с эутиреоидными лихорадящими животными. Однако концентрация T_3 в плазме крови гипертиреоидных крыс ($n = 7$) через 120 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС (5 мкг/кг) была в 2 раза выше чем при действии ЛПС у жи-

вотных с нормальным тиреоидным статусом и составляла $1,8 \pm 0,22$ нМоль/л. Действие в организме ЛПС наряду с выявленными особенностями изменений температуры тела, активности системы гипофиз–щитовидная железа сопровождалось более значимым повышением детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс, получавших ежедневно в течение 20 дней интрагастрально трийодтиронина гидрохлорид (30 мкг/кг) на 1% крахмальном клейстере, через 120 мин после внутрибрюшинной инъекции ЛПС (5 мкг/кг) сокращалась по сравнению с животными контрольной группы (ежедневное интрагастральное введение 1% крахмального раствора в течение 20 дней и ЛПС однократно внутрибрюшинно) на 43,1% ($p < 0,05$) и составляла $17,4 \pm 2,15$ мин ($n = 7$).

Эндотоксическая лихорадка у гипотиреоидных животных характеризовалась вялым течением и более низкой активностью процессов детоксикации. ПНС у гипотиреоидных крыс после внутрибрюшинного введения ЛПС (5 мкг/кг) удлинялась по сравнению с животными контрольной группы (ежедневное интрагастральное введение крахмального раствора мерказолила в течение 20 дней и физ. раствора внутрибрюшинно) на 14,1% ($p < 0,05$) и составляла $28,3 \pm 3,06$ мин. Действие ЛПС у гипотиреоидных крыс не сопровождалось достоверными сдвигами содержания ТТГ, T_3 и T_4 в плазме крови по сравнению с животными, которые на фоне гипотиреоза получали физраствор.

Обнаружено, что α_1 -АТ плазмы крови участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введенным в организм трийодтиронином. У гипертиреоидных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность α_1 -АТ плазмы крови, процессов детоксикации и температура тела. Выявлено, что у гипертиреоидных крыс действие ЛПС сопровождается более выраженной активацией процессов детоксикации и теплообразования и что развитие эндотоксической лихорадки протекает с более высокими значениями подъема температуры тела. У крыс с экспериментальным гипотиреозом развитие лихорадочной реакции на ЛПС характеризуется вялым течением, более низкой температурой тела и активностью процессов детоксикации.

Следовательно, тиреоидный статус организма и состояние детоксикационной функции печени взаимосвязаны и имеют важное значение в поддержании температурного гомеостаза, а также определяют характер формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

Заключение:

1. 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.

2. 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 температура тела, активность процессов детоксикации и системы гипофиз–щитовидная железа.

3. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевой в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

Литература

1. Висмонт, Ф.И. Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология / Ф.И. Висмонт, А.Ф. Висмонт // Новости мед.-биол. наук. — 2008. — № 1–2. — С. 41–46.
2. Гурин, А.В. Ингибиторы протеиназы и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А.В. Гурин. — Минск: Технопринт., 2003. — 124 с.
3. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксической теории в физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98–109.
4. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени / Д.Н. Маянский // Пат. физиология и эксперим. медицина. — 1985. — № 4. — С. 80–86.
5. Clark, W.G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W.G. Clark, J.M. Lipton // Pharmacol. Ther. — 1983. — Vol. 22, № 1. — P. 249–297.
6. Kelly, G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G.S. Kelly // Altern. Med. Rev. — 2000. — № 4. — P. 306–333.

TO THE IMPORTANCE OF BACTERIAL ENDOTOXINEMIA IN THYROID STATUS GENERATION AND TERMOREGULATION

Vismont F.I., Vismont A.F.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In experiments in rats and rabbits it was established that toxinemia and decreased liver detoxication function generated thyroid status and thermoregulatory reactions on bacterial endotoxin injection. It has been found that bacterial endotoxin in trace concentrations increases the activity of pituitary-thyroid system, detoxication and energy supply processes. Severe endotoxinemia decreases these processes and activity of pituitary-thyroid system.

Keywords: endotoxinemia, thyroid status, detoxication, body temperature.

Поступила 12.05.2016