

## О значимости функционального состояния печени в формировании дислипидемии, тиреоидного статуса и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии

Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.

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

**Реферат.** В исследованиях на крысах показано, что характер изменения содержания холестерина (далее — ХС) липопротеинов (далее — ЛП), уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии зависят от функционального состояния печени. Установлено, что в условиях эндотоксинемии, вызванной как введением бактериального эндотоксина *E. Coli*, так и острого токсического повреждения печени гепатотропным ядом  $CCl_4$ , происходят значительные изменения температуры тела, уровня тиреоидных гормонов и содержания ХС в различных классах ЛП сыворотки крови животных, приводящие к развитию вторичной атерогенной дислипидемии (далее — ДЛП). ДЛП в условиях эндотоксической лихорадки проявлялась повышением уровня тетраiodтиронина и содержания ХС суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП и снижением концентрации триiodтиронина, а также количества ХС ЛПВП в крови. В условиях токсического поражения печени  $CCl_4$ , угнетения ее функциональной активности, приводящего к снижению в плазме крови уровня три- и тетраiodтиронина и понижению температуры тела, развитие ДЛП, обусловленное снижением ХС ЛПВП и общего ХС в крови, сопровождалось увеличением количества ХС в печени.

**Ключевые слова:** бактериальная эндотоксинемия, дислипидемия, липопротеины, холестерин, тиреоидный статус, печень.

**Введение.** Одной из важнейших задач современной экспериментальной и клинической медицины является всестороннее изучение патогенеза септических состояний, сопровождающихся лихорадкой и бактериальной эндотоксинемией. Среди многочисленных сдвигов в обменных процессах при септических и лихорадочных состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией, особую роль играют изменения метаболизма липидов тканей и крови [4, 5, 6, 7, 9, 10]. Известно, что ХС и другие липиды являются не только основным структурно-функциональным компонентом биологических мембран и субстратом для стероидогенеза, но и служат источником свободных радикалов, а также участвуют в регуляции сосудистого тонуса, реакциях гемостаза, процессах внутриклеточной передачи сигнала, развитии воспаления и лихорадочной реакции, что во многом определяет течение и исход многих патологических состояний, в частности, бактериальной эндотоксинемии [7, 9, 10]. Одной из важнейших функций липопротеинов (ЛП) плазмы крови при инфекционных и септических состояниях является их участие в процессах детоксикации организма. Показано, что различные классы липопротеинов крови (как ЛПВП, так и ЛПНП) связывают бактериальные эндотоксины, поступающие в кровоток при различных инфекциях, и тем самым снижают их патогенное действие в организме [10]. Кроме того, ХС ЛП как важнейший субстрат для стероидогенеза в надпочечниках, играет важную роль в формировании адекватной ответной реакции организма на инфекцию и действие других повреждающих факторов [10].

Проблеме исследования нарушений обмена ХС ЛП плазмы крови при различных инфекционных заболеваниях, лихорадке, действии бактериальных эндотоксинов посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [4, 5, 6, 7, 9, 10]. Показано, что большинство патологических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией или бактериемией, вызывают заметную перестройку всех видов обмена, в том числе и липидного.

Известно, что выраженность и исходы различных интоксикаций экзо- и эндогенного происхождения во многом зависят от функционального состояния печени [1, 2, 3]. Функциональная недостаточность печени сопровождается значительными нарушениями обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения метаболизма липидов.

Рядом исследователей показано, что печень участвует в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивая поддержание их оптимальной концентрации в крови [8]. Установлено, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов, принимающих участие в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела. Однако, хотя исследования по выяснению значимости функционального состояния печени в патогенезе септических состояний многочисленны, значимость изменения уровня ХСЛП и йодсодержащих гормонов в плазме крови при бактериальной эндотоксинемии остается не выясненной.

**Цель работы** — выяснение значимости функционального состояния печени в формировании дислипидемии, тиреоидного статуса организма и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на ненаркотизированных 40 белых нелинейных крысах обоих полов массой  $200 \pm 20$  г. Выбор объекта исследования обусловлен широким использованием данного вида животных в экспериментальных исследованиях для моделирования состояния бактериальной эндотоксинемии [6]. Кроме того, использование этих животных представляет также определенные преимущества с точки зрения техники проведения эксперимента.

Животные поступали в опыты после 12-часового ночного голодания при свободном доступе к питьевой воде. Голодание, являясь важным фактором стандартизации условий эксперимента, обеспечивало нивелирование индивидуальных особенностей обмена веществ, связанных с всасыванием жиров и углеводов в кишечнике и способствовало выявлению сдвигов в энергетическом и пластическом обмене в условиях истощения резервов питательных веществ.

Эндотоксинемия моделировалась путем однократного внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида (ЛПС) — эндотоксина *E. Coli* (серия O111:B4, «Sigma», США) в дозе 2,5 мг/кг.

Острое токсическое повреждение печени воспроизводили путем однократного интрагастрального введения крысам раствора четыреххлористого углерода (ЧХУ,  $CCl_4$ ) на оливковом масле в соотношении 1:1, из расчета 3,5 мл/кг.

У всех животных проводилось измерение ректальной температуры с использованием электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация). Кровь и ткань печени забирались сразу после декапитации крыс, которая проводилась через 24 ч после введения ЛПС или затравки животных ЧХУ. Навеска печени массой около 300 мг гомогенизировалась в этиловом спирте.

Содержание трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА- $T_3$ -СТ и РИА- $T_4$ -СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

О тяжести поражения печени судили по изменению соотношения активности АлАТ/АсАТ и показателя тимоловой пробы в сыворотке крови. Из сыворотки крови выделялась суммарная фракция ЛПОНП+ЛПНП и ЛПВП по методике *M. Burstein, J. Samaille* (1955 г.). После экстракции липидов из фракций ЛП и тканевых гомогенатов по методу М. Креховой, М. Чехрановой (1971 г.) в липидных экстрактах определялось содержание ХС колориметрическим методом.

Полученные в ходе исследования данные подвергались обработке общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы *Statistica 10.0*. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как достоверные.

**Результаты и их обсуждение.** В опытах на крысах выявлено, что через 24 ч после внутрибрюшинного введения животным ЛПС в дозе 2,5 мг/кг ректальная температура повысилась на  $2,3^\circ\text{C}$  с  $36,6 \pm 0,16^\circ\text{C}$  до  $38,9 \pm 0,11^\circ\text{C}$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ) (рисунок 1).

Показано, что действие бактериального эндотоксина через 24 ч после инъекции привело к увеличению массы печени крыс на 22 % с  $7,83 \pm 0,39$  г до  $9,55 \pm 0,32$  г ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ), органно-вещного коэффициента — на 24 % с  $0,025 \pm 0,001$  до  $0,031 \pm 0,001$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ).

В условиях эндотоксинемии, вызванной введением ЛПС, повреждение печени сопровождалось развитием мезенхимально-воспалительного и цитолитического синдромов, лаборатор-

ными критериями которых являются изменение показателя тимоловой пробы и ферментемия соответственно. Установлено, что через 24 ч после введения ЛПС имело место увеличение соотношения активности активности АлАТ в сыворотке крови на 41,2 %: с  $0,51 \pm 0,05$  до  $0,72 \pm 0,04$  мккат/л ( $p < 0,01$ ;  $n = 10$ ) и соотношения активностей АлАТ/АсАТ на 45,5 %: с  $0,77 \pm 0,07$  в контроле до  $1,12 \pm 0,06$  у опытных крыс ( $p < 0,002$ ;  $n = 10$ ). Активность АсАТ через 20 ч после введения ЛПС достоверно не изменялась:  $0,65 \pm 0,01$  мккат/л у контрольных крыс и  $0,64 \pm 0,02$  мккат/л у опытных крыс. Опыты показали, что у крыс, получивших инъекцию ЛПС, показатель тимоловой пробы увеличивался на 101,0 % по сравнению с контролем: с  $1,97 \pm 0,31$  до  $3,96 \pm 0,35$  ед. ( $p < 0,001$ ;  $n = 10$ ).

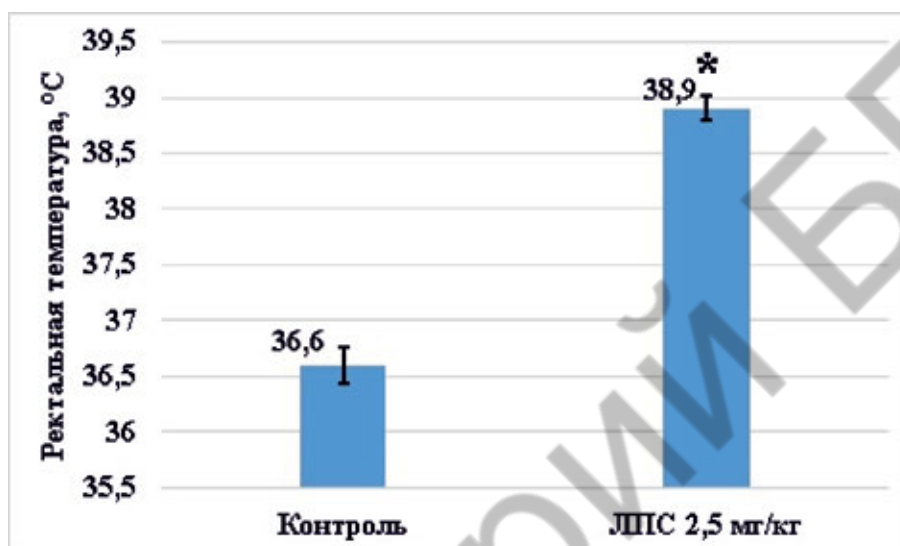


Рисунок 1 — Изменение ректальной температуры крыс после внутрибрюшинного введения бактериального ЛПС в дозе 2,5 мг/кг (\* —  $p < 0,001$ )

Обнаружено, что действие ЛПС в организме у крыс через 120 и 180 мин после инъекции приводит к снижению в плазме крови уровня  $T_3$  на 36,4 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и повышению содержания  $T_4$  на 27,1 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) на 180 мин действия бактериального эндотоксина.

В экспериментах установлено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии происходят значительные изменения содержания ХС различных классов ЛП сыворотки крови у крыс (рисунок 2).

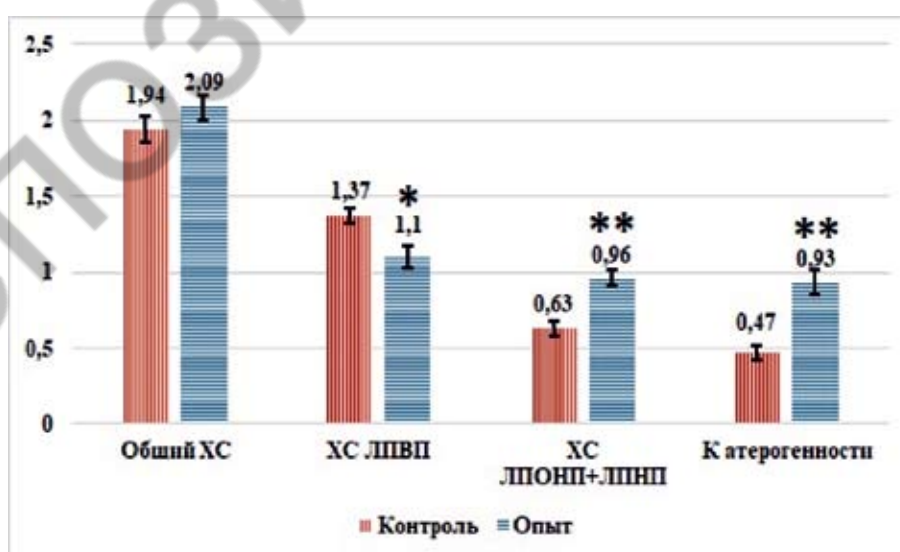


Рисунок 2 — Изменения содержания общего ХС, ХС различных фракций ЛП сыворотки крови и  $K_a$  в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызванной введением ЛПС (\* —  $p < 0,02$ ; \*\* —  $p < 0,001$ )

Через 24 ч после введения ЛПС уровень общего ХС в сыворотке крови повышался на 7,7 % с  $1,94 \pm 0,09$  до  $2,09 \pm 0,08$  ммоль/л, уровень ХС ЛПВП в крови крыс снижался на 19,7 %: с  $1,37 \pm 0,05$  до  $1,10 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,02$ ,  $n = 10$ ). Содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП возрастало на 52,4 % с  $0,63 \pm 0,05$  до  $0,96 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ). Коэффициент атерогенности ( $K_a$ ), который представляет собой отношение (ХС ЛПНП+ЛПОНП)/ХС ЛПВП возрастал на 97,9 % с  $0,47 \pm 0,05$  до  $0,93 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ), что указывает о развитии вторичной атерогенной ДЛП. Увеличение  $K_a$  было вызвано, главным образом, повышением содержания ХС суммарных фракций ЛПНП+ЛПОНП ( $r = 0,93 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ), чем снижением уровня ХС ЛПВП в крови крыс ( $r = -0,73 \pm 0,17$ ,  $p < 0,001$ ).

В опытах показано, что интрагастральное введение животным ЧХУ в дозе 3,5 мл/кг через 24 ч вызывает у крыс значительную гипотермию: температура тела снизилась на  $0,8$  °С с  $37,2 \pm 0,16$  °С до  $36,4 \pm 0,14$  °С ( $p < 0,05$ ,  $n = 10$ ). Действие ЧХУ привело к повышению массы печени на 60,7 % с  $5,6 \pm 0,21$  г до  $9,0 \pm 0,45$  г ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ), повышению органно-весового коэффициента на 42,9 % с  $0,028 \pm 0,001$  до  $0,040 \pm 0,002$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ). При остром токсическом повреждении печени крыс ее макроструктура значительно отличалась от нормальной: происходило увеличение размера органа, отмечалось изменение цвета, так рисунок поверхности печени был неоднородного характера («мускатная» печень).

Острое токсическое поражение печени ЧХУ у крыс ( $n = 10$ ) через 24 ч после введения животным гепатотропного яда приводит к снижению в плазме крови уровней  $T_3$  — на 45,1 % ( $p < 0,05$ ) и  $T_4$  — на 63,1 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем (интрагастральное введение оливкового масла).

Установлено, что в условиях токсического поражения печени ЧХУ имели место выраженная гипохолестеринемией (ГХЕ) и изменения содержания ХС ЛП крови (рисунок 3).

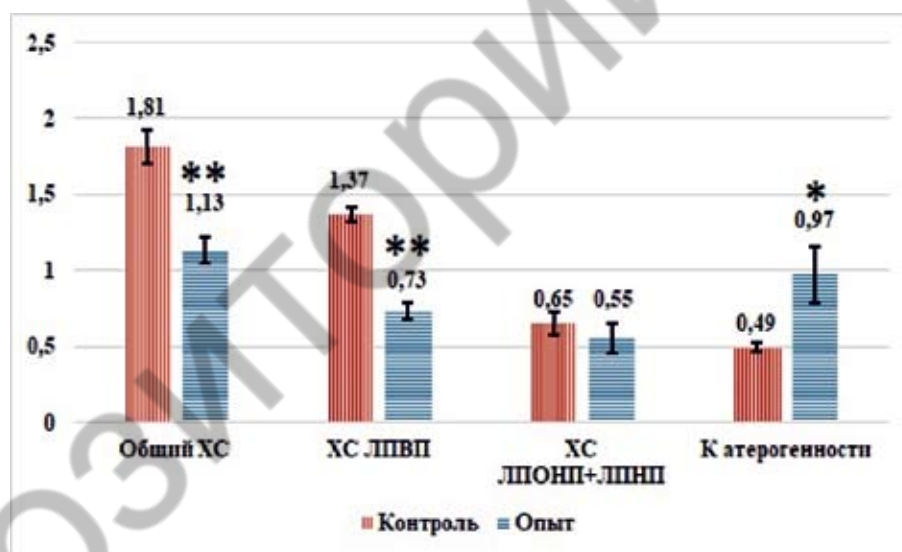


Рисунок 3 — Изменение содержания общего ХС, ХС в различных фракциях ЛП сыворотки крови и  $K_a$  в условиях острого токсического поражения печени ЧХУ (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ )

Через 24 ч после затравки животных ЧХУ уровень общего ХС в сыворотке крови снижался на 37,6 % с  $1,81 \pm 0,11$  до  $1,13 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ). ГХЕ была обусловлена в основном снижением уровня ХС ЛПВП в крови на 46,7 % с  $1,37 \pm 0,05$  до  $0,73 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ). Уровень ХС суммарной фракции ЛПНП+ЛПОНП, наоборот, практически не изменялся. В этих условиях имело место увеличение  $K_a$  на 98 % с  $0,49 \pm 0,03$  до  $0,97 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ,  $n = 9$ ), обусловленное снижением содержания ХС ЛПВП, однако не изменением в сыворотке крови уровня ХС суммарных ЛПНП и ЛПОНП. Острое токсическое повреждение печени сопровождалось увеличением содержания общего ХС в ткани печени на 27,5 % в сравнении с группой контроля: с  $0,247 \pm 0,006$  до  $0,315 \pm 0,008$  мг/100 мг ( $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ).

Обнаружено, что лихорадочная реакция на ЛПС предупреждается интрагастральным введением животным за 24 ч до инъекции ЛПС раствора ЧХУ. Выявлено, что действие ЛПС в этих условиях не только не вызывает повышение температуры тела, но и сопровождается более значительным сниже-

нием в плазме крови концентрации  $T_3$  и повышением (а не понижением, как у животных контрольной группы) в ней концентрации  $T_4$ .

Принимая во внимание известные сведения о том, что печень играет важную роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивая регуляцию их обмена и поддержание оптимальной концентрации в крови, и что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [10], участвующих в регуляции липидного обмена и температуры тела [9], полученные данные позволяют предположить, что выявленные в организме изменения йодсодержащих гормонов, развивающиеся при действии в организме как ЛПС, так и ЧХУ, могут играть компенсаторную роль, предотвращая развитие метаболических нарушений адаптивного характера.

Результаты исследования позволяют выделить показатели липопротеинового обмена, однонаправленные изменения которого имели место как при бактериальной эндотоксемии, так и при остром токсическом поражении печени. Таким показателем является уровень ХС ЛПВП крови, снижение которого отмечается как в условиях действия ЛПС, так и при повреждении печени ЧХУ.

Полученные в ходе исследования данные о понижении содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови и увеличении уровня ХС в ткани печени, вероятнее всего, свидетельствуют о том, что в условиях повреждения печени ЧХУ и изменении тиреоидного статуса организма подавляется в печени синтез насцентных ЛПВП, нарушается включение ХС в формирующиеся частицы ЛПВП и происходит его накопление в гепатоцитах. Свидетельством этого является обнаруженная отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем ХС ЛПВП и содержанием ХС в печени ( $r = -0,57 \pm 0,21, p < 0,02$ ).

Сравнение характера изменений уровня тиреоидных гормонов щитовидной железы в плазме крови и направленности изменений показателей обмена ЛП в условиях повреждения печени при действии как ЧХУ, так и ЛПС дают основания полагать, что в обеих ситуациях у животных развивается вторичная атерогенная ДЛП, которая, однако, имеет, по-видимому, различную природу. В условиях бактериальной эндотоксемии развивающаяся атерогенная ДЛП обуславливается как увеличением уровня ХС суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, так и снижением содержания ХС ЛПВП, а ДЛП, формирующаяся под воздействием ЧХУ, вероятно, обусловлена синтетической дисфункцией печени, которая проявляется как острым понижением уровня ХС ЛПВП и общего ХС в сыворотке крови, так и увеличением количества ХС в печени.

**Заключение.** Характер изменения содержания ХС ЛП в сыворотке крови, уровня тиреоидных гормонов в плазме крови и температуры тела при бактериальной эндотоксемии зависит от функционального состояния печени. Степень снижения содержания ХС ЛПВП в крови как при бактериальной эндотоксемии, так и при токсическом поражении печени ЧХУ отражает тяжесть ее повреждения, а изменения тиреоидного статуса, по-видимому, играют компенсаторную роль, предотвращая развитие метаболических нарушений атерогенного характера.

## Литература

1. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия в физиологии и патологии терморегуляции // Проблемы термофизиологии в биол. и мед. : сб. тр. // под ред. В. Н. Гурина [и др.]. — Минск : Бизнесофсет, 2004. — С. 61–63.
2. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия, дизрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 7–16.
3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия, дизрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Новости медико-биологических наук = News of biomedical sciences — 2017. — Т. 16, № 1. — С. 24–25.
4. Гурин, В. Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке / В. Н. Гурин. — Минск : Беларусь, 1986. — 190 с.
5. Климов, А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб. : Питер Ком, 1999. — 512 с.
6. Carpentier, Y. A. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response / Y. A. Carpentier, O. Scruel // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. — 2002. — Vol. 5, № 2. — P. 153–158.
7. Bassani, L. Lipid profile of cirrhotic patients and its association with prognostic scores: a cross-sectional study / L. Bassani, S. A. Fernandes, F. V. Raimundo, D. L. Harter, D. L. Gonzalez, C. A. Marroni // Arquivos de Gastroenterologia. — 2015. — Vol. 52, № 3. — P. 210–215. — DOI: 10.1590/S0004-28032015000300011.

8. Kelly, G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G. S. Kelly // *Alternative Medicine Review*. — 2000. — Vol. 5, №4. — P. 306–333.

9. Khovidhunkit, W. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins / W. Khovidhunkit, R. A. Memon, K. R. Feingold, C. Grunfeld // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2000. — Vol. 181. — P. 462–472.

10. Van Leeuwen, H. J. The role of high density lipoprotein in sepsis / H.J. van Leeuwen, A. P. van Beek, G. M. Dallinga-Thie, J. A. van Strijp, J. Verhoef, K. P. van Kessel // *The Netherlands Journal of Medicine*. — 2001. — Vol. 59, №3. — P. 102–110.

## **To the importance of liver functional activity in the dyslipidemia development, thyroid status and body temperature during bacterial endotoxemia**

*Chepeleva E. N., Vismont F. I.*

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

Studies in rats have shown that changes in cholesterol (CH) level of lipoproteins (LP) in blood and the level of thyroid hormone production during bacterial endotoxemia depend on hepatic dysfunction. Under endotoxemia caused by the injection of *E. Coli* bacterial endotoxin and acute toxic liver damage, significant changes in body temperature, thyroid hormone levels and CH level in different classes of LP occur in animals, contributing to the development of secondary atherogenic dyslipoproteinemia.

**Keywords:** bacterial endotoxemia, dyslipoproteinemia, lipoproteins, cholesterol, thyroid status, liver.

*Поступила 30.10.2019*