

*С.А. Жадан, А.Ф. Висмонт, Л.Г. Шуст, Н.В. Ткаченко, Ф.Д. Яковлев,  
Т.В. Абакумова, Е.В. Шуляк*

**УЧАСТИЕ  $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНА КРОВИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ,  
МЕХАНИЗМАХ ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА  
И ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф., чл.-корр. нац. акад. наук Беларуси*

**Ф.И. Висмонт**

*Кафедра патологической физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*S.A. Zhadan, A.F. Vismont, L.G. Shust, N.V. Tkachenko, F.D. Yakovlev,  
T.V. Abakumova, E.V. Shulyak*

**PARTICIPATION OF BLOOD  $\alpha_1$ -ANTITRYPSIN IN THE PROCESSES OF  
DETOXIFICATION, MECHANISMS OF MAINTENANCE OF TEMPERATURE  
HOMEOSTASIS AND THYROID STATUS OF THE ORGANISM UNDER  
OVERHEATING**

**Tutor: MD, professor F.I. Vismont**

*Department of Pathological Physiology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Перегревание крыс, приводящее к повышению температуры тела, сопровождается угнетением процессов детоксикации, снижением активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и содержания трийодтиронина в плазме крови. Введенный перед перегреванием в кровотоки животных  $\alpha_1$ -антитрипсин в дозе 20.0 мг/кг ослабляет характерные для перегревания изменения в процессах детоксикации и содержания трийодтиронина в крови и способствует развитию гипертермии.

**Ключевые слова:**  $\alpha_1$ -антитрипсин, трийодтиронин, детоксикация, температура тела, перегревание.

**Resume.** Overheating of rats, leading to an increase in body temperature, is accompanied by inhibition of detoxification processes, a decrease in the activity of  $\alpha_1$ -antitrypsin and the content of triiodothyronine in blood plasma.  $\alpha_1$ -Antitrypsin introduced into the bloodstream of animals before overheating at a dose of 20.0 mg/kg weakens the changes in detoxification processes and triiodothyronine content in the blood characteristic of overheating and promotes the development of hyperthermia.

**Keywords:**  $\alpha_1$ -antitrypsin, triiodothyronine, detoxification, body temperature, overheating.

**Актуальность.** Одной из важнейших задач современной физиологии и медицины является разработка проблемы механизмов регуляции процессов жизнедеятельности организма в экстремальных условиях существования, в частности, при перегревании. Известно, что биологические вещества крови играют важную роль в механизмах терморегуляции и детоксикации [1, 2]. Однако исследования с целью выяснения значимости ингибиторов протеиназ в механизмах развития гипертермии малочисленны и находятся в стадии накопления фактов.

**Цель:** выяснить значение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина крови в процессах детоксикации, поддержания температуры тела и формирования тиреоидного статуса у крыс при перегревании.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере (40–12°C). Экспериментальный гипотиреоз у животных

воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25.0 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили ежедневно интрагастрально в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemi», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально в дозе 30.0 мкг/кг в течение 20 дней. Определение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ), а также трипсинподобной протеолитической активности в плазме крови, проводили по методу И.Ю. Карягиной и соавт. [3]. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени ее токсичности (СТК). Содержание СМ определяли методом, разработанным В.М. Мойным и соавт. [4]. СТК оценивали способом, предложенным О.А. Радьковой и соавт. [5]. О ПНС у крыс (гексенал 100.0 мг/кг, внутривентриально) судили по времени нахождения животных в боковом положении. Уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови оценивали радиоиммунным методом с помощью тест-наборов, производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси» соответственно. Ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В опытах на крысах установлено, что перегревание сопровождается у животных изменениями температуры тела, активности системы гипофиз-щитовидная железа, ингибиторов протеиназ в плазме крови и детоксикационной функции печени. Перегревание крыс (n=12) приводило к повышению ректальной температуры на 1.5, 2.1 и 2.4°C (p<0.05) через 15, 30 и 60 минут от начала теплового воздействия. Опыты показали, что перегревание крыс в термокамере в течение 30 и 60 мин, одновременно с повышением ректальной температуры, проявляется у животных снижением трипсинподобной протеолитической активности (ТПА), активности  $\alpha_1$ -антитрипсина, но не  $\alpha_2$ -макроглобулина. Установлено, что перегревание, через 60 мин от момента воздействия высокой внешней температуры, приводит к снижению ТПА и активности  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови у крыс на 63.6% (p<0.05, n=8) и 22.1% (p<0.05, n=8) соответственно. ТПА и активность  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови у крыс (n=8) контрольной группы составляли соответственно 416.7±66.2 нМоль/л·с и 21.7±1.5 мкМоль/л·с. Перегревание животных в течение 30 мин не сопровождалось достоверными изменениями активности  $\alpha_1$ -АТ и ТПА в плазме крови. В условиях перегревания (60 мин) в плазме крови у крыс (n=7) возрастало на 69.1% (p<0.05) концентрация СМ. Развитие гипертермии сопровождалось повышением СТК, которое через 30 и 60 мин от начала перегревания составляло 16.1% (p<0.05, n=7) и 27.4% (p<0.05, n=6) соответственно. ПНС у крыс, перенесших перегревание (60 мин), повышалось на 12% (p<0.05, n=8) и составляла 30±2.5 мин.

Установлено, что в условиях гипертермии у животных снижается содержание трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) в плазме крови. Воздействие высокой внешней температуры (30 и 60 мин) приводило у крыс (n=7) к понижению концентрации Т<sub>3</sub> на 35.0 (p<0.05) и 38.5% (p<0.05) соответственно. Концентрация Т<sub>4</sub> понижалась на 20.0% (p<0.05) через

30 мин перегревания, а затем к 60 мин возвращалась к исходному значению. Содержание  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови у животных контрольной группы ( $n=7$ ), находившихся в термокамере при температуре воздуха  $20-22^\circ\text{C}$  в течение 30 и 60 мин, составляло  $1.4\pm 0.15$  нМоль/л и  $53.2\pm 3.41$  нМоль/л соответственно.

Обнаружено, что введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ вызывает у животных повышение температуры тела, активности процессов детоксикации, снижение содержания  $T_4$  и повышение уровня  $T_3$  в плазме крови. Так, внутривенное введение (в боковую вену хвоста) крысам  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20.0 и 10.0 мг/кг вызывало повышение ректальной температуры соответственно на  $1.0^\circ\text{C}$  ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и  $0.9^\circ\text{C}$  ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ),  $0.6^\circ\text{C}$  ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и  $0.5^\circ\text{C}$  ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) через 60 и 120 мин после инъекции препарата. Длительность гипертермии составляла 3–4 часа. Введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ в дозе 1.0 и 5.0 мг/кг не оказывало влияния на температуру тела. Действие  $\alpha_1$ -АТ в организме у крыс, через 60 и 120 мин после введения в кровоток приводило к повышению концентрации  $T_3$  в плазме крови у крыс на 81.8% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и 56.3% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ), а содержание  $T_4$  снижалось на 28.3% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) только на 60 мин действия ингибитора.

Действие в организме животных  $\alpha_1$ -АТ сопровождалось значительными изменениями не только температуры тела, но и детоксикационной функции печени. Так, развитие гипертермии у крыс, через 120 мин после введения в кровоток животным  $\alpha_1$ -АТ (20.0 мг/кг), сопровождалось снижением СТК и содержания СМ в плазме крови, а также приводило к сокращению ПНС. ПНС у крыс в условиях системного действия  $\alpha_1$ -АТ (через 120 мин после инъекции ингибитора протеиназ в кровоток) уменьшалась на 20.2% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $21\pm 3.5$  мин.

Установлено, что введенный перед перегреванием в кровоток животным ( $n=8$ )  $\alpha_1$ -антитрипсин в дозе 20.0 мг/кг ослабляет характерные для действия на организм высокой внешней температуры изменения в процессах детоксикации и содержания тиреоидных гормонов в крови и способствует развитию гипертермии.

В опытах на крысах установлено, что предварительное введение (за 30 мин до начала перегревания) в кровоток  $\alpha_1$ -АТ (20.0 мг/кг) предупреждало снижение концентрации  $T_3$  и ослабляло понижение уровня  $T_4$  в крови животных при действии высокой внешней температуры. Так, концентрация  $T_3$  в плазме крови крыс, подвергшихся перегреванию (60 мин) в условиях системного действия  $\alpha_1$ -АТ, составляла  $1.7\pm 0.14$  нМоль/л ( $n=8$ ), а в контроле (внутривенное введение физраствора и пребывание в термокамере при температуре воздуха  $40-42^\circ\text{C}$  в течение 60 мин) –  $0.8\pm 0.02$  нМоль/л ( $n=7$ ). Уровни  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови при гипертермии у крыс, предварительно до перегревания получивших  $\alpha_1$ -АТ (20.0 мг/кг), по сравнению с уровнем в контрольной группе животных были выше на 112.5% ( $p<0.05$ ) и 32.9% ( $p<0.05$ ) соответственно.

У крыс, предварительно получивших  $\alpha_1$ -АТ (20.0 мг/кг), отмечалось понижение, по сравнению с животными контрольной группы (перегревание в течение 60 мин животных, получивших физраствор внутривенно), содержания в плазме крови СМ на 24.5% ( $n=7$ ). СТК у опытных крыс по сравнению с животными контрольной группы была ниже на 37.1% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ).

Перегревание животных с гипофункцией щитовидной железы приводило, по сравнению с интактными животными, к менее значительному повышению температуры тела и меньшей скорости развития гипертермии. Кратковременное перегревание гипотиреоидных крыс ( $n=8$ ) в термокамере ( $40-42^{\circ}\text{C}$ ), приводящее к повышению ректальной температуры на  $1.2^{\circ}\text{C}$ ,  $2.0^{\circ}\text{C}$  и  $2.6^{\circ}\text{C}$  через 15, 30 и 60 мин от начала температурного воздействия, сопровождалось и более значительным снижением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. У крыс с экспериментальным гипотиреозом действие температурного фактора в течение 60 мин сопровождалось снижением в плазме крови по сравнению с уровнем гормонов в крови животных контрольной группы (действие одного тиреостатика) уровней  $T_3$  и  $T_4$  на  $50.0\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и  $27.0\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=6$ ) и составляли  $0.4\pm 0.08$  нМоль/л ( $n=8$ ) и  $12.5\pm 1.07$  нМоль/л соответственно. Активность  $\alpha_1$ -АТ плазмы крови при этом была ниже значений у животных в контроле (перегревание эутиреоидных животных, получавших интрагастрально ежедневно в течение 20 дней 1% крахмальный раствор) на  $16.0\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ). ТПА в этих условиях достоверно не изменялась. Действие высокой внешней температуры у гипотиреоидных крыс ( $n=8$ ) достоверно не сказывалось по сравнению с животными в контроле на содержании СМ в плазме крови и СТК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что перегревание гипотиреоидных животных сопровождается более значительным снижением активности  $\alpha_1$ -АТ, уровня  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови и меньшей скоростью повышения температуры тела.

Как показали опыты, ежедневное в течение 20 дней интрагастральное введение крысам синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида ( $30.0$  мкг/кг) приводит к повышению ТПА, активности  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови, детоксикационной функции печени и температуры тела. Перегревание гипертиреоидных животных ( $n=8$ ) приводило, по сравнению с животными контрольной группы (ежедневное интрагастральное введение 1% крахмального раствора и перегревание в течение 20 дней), к более высоким значениям температуры тела (ректальная температура через 60 мин теплового воздействия достигала значения  $41.3\pm 0.10^{\circ}\text{C}$ ). ТПА и активность  $\alpha_1$ -АТ плазмы крови при этом была выше значений у животных в контроле (перегревание эутиреоидных крыс) на  $122.9\%$  ( $p<0.05$ ) и  $69.6\%$  ( $p<0.05$ ) соответственно. Изменение трипсинподобной активности, активности  $\alpha_1$ -АТ плазмы крови и температуры тела под влиянием 60 мин перегревания у гипертиреоидных крыс представлены в таблице 1.

Перегревание (60 мин) у гипертиреоидных крыс сопровождалось менее значимым повышением содержания в плазме крови СМ, а также токсичности плазмы крови. Так, если развитие гипертермии у эутиреоидных крыс (получавших интрагастрально 1% крахмальный раствор в течение 20 дней), через 60 мин воздействия высокой внешней температуры, сопровождалось повышением на  $53.1\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) содержания СМ и на  $26.7\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) СТК по сравнению с животными контрольной группы (ежедневное интрагастральное введение в течение 20 дней 1% крахмального раствора и нахождение в течение 60 мин в условиях термокамеры при  $20-22^{\circ}\text{C}$ ), то у гипертиреоидных животных это повышение составляло  $29.2\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и  $15.5\%$  ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) соответственно.

**Табл. 1.** Изменение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина, трипсинподобной активности плазмы крови температуры тела под влиянием 60 мин перегревания у гипертиреоидных крыс ( $\bar{X} \pm x_s$ )

Группа животных	$\alpha_1$ -АТ, мкМоль/лгс	ТПА, нМоль/лгс	Температура тела, °С
Контрольная (К <sub>1</sub> ) 1. Интактные (n=7)	21.7±1.5	416.7±66.2	37.0±0.1
Контрольная (К <sub>2</sub> ) 2. 1% крахмальный р-р и/г ежедневно 20 дней + термокамера (20–22°С) 60 мин (n=7)	23.3±1.6	451.6±70.4	37.2±0.1
Контрольная (К <sub>3</sub> ) 3. 1% крахмальный р-р и/г ежедневно 20 дней + термокамера (40–42°С) 60 мин (n=7)	18.1±1.4	238.4±41.2	40.1±0.1
Контрольная (К <sub>4</sub> ) 4. Т <sub>3</sub> (30 мкг/кг) и/г ежедневно 20 дней + термокамера (20–22°С) 60 мин (n=8)	31.2±1.9	637.3±81.5	37.8±0.1
Опытная 5. Т <sub>3</sub> (30 мкг/кг) и/г ежедневно 20 дней + термокамера (40–42°С) 60 мин (n=8)	30.7±2.1 p <sub>5-3</sub> <0.05 p <sub>5-4</sub> >0.05	531.4±88.6 p <sub>5-3</sub> <0.05 p <sub>5-4</sub> >0.05	41.3±0.1 p <sub>5-3</sub> <0.05 p <sub>5-4</sub> <0.001

*Примечание: n – число животных.*

Следовательно, выявленные не известные ранее особенности изменения уровня Т<sub>3</sub> в крови при перегревании в условиях предварительного введения в организм  $\alpha_1$ -АТ позволяет рассматривать активность  $\alpha_1$ -АТ и уровень Т<sub>3</sub> в крови, как важные факторы поддержания температурного гомеостаза организма.

**Выводы:**

1. В развитии сдвигов в эффекторных процессах и гормональных механизмах регуляции температуры тела при перегревании, характеризующихся понижением детоксикационной функции печени и снижением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы важная роль принадлежит снижению активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в плазме крови.

2. Активность  $\alpha_1$ -антитрипсина крови имеет значение в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и поддержания температуры тела у крыс при перегревании.

**Литература**

1. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф.И. Висмонт // Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук. – 2018. – Т. 15, №1. – С. 7-16.
2. Гурин, В. Н. Терморегуляция и биологически активные вещества крови / В. Н. Гурин, А. В. Гурин. – Минск: Бизнесофсет, 2004. – 216 с.
3. Корягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Корягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина / Лаб. дело. – 1990. – №2. – С. 72–73.
4. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а.с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. / В.М. Моин [и др.] – №4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89 // Открытия. Изобретения. – 1989. – № 41. – С. 415.
5. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а.с. 1146570 СССР, МКИ 6 О1 № 1/28. / О.А. Радькова [и др.] – № 3458007/28-13; заявлено 18.06.84; опубл. 23.03.85 // Открытия. Изобретения. – 1985. – №41. – С. 415.