

Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт

**К МЕХАНИЗМУ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ В  
ЦЕНТРАЛЬНЫХ СТРУКТУРАХ РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ  
БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

В опытах на крысах и кроликах установлено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии, зависят от ее выраженности, состояния детоксикационной функции печени и во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга.

**Ключевые слова:** эндотоксинемия, дизрегуляция, терморегуляция, хемореактивные свойства нейронов.

**F. I. Vismont, A. F. Vismont**

**TO THE MECHANISM OF THE NEUROTRANSMITTER DISREGULATION  
FORMATION IN THE CENTRAL STRUCTURES OF THE BODY TEMPERATURE  
REGULATION DURING BACTERIAL ENDOTOXEMIA**

In experiments on rats and rabbits it has been shown, that ambiguous direction and character of changes in thermoregulation process, their neurotransmitter, hormonal and humoral supplying in endotoxemia, depends on endotoxemia intensity, and caused by changes in cholino- and adrenoreactive properties of cerebral neurons.

**Key words:** endotoxemia, disregulation, thermoregulation, neurons chemo- reactive properties.

Как известно, дизрегуляционная патология, патология возникающая вследствие нарушения регуляции деятельности и функции органов и систем организма, является причиной и эндогенным патогенетическим механизмом дальнейшего развития, либо возникновения новых патологических процессов. Дизбаланс нейромедиаторов в ЦНС, функциональной активности центральных адрено- и холинореактивных систем приводит к нарушению контроля за внутриклеточными, системными и межсистемными процессами, нарушению обратных связей, растормаживанию процессов, что в конечном итоге приводит к возникновению ограниченного либо генерализованного дизбаланса на периферии, который выражается в изменениях гормонального статуса организма и расстройствах тканевого и клеточного гомеостаза. Дизрегуляция лежит в основе многих патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия [12], выраженность которой во многом определяется детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функциями гепатоцитов и клеток Купфера (КК)

[11]. Установлено, что патогенные эффекты эндотоксинов во многом связаны с усиленной продукцией активированными макрофагами, и особенно КК, целого ряда цитокинов – важнейших «медиаторов» воспаления и лихорадки, которые обладают нейротропным действием и заметно влияют на сферу нейрогуморальной регуляции процессов жизнедеятельности [10, 11, 12].

Целью исследований было выяснение значимости эндотоксинемии в возникновении нейромедиаторной дисрегуляции, механизмов ее формирования, в центрах терморегуляции.

**Материал и методы.** Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь. Предметом исследования – процессы терморегуляции, детоксикации, обмена белков и перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени и плазмы крови, активность адренореактивных, ренин-ангиотензиновой, опиоидной систем гипоталамической области мозга, а также активность системы гипофиз-щитовидная железа и температура тела. В работе использованы известные экспериментальные модели: эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом ( $CCl_4$ ) и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом ( $GdCl_3$ ), гипер- и гипотиреоза, а также применялись современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные методы исследования, использовался фармакологический подход.

В опытах на животных изучались в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процессов теплоотдачи определяли температуру мочки уха у кроликов или корня хвоста у крыс, частоту дыхания, а для оценки процессов термогенеза – объем потребляемого животным кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени, уровень глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот в крови. Температуру кожи, как и ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС). Для оценки процессов обмена белков плазмы крови определяли концентрацию в крови животных общего белка, альбуминов, свободных аминокислот, активность  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ). Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, основания Шиффа, а состояние антиоксидантной защиты – по активности каталазы и содержанию  $\alpha$ -токоферола в тканях.

Содержание интерлейкинов (ИЛ) в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов, гормонов, как и активность ренина, концентрацию ангиотензина I и альдостерона исследовали радиоиммунологическим методом. Активность системы гипофиз-щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: ТТГ, три- ( $T_3$ ) и тетраидтиронина ( $T_4$ ).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных и пептидэргических систем мозга использовались адrenomиметики, адреноблокаторы, нейропептиды, гормоны, некоторые ингибиторы протеиназ, аминокислоты и синаптически активные вещества, которые вводили в систему желудочка мозга или внутривенно.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

**Результаты и обсуждение.** В опытах на крысах и кроликах показано, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, их гормональной и гуморальной регуляции при действии бактериального эндотоксина – липополисахарида E.Coli (ЛПС), Sigma (США) зависят от выраженности эндотоксинемии. Установлено, что в условиях действия в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз-щитовидная железа [2, 3, 8].

Так, введение в кровоток эндотоксина ЛПС кроликам (0.5 мкг/кг) или внутривентально крысам (5.0 мкг/кг) вызывает развитие лихорадочной реакции вследствие активации процессов термогенеза и угнетения теплоотдачи. Действие ЛПС в указанных дозах приводит в условиях повышения температуры тела к активации детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС и содержания СМ в плазме крови [2, 3]. Развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождается уменьшением в плазме крови концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и повышением активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ [2, 3].

Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 $\beta$ , а также повышение активности системы гипофиз-щитовидная железа [4, 5]. В опытах на гипо- и гипертиреодных животных нами было выявлено, что именно повышение концентрации Т<sub>3</sub> в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [4, 5].

Эндотоксин в большой дозе (100 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. В условиях выраженной эндотоксинемии (о чем свидетельствовало значительное повышение уровня СМ в плазме крови, степени ее токсичности и ПНС) имело место значительное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , но не ИЛ-6 в крови, угнетение тиреотропной функции гипофиза, повышение уровня Т<sub>4</sub> и снижение концентрации Т<sub>3</sub>. По-видимому, в условиях выраженной бактериальной эндотоксинемии угнетается функциональная активность печени, ее детоксикационная функция, а также процессы метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы и теплообмена. Естественно предположить, что

ЛПС в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем клетки, активатором макрофагов, детоксикационной функции печени. Действие бактериального эндотоксина в больших дозах приводит к резкому повышению уровня ИЛ-1 $\beta$  в крови, к плюриорганной недостаточности, к угнетению процессов жизнедеятельности.

Установлено, что изменение температуры тела при эндотоксиновой лихорадке является следствием понижения активности  $\alpha$ -адренореактивных систем ( $\alpha$ -АРС) гипоталамической области мозга, которые возникают в результате сдвигов в работе центральных пептидэргических механизмов, проявляющихся угнетением ренин-ангиотензиновой системы и повышением содержания  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе [1, 9]. Выявлено, что повышение содержания  $\beta$ -эндорфина [9], как и снижение уровня ангиотензина-II [1, 14] в гипоталамической области мозга способствует угнетению активности центральных  $\alpha$ -АРС с последующей интенсификацией процессов термогенеза и угнетением процессов теплоотдачи и является одним из факторов, обеспечивающих повышение температуры тела при действии в организме ЛПС.

Установлено, что L-аргинин солянокислый при его введении в желудочки мозга (100 мкг на животное) или в кровоток (50 мг/кг) в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после введения экзопирогена) оказывает выраженное антипиретическое действие [6, 7]. Инъекции L-аргинина солянокислого в кровоток или в желудочки мозга, температуру тела интактных животных в термонейтральных условиях (20–24 $^{\circ}$ C) не изменяли.

Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам  $^{14}$ C-аргинина солянокислого (0.6 МБК/кг) на высоте лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение уровня радиоактивности в плазме крови и повышение (до 283%,  $p < 0.05$ ) в спинномозговой жидкости и ее увеличение в ткани гипоталамуса (до 161%,  $p < 0.05$ ) и продолговатого мозга (до 187%,  $p < 0.05$ ) [6].

В опытах на крысах установлено, что после введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого (100 мкг) изменяются хемореактивные свойства церебральных нейронов, проявляющиеся в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия I-норадреналина и ацетилхолина (рис.).

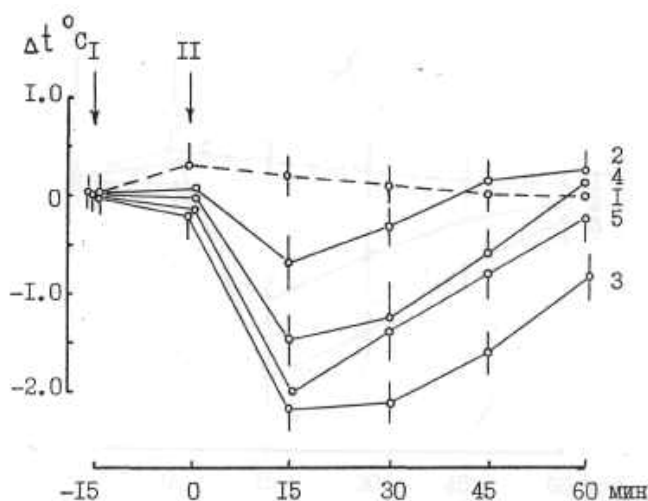


Рисунок. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого.

1. L-аргинин HCl + бидист. вода (п=8);
2. бидист. вода + норадреналин (10 мкг; п=9);
3. бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг) (п=8);
4. L-аргинин HCl + норадреналин (10 мкг; п=9);
5. L-аргинин HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг) (п=9).

п - число животных в опыте.

I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга L-аргинина HCl (100 мкг) или бидист. воды (в контроле).

II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидист. воды (в контроле).

Выявлено, что центральное действие 1-норадреналина (10 мкг) в условиях предварительного (за 15 мин) введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого (100 мкг), оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина (2.5 мкг) уменьшалась [6, 7].

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина, уровень которого в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии значительно снижается, лежит изменение адренореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину.

Установлено, что L-аргинин солянокислый при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного.

Центральное действие L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35°C вызывало значительное повышение (до 186,2%) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов [6, 7].

Следовательно, в центральных нейрохимических механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие ЛПС участвует L-аргинин плазмы крови и ликвора, который изменяет хемореактивные свойства и повышает импульсную активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса – ведущей терморегуляторной структуры мозга.

Как известно, избыток эндотоксина в системном кровотоке имеет место при недостаточности детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции печени. Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и

трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1:1)  $CCl_4$  (5.0 мл/кг), угнетаются процессы теплообмена, детоксикации и снижается температура тела [2, 3].

Обнаружено, что в условиях функциональной недостаточности печени, вызванной  $CCl_4$ , в крови и печени у крыс повышается содержание продуктов ПОЛ, снижается активность  $\alpha_1$ -АТ и антиоксидантной системы, а также содержание общего белка и альбуминов в плазме крови. Развитие гипотермии в условиях поражения печени  $CCl_4$  сопровождается также выраженным угнетением системы гипофиз-щитовидная железа, процессов деиодирования йодсодержащих гормонов. В этих условиях отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  [4].

Учитывая, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения и в образовании цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела [15], можно было предположить, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса организма в условиях поражения печени  $CCl_4$  могут иметь значение и клетки Купфера.

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК  $GdCl_3$  [11, 15] в дозе 10 мкг/кг сопровождается активацией энергетических процессов, повышением активности антиоксидантной системы в печени, системы гипофиз-щитовидная железа, снижением концентрации в крови ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 [4].

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $CCl_4$  гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, действие эндотоксина в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывать гипотермию [8]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной затравки животного  $CCl_4$  усугубляет нарушения в системе гипофиз-щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением активности  $\alpha_1$ -АТ в крови [2, 3].

Известно, что конверсия  $T_4$  в  $T_3$ , в основном происходящая в печени – одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [14].

Выявлено, что у гипертиреодных крыс (ежедневное введение в течение 20 дней на 1%-ном крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъема температуры тела при действии эндотоксина [5].

Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела при действии ЛПС наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение и продуцируемый КК ИЛ-6. Уровень его в плазме крови после введения эндотоксина повышается, а в условиях угнетения –

снижается [4].

В специальной серии исследований с целью уточнения роли КК в механизмах реализации гипертермического действия  $T_3$  у крыс нами было изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК  $GdCl_3$ . Были получены убедительные доказательства того, что угнетение КК  $GdCl_3$  препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного  $T_3$ . Эти данные дают основание заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм  $T_3$  [4, 8].

Учитывая, что в условиях эндотоксиновой лихорадки в плазме крови у животных повышается активность  $\alpha_1$ -АТ и содержание ИЛ-6, в то время как снижение их уровня имеет место при поражении печени  $CCl_4$ , сопровождающемся гипотермией, и что ингибиторы протеиназ играют важную роль в процессах образования и деградации пептидов, можно предположить, что ингибиторы протеиназ крови играют роль в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке. Опыты показали, что введение в кровотоки  $\alpha_1$ -АТ приводит к стойкой гипертермии [2, 3]. Также установлено, что действие в организме  $\alpha_1$ -АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа [2, 3].

Следовательно, результаты исследований свидетельствуют о том, что изменения теплообмена в условиях эндотоксинемии в значительной степени обусловлены сдвигами содержания  $T_3$ ,  $\alpha_1$ -АТ и ИЛ-6 в крови, определяющих во многом активность процессов пирогенеза. По-видимому, система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ, активность которой во многом определяется функциональным состоянием печени, влияет на баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции, в частности.

Таким образом, полученные данные дают основание говорить о том, что изменения в аппарате нервной и эндокринной регуляции процессов теплообмена при бактериальной эндотоксинемии зависят от ее выраженности, от нейромедиаторного и гормонального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевым звеном в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс и в возникновении нейромедиаторной дисрегуляции. Неоднозначная направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, процессах теплообмена, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии, зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и, в частности, активности адренореактивных систем

гипоталамической области мозга.

### Литература

1. *Висмонт, Ф. И.* Роль ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогеналовой лихорадке: сб. «Термофизиология» / Ф. И. Висмонт. Минск, 1994. Вып. 3. С. 36–44.
2. *Висмонт, Ф. И.* О роли детоксикационной функции печени и  $\alpha$ -1 антитрипсина крови в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 129, № 7. С. 39–41.
3. *Висмонт, Ф. И.* О роли детоксикационной функции печени и  $\alpha$ -1 антитрипсина в механизмах развития пирогеналовой лихорадке / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Доклады НАН РБ. 2000. Т. 44. № 3. С. 73–74.
4. *Висмонт, Ф. И.* Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / Ф. И. Висмонт, К. Н. Грищенко // Здоровоохранение. 2001. № 8. С. 29–31.
5. *Висмонт, Ф. И.* О роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Ф. И. Висмонт, Н. А. Степанова // Белорусский медицинский журнал. 2003. № 1. С. 29–32.
6. *Висмонт, Ф. И.* Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях экспериментальной лихорадки / Ф. И. Висмонт, Н. Н. Степаненко // Весці Акадэміі навук Беларусі. Серыя хім. навук. 1997. № 2. С. 102–106.
7. *Висмонт, А. Ф.* Об участии L-аргинина в центральных механизмах эндогенного антипиреза при бактериальной эндотоксинемии / В сб.: Актуальные проблемы современной медицины 2006: материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию БГМУ: в 2-х ч. / под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьюка. Минск: БГМУ, 2006. Ч. 1. С. 73–75.
8. *Висмонт, Ф. И.* Эндотоксемия в физиологии и патологии термо-регуляции: сб. ст. «Problems of thermoregulation in biology and medicine» / под ред. В. Н. Гурина [и др.]. Минск: ПЧУП Бизнесофсет, 2004. С. 61–63.
9. *Висмонт, Ф. И.* О роли  $\beta$ -эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при бактериальной эндотоксинемии: тез. докл. XI съезда Белорусского общества физиологов / Ф. И. Висмонт. Минск, 2006. С. 20.
10. *Гурин, А. В.* Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А. В. Гурин. Минск: Изд-во «Технопринт», 2003. 125 с.
11. *Маянский, Д. Н.* Клетки Купфера и патология печени: обзор / Д. Н. Маянский // Пат. физиология. 1985. № 4. С. 80–86.
12. *Яковлев, М. Ю.* Элементы эндотоксиновой теории в физиологии и патологии человека



/ М. Ю. Яковлев // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 4. С. 98–109.

13. *Vismont, F. I.* Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits / In.: Thermoregulation and Temperature Adaptation. Edit. by V. N. Gourin. Minsk, 1995. P. 73–78.

14. *Greg Kelly, N. D.* Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review / N. D. Greg Kelly // Altern. Med. Rev. 2000. Aug. 5 (4). P. 306–333.

15. *Sehic, E.* Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E<sub>2</sub> responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs / E. Sehic [at all.] // Annals N.Y. Acad. Sci., 1997. Vol. 813. P. 448–452.