

Ф. И. Висмонт, Л. Г. Шуст

## ОБ УЧАСТИИ $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНА В РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРОВИ, ПРОЦЕССОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ И ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

Белорусский государственный медицинский университет

В опытах на крысах показано, что уровень  $\alpha_1$ -АТ в крови имеет важное значение в механизмах регуляции процессов детоксикации, концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, поддержания температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма как на действие высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина у крыс.

**Ключевые слова:** терморегуляция, лихорадка,  $\alpha_1$ -антитрипсин, детоксикация, система гипофиз-щитовидная железа.

F.I. Vismont, L.G. Shust

### ABOUT THE ROLE OF $\alpha_1$ -ANTITRYPSIN IN REGULATING IODINE-CONTAINING BLOOD THYROID HORMONES, DETOXICATION PROCESSES AND BODY TEMPERATURE IN CASE OF OVERHEATING AND ENDOTOXIN FEVER

Experiments on rats show that the level of blood  $\alpha_1$ -antitrypsin is likely to play an important role in the mechanisms regulating detoxifying processes, iodine-containing blood thyroid hormones concentration, temperature homeostasis maintenance and thermoregulating reactions both to increased external temperature and bacterial endotoxin in rats.

**Key words:** thermoregulation, fever,  $\alpha_1$ -antitrypsin, detoxification, hypophysis-thyroid system.

В ряде наблюдений прослежена зависимость между накоплением эндотоксинов в крови, признаками недостаточности печени и нарушениями терморегуляции [1,2]. Показано, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в регуляции температуры тела [2,5]. Рядом исследователей выявлена тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы», во многом синтезируемых гепатоцитами [1,2].

В последние годы установлено, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [5], имеющих особое значение в терморегуляции. Выявлено, что при различных лихорадочных состояниях возрастает содержание в крови ряда эндогенных ингибиторов протеиназ:  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина и др. [1]. Учитывая, что ингибиторы протеиназ крови  $\alpha_1$ -антитрипсин и  $\alpha_2$ -макроглобулин влияют на биосинтез таких цитокинов как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ -предполагаемых на сегодняшний день

основных «медиаторов» лихорадки, можно было предположить, что эндогенные ингибиторы протеиназ, синтезируемые гепатоцитами, имеют значение в механизмах и факторных процессах терморегуляции.

Однако участие печени и эндогенных ингибиторов протеиназ, ею синтезируемых, в механизмах формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма при действии высокой внешней температуры и бактериальных эндотоксинов не было предметом специального исследования. Целью работы было выяснить значение некоторых ингибиторов протеиназ крови в патогенезе перегревания и эндотоксической лихорадки.

#### Материал и методы

Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160 – 220 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере (40-42°C). Экспериментальную модель эндотоксической лихорадки вызывали введением липополисахарида *S. typhi* (ЛПС) – пирогенала крысам внутрибрюшинно в дозе 5.0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным масляного раствора (1:1)  $CCl_4$  (из расчета 5.0 мл/кг веса). Ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Активность  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) в плазме крови определяли по методу И.Ю.Корягиной с 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 её токсичности (СТК). Содержание «средних молекул» определяли методом, разработанным В.М. Моиним и соавт. Степень токсичности крови оценивали способом, предложенным О.А. Радьковой и соавт. [4]. О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении. Концентрацию тиреотропного (ТТГ) и йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ИБОХ НАН Беларуси соответственно. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования

В опытах на крысах установлено, что перегревание, вызванное воздействием высокой внешней температуры, как и действие в организме ЛПС сопровождается у животных значительными изменениями показателей теплообмена, активности системы гипофиз-щитовидная железа, эндогенных ингибиторов протеиназ крови и детоксикационной функции

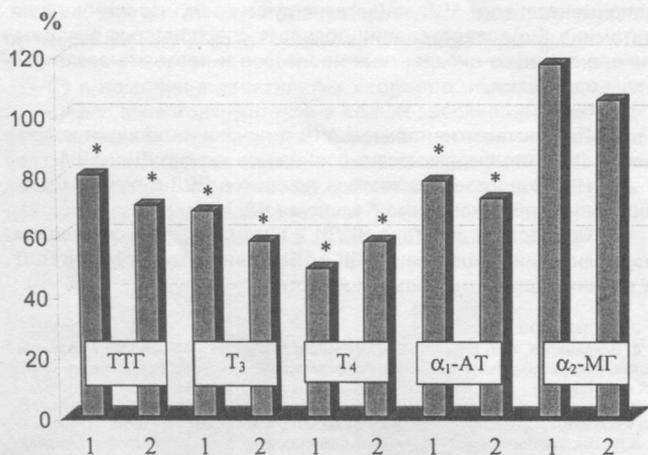


Рис. 1. Изменение содержания тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина ( $T_3$ ), тетрайодтиронина ( $T_4$ ), активности  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) в плазме крови у крыс (в % к контролю) через 12 (1) и 24 (2) час. после интрагастрального введения животным масляного раствора  $CCl_4$  в дозе 5.0 мл/кг.

Количество животных в каждой группе – 8.

\*.Изменения достоверны по отношению к контролю ( $p < 0.05$ ).

печени. Перегревание крыс ( $n=12$ ) в термокамере 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, соответственно. Введение ЛПС крысам ( $n=12$ ) приводило к медленному нарастанию у животных температуры тела и к слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1.3 и 1.0°C ( $p<0.05$ ) через 120 и 180 минут после инъекции эндотоксина. Установлено, что ЛПС, через 120 мин после введения, вызывает повышение активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в плазме крови у крыс на 30.2% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и 16.5% ( $p<0.05$ ,  $n=6$ ) соответственно. Активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в плазме крови у крыс ( $n=7$ ) в контроле составляла соответственно  $7.1\pm 0.38$  и  $2.0\pm 0.04$  мкмоль/сек. Перегревание животных в течение 60 мин не сопровождалось достоверным изменением активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в плазме крови. В условиях перегревания (60 мин) в плазме крови у крыс ( $n=7$ ) возрастала на 69% ( $p<0.05$ ) 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 при перегревании (60 мин) повышалась на 12% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и составляла  $30\pm 2.5$  мин, а в условиях эндотоксической лихорадки (через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась на 21.2% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и 23.5% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и составляла соответственно  $21\pm 2.9$  и  $20\pm 2.5$  мин. Выявлено, что в условиях эндотоксической лихорадки (через 180 мин после инъекции ЛПС) в крови у крыс незначительно (на 14.2%,  $p<0.05$ ,  $n=7$ ) повышается содержание СМ. СТК при этом достоверно не изменялась.

Установлено, что при гипертермии и эндотоксической лихорадке у животных, снижается содержание трийодтиронина ( $T_3$ ) в плазме крови. Однако под влиянием перегревания концентрация ТТГ в плазме крови понижалась, а при эндотоксической лихорадке – повышалась. Внутрибрюшинное введение ЛПС крысам ( $n=7$ ) приводило через 120 и 180 мин после инъекции к повышению на 32.3% ( $p<0.05$ ) и 43.1% ( $p<0.05$ ) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание  $T_3$  в крови у животных снижалось (на 36.0%,  $p<0.05$ ), а концентрация  $T_4$  повышалась на 26.6% ( $p<0.05$ ) только на 60 мин лихорадки. Содержание ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови у животных контрольной группы ( $n=7$ ) через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения физ. раствора составляло  $1.6\pm 0.18$  и  $1.4\pm 0.16$  мМЕ/л,  $1.4\pm 0.15$  и  $1.3\pm 0.12$  нМоль/л,  $57.1\pm 3.35$  и  $53.2\pm 3.41$  нМоль/л соответственно. Опыты показали, что воздействие высокой внешней температуры через 30 и 60 мин от начала перегревания приводит у крыс ( $n=7$ ) к понижению уровня ТТГ (на 21.1% и 17.4%) и концентрации  $T_3$  на 35.0% и 38.5% соответственно. Концентрация  $T_4$  понижалась на 20.0% через 30 мин перегревания, а затем к 60 мин возвращалась к исходному значению.

Установлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $CCl_4$  у крыс снижается активность  $\alpha_1$ -АТ плазмы крови, щитовидной железы, угнетаются тиреотропная функция гипофиза, процессы теплообмена и детоксикации и понижается ректальная температура (рис.1). Так, через 12, 24 и 48 часов после введения раствора  $CCl_4$  ректальная температура у крыс ( $n=9$ ) понижалась на  $0.9\pm 0.12$ ,  $1.2\pm 0.13$  и  $1.8\pm 0.14$  °C ( $p<0.05$ ). Развитие гипертермии у животных, через 24 часа после затравки животных  $CCl_4$ , сопровождалось снижением в плазме крови активности  $\alpha_1$ -АТ на 30.8% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ). Активность  $\alpha_2$ -макроглобулина в крови в этих условиях достоверно не изменялась. Интрагастральное введение животным раствора  $CCl_4$  приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ, через 12 и 24 часа от момента затравки животных  $CCl_4$ , повышалась на 24.5% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и 30.1% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле на 32.8% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и 52.2% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) соответственно. ПНС, через 12 и 24 часа после введения  $CCl_4$  возрастала по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 23.7% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и

20.7% ( $p<0.05$ ,  $n=6$ ) соответственно. Острое токсическое поражение печени  $CCl_4$  у крыс ( $n=7$ ) сопровождалось, через 24 часа после введения животным гепатотропного яда, снижением в плазме крови уровня  $T_3$  на 43.4% ( $p<0.05$ ),  $T_4$  на 42.1% ( $p<0.05$ ) и ТТГ – на 29.3% ( $p<0.05$ ) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла).

Введение в кровотоки  $\alpha_1$ -АТ, активность которого в крови при пирогенальной лихорадке значительно возрастает, а в условиях поражения печени  $CCl_4$ , приводящего к гипертермии, снижается, вызывало у животных повышение температуры тела и активности системы гипофиз-щитовидная железа. Так,  $\alpha_1$ -АТ, при внутривенном введении в дозе 20 мг/кг, повышал температуру тела у крыс на 0.9 °C ( $p<0.001$ ,  $n=6$ ) и 0.7 °C ( $p<0.001$ ,  $n=6$ ) через 120 и 180 мин после инъекции соответственно.

Выявлено, что токсическое поражение печени  $CCl_4$  приводит к снижению тепловой устойчивости животных к перегреванию. Опыты показали, что время достижения ректальной температуры у крыс 42 °C под влиянием высокой внешней температуры (40-42 °C) и время гибели животных, затравленных  $CCl_4$  значительно меньше, чем в контрольной группе (интрагастральное введение подсолнечного масла). Время жизни животных в опыте ( $n=9$ ) и контроле ( $n=7$ ) составляло соответственно  $65\pm 8.1$  и  $97\pm 8.4$  мин.

Установлено, что действие на организм высокой (40-42 °C) внешней температуры (30 мин) в условиях предварительной (за 24 часа до перегревания) затравки животных  $CCl_4$  не только усугубляет эндотоксинемию и приводит к более выраженной гипертермии, но и сопровождается менее значительным снижением концентрации  $T_3$  в плазме крови.

Обнаружено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного интрагастральным введением масляного раствора  $CCl_4$ , гипертермическая реакция на ЛПС не возникает, а изменения активности системы гипофиз-щитовидная железа носят иной характер. Имело место повышение (а не понижение, как у животных контрольной группы, получивших после интрагастральной инъекции растительного масла ЛПС) концентрации  $T_4$  в плазме крови. Уровень ТТГ при этом достоверно не изменялся. Содержание  $T_3$  в плазме крови через 120 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС у крыс предварительно (за сутки) получивших интрагастрально масляный раствор  $CCl_4$  (5.0 мл/кг) по отношению к контролю – животным получившим  $CCl_4$  и физ. раствор значительно снижалось (на 50.0%,  $p<0.05$ ).

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что угнетение функциональной активности печени  $CCl_4$ , сопровождающееся снижением активности  $\alpha_1$ -АТ в крови и системы гипофиз-щитовидная железа, нарушает развитие характерных терморегуляторных реакций организма как на действие высокой внешней температуры, так и на ЛПС, препятствует развитию лихорадочной реакции и способствует перегреванию. Очевидно, уровень  $\alpha_1$ -АТ в крови имеет важное значение в механизмах регуляции процессов детоксикации, концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, поддержания температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма как на действие высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина у крыс.

### Литература

1. Висмонт, Ф.И. Об участии пептидгидролаза мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогенальной лихорадке // Нейропептиды и терморегуляция. - Минск: Наука и техника, 1990. - С. 50-66.
2. Висмонт, Ф.И. Эндотоксинемиа в физиологии и патологии терморегуляции // Сб. статей междунар. симпозиума "Problems of thermoregulation in biology and medicine". - Минск: ПЧУП Бизнессофсет. 2004. - с. 61-63.
3. Корягина, И.Ю., Зарембский Р.А., Балябина М.Д. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике // Лаб. дело. - 1990. - № 2. - С. 72-73.
4. Способ определения токсичности биологических жидкостей. А.С. 1146570 СССР, G 01 № 1/28, А 61 В 10/00 / Горьк. Мед. ин-т. О.А.Радькова, Г.А.Бояринов, И.Н.Балишина, К.В.Крылов (СССР). - № 3458007/28-13. Заявлено 23.06.82; опубл. 23.03.85. Бюл. № 11.
5. Kelly, G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review // Altern. Med. Rev. - 2000. - № 4. - P. 306-333.