Ф.И.Висмонт,
Л.Г.Шуст

Об участии а1-антитрипсина в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, процессов детоксикации и температуры тела при перегревании и эндотоксиновой лихорадке

Белорусский государственный медицинский университет

х на крысах показано, что уровень а1-АТ в крови имеет важное значение в мах регуляции процессов детоксикации, концентрации йодсодержащих в щитовидной железы в крови, поддержания температурного гомеостаза и ования терморегуляторных реакций организма как на действие высокой й температуры, так и бактериального эндотоксина у крыс. ые слова: терморегуляция, лихорадка, а1-антитрипсин, детоксикация, гипофиз-щитовидная железа.

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: а1-антитрипсина, а2-макроглобулина и др. [1]. Учитывая, что ингибиторы протеиназ крови а1-антитрипсин и а2-макроглобулин влияют на биосинтез таких цитокинов как ИЛ-1b, ИЛ-6 и ФНО-а-предполагаемых на сегодняшний день основных «медиаторов» лихорадки, можно было предположить, что эндогенные ингибиторы протеиназ, синтезируемые гепатоцитами, имеют значение в механизмах и эффекторных 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 эндотоксиновой лихорадки.

Материал и методы

Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160 – 220 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере (40-42оС). Экспериментальную модель эндотоксиновой 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) CCI4 (из расчета 5.0 мл/кг веса). Ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-I. Активность а1-антитрипсина (а1-АТ) и а2-макроглобулина (а2-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. Моиным 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 печени. Перегревание крыс (n=12) в термокамере приводило к повышению ректальной температуры на 1.5, 2.1 и 2.4оС ($p<0.05$) 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 оС ($p<0.05$) через 120 и 180 минут после инъекции эндотоксина. Установлено, что ЛПС, через 120 мин после введения, вызывает повышение активности а1-АТ и а2-МГ в плазме крови у крыс на 30.2 % ($p<0.05$, n=7) и 16.5 % ($p<0.05$, n=6) соответственно. Активность а1-АТ и а2-МГ в плазме крови у крыс (n=7) в контроле составляла соответственно 7.1±0.38 и 2.0±0.04 мкМоль/сек л. Перегревание животных в течение 60 мин не сопровождалось достоверным изменением активности а1-АТ и а2-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±2.5 мин, а в условиях эндотоксиновой 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±2.9 и 20±2.5 мин. Выявлено, что в условиях эндотоксиновой 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 эндотоксиновой лихорадке у животных, снижается содержание трийодтиронина (Т3) в плазме крови. Однако под влиянием перегревания концентрация ТТГ в плазме крови понижалась, а при

эндотоксиновой 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 Т3 в крови у животных снижалось (на 36.0%, p<0.05), а концентрация Т4 повышалась на 26.6% (p<0.05) только на 60 мин лихорадки. Содержание ТТГ, Т3 и Т4 в плазме крови у животных контрольной группы (n=7) через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения физ. раствора составляло 1.6±0.18 и 1.4±0.16 мМЕ/л, 1.4±0.15 и 1.3±0.12 нМоль/л, 57.1±3.35 и 53.2±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 Т3 на 35.0% и 38.5% соответственно. Концентрация Т4 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 CCI4 у крыс снижается активность a1-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 CCI4 ректальная температура у крыс (n=9) понижалась на 0.9±0.12, 1.2±0.13 и 1.8±0.14 оС (p<0.05). Развитие гипотермии у животных, через 24 часа после затравки животных CCI4, сопровождалось снижением в плазме крови активности a1-АТ на 30.8% (p<0.05, n=7). Активность a2-макроглобулина в крови в этих условиях достоверно не изменялась. Интрагастральное введение животным раствора CCl4 приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ, через 12 и 24 часа от момента затравки животных CCl4, 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 CCI4 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 CCl4 у крыс (n=7) сопровождалось, через 24 часа после введения животным гепатотропного яда, снижением в плазме крови уровня Т3 на 43.4% (p<0.05), Т4 на 42.1% (p<0.05) и ТТГ – на 29.3% (p<0.05) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла).

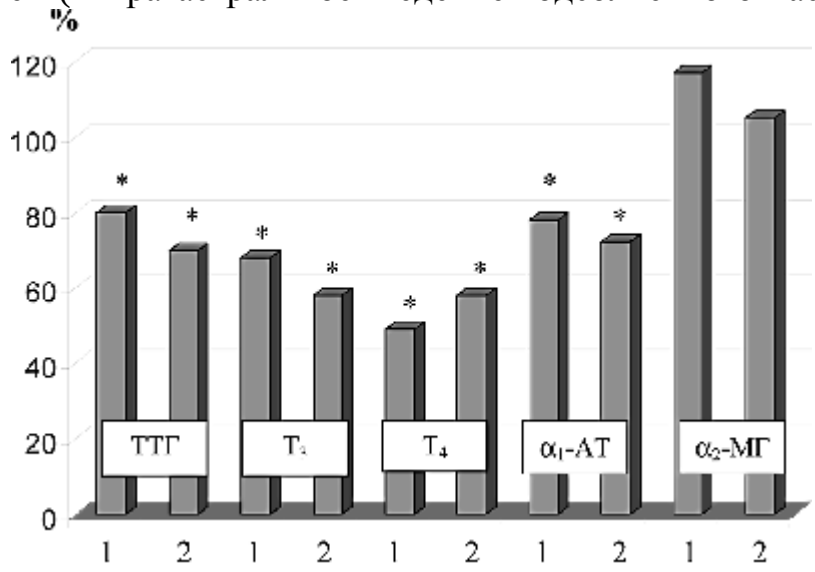

Рис. 1. Изменение содержания тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тетрайодтиронина (Т4), активности а1-антитрипсина (а1-АТ) и а2-макроглобулина (а2-МГ) в плазме крови у крыс (в % к контролю) через 12 (1) и 24 (2) час. после интрагастрального введения животным масляного раствора CCl4 в дозе 5.0 мл/кг. Количество животных в каждой группе – 8. *-Изменения достоверны по отношению к контролю ($p<0.05$).

Введение в кровоток а1-АТ, активность которого в крови при пирогеналовой лихорадке значительно возрастает, а в условиях поражения печени CCl4, приводящего к гипотермии, снижается, вызывало у животных повышение температуры тела и активности системы гипофиз-щитовидная железа. Так, а1-АТ, при внутривенном введении в дозе 20 мг/кг, повышал температуру тела у крыс на 0.9 0С ($p<0.001$, $n=6$) и 0.7 0С ($p<0.001$, $n=6$) через 120 и 180 мин после инъекции соответственно.

Выявлено, что токсическое поражение печени CCl4 приводит к снижению тепловой устойчивости животных к перегреванию. Опыты показали, что время достижения ректальной температуры у крыс 42 0С под влиянием высокой внешней температуры (40-42 0С) и время гибели животных, затравленных CCl4 значительно меньше, чем в контрольной группе (интрагастральное введение подсолнечного масла). Время жизни животных в опыте ($n=9$) и контроле ($n=7$) составляло соответственно 65±8.1 и 97±8.4 мин.

Установлено, что действие на организм высокой (40-42 0С) внешней температуры (30 мин) в условиях предварительной (за 24 часа до перегревания) затравки животных CCl4 не только усугубляет эндотоксинемию и приводит к более выраженной гипертермии, но и сопровождается менее значительным снижением концентрации Т3 в плазме крови.

Обнаружено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного интрагастральным введением масляного раствора CCl4, 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 Т4 в плазме крови. Уровень ТТГ при этом достоверно не изменялся. Содержание Т3 в плазме крови через 120 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС у крыс предварительно (за сутки) получивших интрагастрально масляный раствор CCl4 (5.0 мл/кг) по отношению к контролю – животным получившим CCl4 и физ. раствор значительно снижалось (на 50.0 %, $p< 0.05$).

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что угнетение функциональной активности печени CCl4, сопровождающееся снижением активности а1-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 а1-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 пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогеналовой лихорадке // Нейропептиды и терморегуляция.-Минск: Наука и техника, 1990.-С. 50-66.

2. Висмонт, Ф.И. Эндотоксинемия в физиологии и патологии терморегуляции // Сб. статей междунар. симпоз. ”Problems of thermoregulation in biology and medicine”. – Минск: ПЧУП Бизнесофсет. 2004. – с. 61-63.

3. Корягина, И.Ю., Заремба̀ский Р.А., Балябина М.Д. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, а1-антитрипсина и а2-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, A 61 B 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.