

РОЛЬ КЛЕТОК КУПФЕРА И α 1-АНТИТРИПСИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Целью исследования являлось выяснение роли клеток Купфера и α 1-антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии. Установлено, что недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является важным фактором формирования тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксинемии, а также в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс. Токсинемия и снижение активности детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции гепатоцитов и клеток Купфера определяют характер формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина.

Ключевые слова: эндотоксинемия, тиреоидный статус, детоксикация, терморегуляция.

F.I. Vismont, M.A. Glebov

THE ROLE OF KUPFFER CELLS AND PLASMA α 1-ANTITRYPSIN IN REGULATION OF DETOXIFICATION FUNCTION OF THE LIVER, FORMATION OF THE THYROID STATUS OF THE ORGANISM AND THERMOREGULATION DURING BACTERIAL ENDOTOXEMIA

The aim of the study was to determine the role of Kupffer cells and plasma α 1-antitrypsin in regulation of detoxification function of the liver, formation of the thyroid status of the organism and thermoregulation during bacterial endotoxemia. In experiments on rats and rabbits it has been shown, that endotoxemia and insufficiency of endotoxigenic liver function determined the character of organism thyroid status formation and thermoregulatory reactions on bacterial endotoxin action. The activity of heat production processes increase in case of endotoxine minimum concentration effect in an organism and decreases in expressed endotoxemia. The insufficiency of detoxification and endotoxin-eliminating liver functions is a basic factor transformation endotoxemia as physiological phenomenon to pathological process.

Key words: endotoxemia, thyroid status, detoxication, thermoregulation.

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы является токсинемия, выраженность которой во многом предопределяется активностью детоксика-

ционной и эндотоксинэлиминирующей функцией гепатоцитов и клеток Купфера.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению роли токсинов бактериального происхождения – эндотоксинов в процессах жизнедеятельности организма [8]. Считается, что в небольших

количествах они выполняют функцию «гормона адаптации». В противном случае, в условиях недостаточности функции клеток печени, особенно клеток Купфера – становятся болезнетворным фактором, «запускают» механизмы развития целого ряда патологических процессов и болезней [8].

В настоящее время установлено, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в регуляции температуры тела. Показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы», синтезируемых гепатоцитами [6]. Выявлено, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы [10], участвующих в регуляции температуры тела [9].

Однако изучение роли бактериальной эндотоксинемии, детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела не было предметом специального исследования.

Цель исследования – выяснение роли клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии.

Материалы и методы. Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь, а предметом исследования – процессы терморегуляции, детоксикации, активности системы гипофиз-щитовидная железа, ингибиторов протеиназ крови, температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксической лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом ($GdCl_3$), гипер- и гипотиреоза. Для создания модели эндотоксинемии, как и лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал («МЕД-ГАМАЛ» НИИЭМ РАМН) или эндотоксин *E.coli* (Sigma, USA). О степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС).

Определение содержания СМ производили методом кислотного-этанольного осаждения, разработанным В.В. Николаичиком с соавт. (1989), СТК – способом предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг внутривенно) судили по времени нахождения животных в положении на боку (Д.В. Парк, 1973).

В плазме крови экспериментальных животных определяли активность ингибиторов протеиназ α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) [7], содержание методом иммуноферментного анализа, интерлейкинов (ИЛ), а также гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (T_3) и тетраiodтиронина (T_4) радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ХОП ИБОХ НАНБ.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. В опытах на крысах и

кроликах показано, что ЛПС в различных дозах оказывает в организме животных неоднозначное влияние на процессы терморегуляции и температуру тела. В условиях эндотоксинемии, в зависимости от ее выраженности, может иметь место как повышение, так и понижение активности процессов энергообеспечения организма, процессов детоксикации и температуры тела [1,5]. Так, введенный в кровотоки ЛПС у кроликов в дозе 0,5 мг/кг или внутривенно у крыс в дозе 5,0 мг/кг вызывал развитие лихорадочной реакции и повышение температуры тела за счёт как активации процессов термогенеза, так и уменьшения теплоотдачи. В дозе 20 мг/кг и более ЛПС вызывал эндотоксический шок у крыс, приводил к снижению температуры тела и к развитию гипотермии [5].

Опыты показали, что развитие эндотоксической лихорадки сопровождается у крыс активацией процессов термогенеза, детоксикации, системы гипофиз-щитовидная железа, повышением активности α_1 -АТ и α_2 -МГ в плазме крови [3,5]. Установлено, что в выявленных изменениях при эндотоксической лихорадке на периферии имеет важное значение повышение содержания ИЛ-6, но не ИЛ-1 β в крови, а также активности системы гипофиз-щитовидная железа [4,5]. В опытах на гипо- и гипертиреоидных животных было выявлено, что именно повышение концентрации T_3 в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [2,3]. В условиях эндотоксического шока, выраженной гипотермии и эндотоксинемии, имело место снижение детоксикационной функции печени, угнетение тиреотропной функции гипофиза, снижение концентрации T_3 и повышение уровня ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 в крови [5].

Таким образом, были основания полагать, что направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обмена, процессах теплообмена и их гормонального и гуморального обеспечения при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии. Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровотоки избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и антиэндотоксической защиты. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени.

Установлено, что угнетение функциональной активности печени, её детоксикационной функции CCl_4 сопровождается у крыс и кроликов нарушением терморегуляции и взаимоотношений в системе гипофиз-щитовидная железа, проявляющимся в снижении температуры тела, тиреотропной функции гипофиза и угнетением функциональной активности щитовидной железы. Показано, что развитие гипотермии у животных в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 в значительной степени является следствием понижения концентрации йодсодержащих гормонов в крови, приводящего к снижению активности процессов химической терморегуляции [1,4].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, интрагастрально) у крыс (5,0 мл/кг) и кроликов (2,0 мл/кг) гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты так-

же показали, что в зависимости от функционального состояния печени, её детоксикационной функции одна и та же доза ЛПС может привести к повышению температуры тела, не оказывая на неё влияния или вызывать гипотермию [5]. 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 α_1 -АТ в крови [3,5]. Депрессия клеток Купфера $GdCl_3$ (10 мг/кг), угнетение их эндотоксинэлиминирующей функции, способствует повышению активности системы гипофиз-щитовидная железа на действие эндотоксина и не отражается на развитии эндотоксической лихорадки [4]. Обнаружено, что введение α_1 -АТ (20 мг/кг) в кровотоки приводит к повышению температуры тела, к стойкой и длительной гипертермии [3,6]. Действие в организме α_1 -АТ сопровождалось повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа [3,5]. Так системное действие α_1 -АТ (20 мг/кг) в организме у крыс, через 60 и 120 мин после введения в кровотоки, приводило к повышению уровня ТТГ на 33,3% ($p < 0,05$, $n=7$) и 40,6% ($p < 0,05$, $n=7$) по сравнению с контролем, который составлял $4,8 \pm 0,30$ ($n=7$) и $4,5 \pm 0,21$ ($n=7$) мМЕ/л, соответственно. В этих условиях у крыс концентрация T_3 в плазме крови возрастала на 81,8% ($p < 0,05$, $n=7$) и 56,3% ($p < 0,05$, $n=7$) и составляла $2,0 \pm 0,16$ ($n=7$) и $2,5 \pm 0,13$ ($n=7$) нМоль/л, а содержание T_4 снижалось на 28,3% ($p < 0,05$, $n=7$), только на 60 мин действия ингибитора и достигала значений $44,8 \pm 4,74$ нМоль/л ($n=7$). В опытах на кроликах ($n=7$) также установлено, что системное действие α_1 -АТ (20 мг/кг), через 30 мин после введения ингибитора в кровотоки, в условиях нарастающей гипертермии, сопровождается повышением уровня ТТГ (на 13,2%, $p < 0,05$) в плазме крови, тогда как через 60 мин после инъекции, на фоне повышения температуры тела с $38,6 \pm 0,12^\circ C$ до $39,7 \pm 0,11^\circ C$ ($p < 0,001$, $n=7$), содержание ТТГ и T_3 в крови возвращалось, по сравнению с животными контрольной группы, к исходным значениям, а уровень T_4 оставался повышенным.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о зависимости тиреоидного статуса организма от активности α_1 -АТ в плазме крови. Были основания полагать, что изменения теплообмена и процессов детоксикации у крыс и кроликов в условиях системного действия в организме α_1 -АТ, проявляющиеся развитием гипертермии, в значительной степени являются следствием повышения в плазме крови концентрации T_3 .

Известно, что конверсия тетраодтиронина в триодтиронин, в основном происходящая в печени, – одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [10]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипо- и гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени и формирование терморегуляторных реакций организма у крыс при эндотоксической лихорадке.

Установлено, что направленность и характер изменений в процессах энергетического обеспечения организма, теплообмена и детоксикации в условиях действия бактериального эндотоксина зависит от

активности системы гипофиз-щитовидная железа, уровня T_3 в крови [3,4]. Обнаружено, что α_1 -АТ плазмы крови участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введенным в организм триодтиронином [1,5]. У гипертиреоидных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность α_1 -АТ плазмы крови, процессов детоксикации и температуры тела. Выявлено, что у гипертиреоидных крыс (ежедневное введение в течение 20 дней на 1%-ном крахмальном растворе триодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) действие бактериального эндотоксина сопровождается более выраженной активацией процессов детоксикации и теплообразования, развитие эндотоксической лихорадки протекает с более высокими значениями подъема температуры тела. У крыс с экспериментальным гипотиреозом (ежедневное введение в течение 20 дней на 1%-ном крахмальном растворе тиреостатика мерказолила в дозе 25 мг/кг) развитие лихорадочной реакции на введение ЛПС характеризуется вялым течением, более низкой активностью процессов детоксикации и энергетического обеспечения организма. Действие в организме бактериального эндотоксина у таких животных не сопровождается развитием характерных изменений детоксикационной функции печени и содержания T_3 в плазме крови [1].

Следовательно, есть основания заключить, что тиреоидный статус организма и состояние печени, её детоксикационной функции, взаимосвязаны и имеют важное значение в поддержании температурного гомеостаза, а также определяют характер формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. Выявленные особенности изменения процессов детоксикации и терморегуляции в условиях действия ЛПС при гипо- и гипертиреозе позволяют говорить, что уровень йодсодержащих гормонов в крови, и триодтиронина в частности, наряду с процессами детоксикации, является важным фактором поддержания температурного гомеостаза и патогенеза эндотоксической лихорадки. Очевидно, что клетки Купфера участвуют в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при действии в организме йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Есть основания полагать, что и повышение активности α_1 -АТ в крови является ключевым звеном в процессах развития лихорадки, вызываемой бактериальным эндотоксином. Очевидно, что система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназы крови, определяя уровень «медиаторов» острофазового ответа и лихорадки, может в организме из фактора регуляции стать фактором патогенеза.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что направленность и характер изменений процессов теплообмена, детоксикации и их гормонального и гуморального обеспечения, возникающих под влиянием бактериального эндотоксина, зависят от функционального состояния гепатоцитов и клеток Купфера. Токсинемия и снижение активности детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции гепатоцитов и клеток Купфера определяют характер формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактери-



ального эндотоксина. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического обеспечения организма, детоксикации и системы гипофиз-щитовидная железа. Учитывая, что выраженность эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в общий кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени, есть основания считать, что их недостаточность является важным фактором формирования тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксинемии, а также в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

Литература

1. Висмонт, Ф.И. Механизмы изменения температуры тела у крыс и кроликов в зависимости от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / Ф.И. Висмонт // Функциональная система организма в норме и при патологии: сб. науч. тр.; под ред. В.С. Улащика, А.Г. Чумака. – Минск: РИВШ. – 2008. – С. 80-84.
2. Висмонт, Ф.И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф.И. Висмонт, С.А. Артюшкевич // Белорусский мед. журнал. Минск, 2005. – Т. 13, № 13. – С. 45-47.
3. Висмонт, Ф.И. Об участии a_1 -антитрипсина в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, процессов детоксикации и температуры тела при перегревания и эндотоксिनотоксической лихорадке / Ф.И. Висмонт, Л.Г. Шуст // Мед. журнал. Минск, 2006. – № 4. – С. 38-39.
4. Висмонт, Ф.И. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / Ф.И. Висмонт, К.Н. Грищенко // Здравоохранение, 2001. – № 8. – С. 29-31.
5. Висмонт, Ф.И. Эндотоксинемия и дизрегуляторная патология / Ф.И. Висмонт, А.Ф. Висмонт // Новости мед.-биол. наук. – 2008. – № 1-2. – С. 41-46.
6. Гурин, А.В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А.В. Гурин. – Минск: Технопринт, 2003. – 124 с.
7. Корягина, И.Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, a_1 -антитрипсина и a_2 -макроглобулина в гастроэнтерологической практике / И.Ю. Корягина, Р.А. Зарембский, М.Д. Бялябина // Лаб. дело. – 1990. – № 2. – С. 72-73.
8. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксической теории в физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Бюл. экпер. биол. и мед. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98-109.
9. Clark, W.G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W.G. Clark, J.M. Lipton // Pharmacol. Ther. – 1983. – Vol. 22, № 1. – P. 249-297.
10. Kelly, G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G.S. Kelly // Altern. Med. Rev. – 2000. – № 4. – P. 306-333.