

NO-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА ДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Висмонт Ф.И., Глебов А.Н., Микулич А.Т.

Белорусский государственный медицинский университет,
Минск

Введение. Известно, что печень играет важную роль в метаболизме тиреоидных гормонов [4], участвующих в регуляции температуры тела [3]. Показано, что монооксид азота (NO) имеет значение в регуляции функционального состояния печени [2], терморегуляции [5], в патогенезе эндотоксинемии [1, 2]. Однако роль NO в механизмах регуляции температуры тела и уровня тиреоидных гормонов при действии бактериального эндотоксина в условиях функциональной недостаточности печени не была предметом специального комплексного исследования.

Целью исследования было выяснение значимости NO в формировании тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина в условиях токсического поражения печени.

Методы исследования. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160-220 г и кроликах самцах массой 2,5-3,5 кг. Для создания модели эндотоксической лихорадки применяли бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *Escherichia coli* (Serotype 0111:B4, «Sigma», США), который вводили кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг, крысам внутривентально в дозе 5,0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным раствора четырёххлористого углерода (CCl₄), приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, из расчета 2,0 мл/кг. Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом. Содержание в плазме крови тиротропного гормона (ТТГ) и йодсодержащих гормонов щитовидной железы (трийодтиронина – Т₃, тироксина – Т₄) определяли

радиоиммунным методом тест-наборами ХОП ИБОХ НАН Беларуси. У крыс и кроликов ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Все данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($\bar{x} \pm s_x$). Результаты считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ($n=12$) ЛПС ($5,0$ мкг/кг) приводит к медленному нарастанию температуры тела и слабовыраженной гипертермии. Температура тела повышалась на $1,3^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) и $1,2^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) через 120 и 180 мин. после инъекции экзопирогена и составляла $38,9 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и $38,8 \pm 0,12^\circ\text{C}$. Введение в кровоток ЛПС ($0,5$ мкг/кг) кроликам ($n=9$) приводило к быстрому и значительному повышению у животных ректальной температуры. Температура тела возрастала на $0,6^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$), $1,3^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) и $1,6^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) через 30, 60 и 120 мин. после введения эндотоксина. Действие ЛПС у крыс ($n=10$) приводило через 120 и 180 мин. после введения экзопирогена к повышению уровня ТТГ в плазме крови на $33,3\%$ ($p < 0,05$) и $38,5\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, соответственно. В этих условиях у крыс через 180 мин. от момента инъекции эндотоксина содержание T_3 в крови снижалось на $30,2\%$ ($p < 0,05$), а концентрация T_4 возрастала на $24,3\%$ ($p < 0,05$).

Установлено, что затравка крыс CCl_4 через 24 и 48 час. от момента введения гепатотропного яда приводила к снижению температуры тела на $1,2 \pm 0,13^\circ\text{C}$ ($n=12$) и $1,5 \pm 0,13^\circ\text{C}$ ($n=10$), соответственно. Интрагастральное введение крысам CCl_4 приводило через 24 и 48 час. после затравки к снижению по сравнению с контролем (введение в желудок подсолнечного масла) в плазме крови у животных содержания ТТГ, T_3 и T_4 на $28,6\%$ ($p < 0,05$, $n=10$) и $43,0\%$ ($p < 0,05$, $n=9$), $44,3\%$ ($p < 0,05$, $n=10$) и $50,8\%$ ($p < 0,05$, $n=9$), $62,7\%$ ($p < 0,05$, $n=10$) и $39,6\%$ ($p < 0,05$, $n=9$). В опытах на крысах и кроликах обнаружено, что пиретическая реакция на ЛПС предупреждается предварительным интрагастральным введением животным (за 24 часа до инъекции ЛПС) раствора CCl_4 . Действие ЛПС в этих условиях не только не вызывало повышения температуры тела, но и сопровождалось более

значительным снижением в плазме крови концентрации T_3 и повышением, а не понижением, как у животных контрольной группы, в ней концентрации T_4 .

Установлено, что предварительное введение в организм кроликам ингибитора синтеза NO N^G -нитро-L-аргинина (L-NNA, Sigma, США) в дозе 20 мг/кг не только ослабляет лихорадочную реакцию на действие ЛПС, но и препятствует активации системы гипофиз - щитовидная железа в этих условиях. Предварительное введение в организм L-NNA не только ослабляло лихорадочную реакцию на ЛПС, но и развитие гипотермии на интрагастральное введение CCl_4 у крыс. Действие CCl_4 в условиях предварительного внутрибрюшинного введения L-NNA через 24 часа после введения в желудок гепатотропного яда приводило к менее значительному по сравнению с контролем (действие CCl_4) повышению активности АЛАТ и АсАТ в плазме крови на 26,7%, ($p < 0,05$, $n=7$) и 24,0% ($p < 0,05$, $n=7$). Действие CCl_4 в условиях блокады синтеза NO в организме сопровождалось и менее значимым снижением уровней T_3 (на 26,2%, $p < 0,05$), T_4 (на 44,7% $p < 0,05$) и увеличением концентрации ТТГ (на 59% $p < 0,05$) в плазме крови по сравнению с соответствующим контролем (действие CCl_4).

Выводы. Таким образом, выявленные особенности изменения тиреоидного статуса и температуры тела у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 связаны с изменением активности процессов образования NO.

ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт Ф.И. Механизмы изменения температуры тела у крыс и кроликов в зависимости от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / Функциональное состояние организма в норме и при патологии: Сб. науч. тр. под ред. В.С. Улащика, А.Г. Чумака. – Мн.: РИВШ. – 2008. – С. 80-84.
2. Тейлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функция // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып.7. – С. 905-923.
3. Clark W.G., Lipton J.M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation // Pharmacol. Ther. – 1993. – Vol. 22. – P. 249-297.
4. Kelly G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review // Altern. Med. Rev. – 2000. – № 4. – P. 306-333.
5. Schmid H.A., Riedel W., Simon E. Role of nitric oxide in temperature regulation // Prog. Brain Res. – 1998. – Vol. 115. – P. 87-110.