

## ОБ УЧАСТИИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Ф.И. Висмонт, А.Ф. Висмонт

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь,*

**Введение.** Известно, что дизрегуляция лежит в основе многих патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции гепатоцитов.

В последние годы показано, что между функциональным состоянием печени, активностью подкорковых структур мозга, L-аргинин-NO системы печени и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы», во многом являющимися эндогенными ингибиторами протеиназ и синтезируемых гепатоцитами, существует тесная взаимосвязь [3,4,5]. Установлено, что при различных септических состояниях возрастает содержание в крови ингибиторов протеиназ:  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ),  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) и др. Можно было предположить, что L-аргинин-NO система и эти эндогенные ингибиторы протеиназ участвуют в механизмах регуляции вегетативной функции и имеют значение для взаимодействия различных органов и систем при эндотоксинемии.

Целью исследований было выяснение значимости детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляторной патологии.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь. Предметом исследования – процессы терморегуляции, детоксикации, активность ингибиторов протеиназ крови, адренореактивных систем гипоталамической области мозга, а также активность системы гипофиз-щитовидная железа.

В работе использованы известные экспериментальные модели: эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени, гипер- и гипотиреоза, а также применялись современные биохимические, физиологические, радиоиммунные и иммуноферментные методы исследования.

В опытах на кроликах и крысах изучались в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процесса 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 – сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы митохондрий печени, уровень глю-

козы и НЭЖК 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). В плазме крови животных определяли концентрацию общего белка, альбумина, свободных аминокислот, активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ.

Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов радиоиммунологическим методом. Активность системы гипофиз-щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: ТТГ, три- (Т<sub>3</sub>) и тетраiodтиронина (Т<sub>4</sub>). 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 исследования и их обсуждение.** В опытах на крысах и кроликах показано, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной регуляции при действии бактериального эндотоксина (ЛПС) зависят от выраженности эндотоксинемии, состоянии детоксикационной функции печени. Установлено, что в условиях действия в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз-щитовидная железа.

Введение в кровоток ЛПС (липополисахарида E.Coli, Sigma) кроликам (0.5 мкг/кг) или внутривенно крысам (5.0 мкг/кг) приводило, наряду с повышением температуры тела, к активации детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержания СМ в плазме крови [3,4]. Развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождалось уменьшением в плазме крови концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и повышением активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ [3,4]. Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 $\beta$ , а также активация системы гипофиз-щитовидная железа [4]. В опытах на гипо- и гипертиреодных животных нами было выявлено, что именно повышение концентрации трийодтиронина в крови имеет важное значение для усиления процессов термогенеза и детоксикации [4].

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>. Следовательно, были основания полагать, что ЛПС в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем и детоксикационной функции печени. Действие ЛПС эндотоксина в больших дозах приводит к резкому повышению уровня ИЛ-1 $\beta$  в крови, к плюриорганной недостаточности, к угнетению процессов жизнедеятельности [4] .

Установлено, что изменение вегетативных функций организма и, в частности, теплообмена при эндотоксиновой лихорадке является следствием понижения активности  $\alpha$ -адренореактивных систем гипоталамической области мозга, которые возникают в результате сдвигов в работе центральных пептидэргических механизмов, проявляющихся повышением содержания  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе [1]. Выявлено, что повышение содержания  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе способствует угнетению активности центральных  $\alpha$ -адренореактивных систем 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 [2].

Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам <sup>14</sup>C-аргинина солянокислого (0.6 МБК/кг) на высоте лихорадки (через 60 мин после инъекции липополисахарида) 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%,  $p < 0.05$ ) [2]. По-видимому, в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся повышением температуры тела, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса и продолговатого мозга, т.е. ведущими центрами регуляции вегетативных функций [2,4].

В опытах на крысах установлено, что после введения в желудочки мозга аргинина солянокислого (100 мкг) изменяются хемореактивные свойства церебральных нейронов, проявляющиеся в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов цен-

трального действия 1-норадреналина и ацетилхолина. Выявлено, что центральное действие 1-норадреналина (10 мкг) в условиях предварительного (за 15 мин) введения в желудочки мозга 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 [2,4].

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 хемореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину [2,4].

Опыты показали, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена при действии ЛПС зависят от выраженности эндотоксинемии и состояния детоксикационной 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, снижается температура тела, активность  $\alpha_1$ -АТ, а также содержание общего белка и альбуминов в плазме крови [3,4]. 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].

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $CCl_4$  гипертермическая реакция на ЛПС не возникает. Выявлено, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции, действие эндотоксина в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывать на нее влияния или вызывать гипотермию [3,4]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной заправки животного  $CCl_4$  усугубляет нарушения в системе гипофиз-щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением концентрации  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови [3].

Опыты показали, что введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ приводит к стойкой и длительной гипертермии [1,3]. Также установлено, что действие в организме  $\alpha_1$ -АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа [3,4].

**Заключение.** Полученные данные дают основание говорить о том, что изменения в

аппарате нервной и эндокринной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма 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.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт, Ф.И. Об участии пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции / Ф.И. Висмонт // В кн: Нейропептиды и терморегуляция / Под ред. В.Н. Гурина. – Минск. - 1990. – С 50-65.
2. Висмонт, Ф.И. Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях экспериментальной лихорадки / Ф.И. Висмонт, Ю.Н. Степаненко // Весці Акадэміі Навук Беларусі. Серыя хім. навук. 1997. – №2. – С. 102-106.
3. 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.
4. Висмонт, Ф.И. Эндотоксемия в физиологии и патологии терморегуляции / Ф.И. Висмонт // Сб. статей симпоз. «Problems of thermoregulation in biology and medicine» / Под ред. В.Н. Гурина и др. – Минск: ПЧУП Бизнесофсет. - 2004. – С. 61-63.
5. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2014. - № 4 (50). – С. 75-79.