

**ОБ УЧАСТИИ КЛЕТОК КУПФЕРА В РЕГУЛЯЦИИ
ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, ТЕМПЕРАТУРЫ
ТЕЛА И ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА
ОРГАНИЗМА ПРИ СТРЕССЕ, ВЫЗВАННОМ
БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭНДОТОКСИНОМ**

*Ф.И. Висмонт, А.В. Полевой, А.Т. Микулич
Минск, УО «БГМУ»*

Общеизвестно, что в процессах детоксикации и обезвреживания эндотоксинов определяющее значение имеют две большие популяции клеток печени: гепатоциты и клетки Купфера (КК). Установлено, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [2, 5] имеющих особое значение в процессах детоксикации и регуляции температуры тела [1, 4]. Однако участие КК в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, процессов детоксикации и теплообмена при стрессе, вызванным бактериальным эндотоксином не было предметом специального комплексного исследования.

Целью настоящего исследования явилось выяснение значимости клеток Купфера в регуляции детоксикационной функции печени, температуры тела и формировании тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксинемии.

Материал и методы. Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь, а предметом исследования – процессы детоксикации, активность системы гипофиз – щитовидная железа и температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четырёххлористым углеродом (CCl_4), гипер- и гипотиреоза. Для создания модели эндотоксиновой лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. Coli* (Sigma, США). Селективную депрессию КК вызывали у животных введением в кровотока раствора гадолиния хлорида ($CdCl_3$, Sigma) в дозе 10 мг/кг. Считается, что $CdCl_3$ избирательно блокирует КК [1, 3]. О 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 содержание гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (T_3) и тетраiodтиронина (T_4) радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Температуру тела измеряли термометром ТПЭМ-1.

Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Внутривентриальное введение крысам ($n=12$) ЛПС (5,0 мкг/кг) приводило к повышению температуры тела на $1,3^{\circ}C$, $1,2^{\circ}C$, $1,6^{\circ}C$, $1,3^{\circ}C$ и $0,6^{\circ}C$ ($p<0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин. после инъекции эндотоксина и которая составляла $38,8\pm 0,10$; $38,7\pm 0,12$; $39,1\pm 0,10$; $38,8\pm 0,13$ и $38,1\pm 0,12^{\circ}C$ соответственно. Установлено, что у гипертиреозидных крыс (через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения T_3 в дозе 30 мг/кг) активируются процессы детоксикации и повышается температура тела на $0,7^{\circ}C$ ($p<0,05$, $n=8$). ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась на 27,2% ($p<0,05$, $n=7$) и составляла $20,9\pm 2,3$ мин. Содержание в плазме крови СМ снижалось на 23,5% ($p<0,05$, $n=7$), а степень ее токсичности уменьшалась на 19,2% ($p<0,05$, $n=7$).

Выявлено, что у гипертиреозидных крыс действие ЛПС сопровождается более выраженной активацией процессов детоксикации и теплообразования, а развитие эндотоксиновой лихорадки протекает с более высокими значениями подъёма 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 ЛПС характеризуется вялым течением, более низкой активностью процессов детоксикации и энергетического обеспечения организма. Действие в организме ЛПС у таких животных не сопровождается развитием характерных изменений детокси-кационной функции печени и содержания трийодтиронина в крови.

Выявлено, что в условиях поражения печени CCl_4 у животных угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела, концентрация T_3 , T_4 и ТТГ в плазме крови. Так через 12 и 24 часа после введения в желудок раствора CCl_4 у крыс ректальная температура снижа-

лась, соответственно, на $1,2 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=12$) и на $1,7 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=10$). Действие CCl_4 приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Острое токсическое поражение печени CCl_4 у крыс ($n=8$) сопровождалось также угнетением системы гипофиз-щитовидная железа.

Выявлено, что в условиях депрессии КК CdCl_2 (10 мг/кг), наряду с активацией процессов энергетического обмена, повышением температуры тела и развитием кратковременной и не выраженной гипертермии, уровень СМ в плазме крови и её токсичность в сравнении с контролем (введен физраствор), достоверно не изменяются. Однако ПНС через 12 часов после инъекции ингибитора КК сокращалась на 19,0% ($p < 0,05$).

Действие CCl_4 (5,0 мл/кг) через 12 и 24 часа после интрагастрального введения препарата сопровождалось у крыс, которым предварительно, за 12 часов до инъекции гепатотропного яда, ввели в кровоток ингибитор КК CdCl_2 (10 мг/кг), менее значимым понижением температуры тела и не столь значительным повышением токсичности плазмы и уровня СМ в ней. Так, температура тела у крыс контрольной группы, которым предварительно за 12 часов до интрагастрального введения масляного раствора CCl_4 внутривенно ввели физраствор, под влиянием CCl_4 через 12 и 24 часа от момента введения гепатотропного яда понижалась на $1,2^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=10$) и $1,5^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$), а в опыте, в условиях предварительного введения в кровоток CdCl_2 , через 12 часов и сутки после введения CCl_4 , снижалась на $0,4^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=7$) и $0,7^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=7$) соответственно.

В условиях поражения печени CCl_4 , действия эндотоксина усугубляло нарушения в системе гипофиз-щитовидная железа, вызаемая гепатотропным ядом и не приводило к повышению температуры тела. Депрессия клеток Купфера ослабляла гепатотропное действие CCl_4 , его угнетающее влияние на процессы детоксикации и теплообмена и способствовала повышению активности системы гипофиз-щитовидная железа на действие ЛПС и не отражалась на развитии эндотоксиновой лихорадки.

Заключение. Очевидно, что не только от функционального состояния системы гипофиз-щитовидная железа, но и от активности КК, зависит тиреоидный статус организма, температура тела и активность процессов детоксикации при стрессе вызываемом бактериальным эндотоксином.

Список литературы

1. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени // Пат. физиология и эксперим. медицина. 1985. № 4. С. 80–86.
2. Туракулов Я.Х., Ташкоджаева Т.П., Артыкбаева Г.М. Активность конверсии тироксина в трийодтиронин в печени и почках крыс // Пробл. эндокринологии. 1991. Т. 37, № 4. С. 44–46.
3. Sehic E., Hunter W.S., Ungar A.L., Blatteis C.M. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and prooptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs // Annals N.Y. Acad. Sci., 1997. Vol. 813. P. 448-452.
4. Clark W.G., Lipton J.M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation // Pharmacol. Ther. 1983. Vol. 22. P. 249-297.
5. Greg Kelly N.D. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review // Altern. Med. Rev. 2000. Aug. 5 (4). P. 306-333.