

## РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ КРОВИ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ

*О.Г. Шуст, Э.Н. Кучук, Л.Г. Шуст  
Минск, УО «БГМУ»*

В последние годы рядом исследователей показана тесная взаимосвязь между повышением функциональной активности терморегуляторных структур мозга в условиях лихорадочных состояний и уровнем в крови так называемых белков «острой фазы», некоторые из которых являются эндогенными ингибиторами протеиназ ( $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин и др.) и синтезируются гепатоцитами 1, 2, 3, 5. Однако данные о роли эндогенных ингибиторов протеиназ в формировании сосудистых терморегуляторных реакций на действие бактериальных эндотоксинов отсутствуют.

Целью работы было выяснение значимости эндогенных ингибиторов протеиназ крови в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинеми.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на взрослых белых крысах и кроликах обоего пола. Бактериальный липополисахарид (ЛПС) – пирогенал («МЕДГАМАЛ» НИИЭМ РАМН) вводили крысам внутривентриально в дозе 5 мкг/кг, кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора  $CCl_4$  (приготовленного на подсолнечном масле 1:1) в дозе 5,0 мл/кг. Активность  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ), и трипсиноподобную протеолитическую активность (ТПА) в плазме крови определяли по методу И.Ю. Корягиной и соавт. 4. У крыс и кроликов температуру кожи и ректальную измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Все полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Внутривентриальное введение крысам (n=12) ЛПС приводит к медленному нарастанию температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Введение в кровяной ток ЛПС кроликам (n=9) приводит к быстрому и значительному повышению у животных ректальной температуры. Через 30 мин. от момента введения ЛПС отмечалась вазо-

констрикция и температура кожи уха кролика понижалась более чем на 2°C ( $p < 0,05$ ).

Введение ЛПС (5,0 мкг/кг), через 120 и 180 мин. после инъекции, в условиях развивающейся лихорадки вызывало повышение в плазме крови у крыс на 28,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и 30,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) активности  $\alpha_1$ -АТ. Трипсиноподобная активность плазмы крови крыс в этих условиях (через 120 и 180 мин. после инъекции ЛПС) понижалась на 24% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и 35,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ).

Опыты показали, что введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ приводит к изменениям показателей теплообмена и температуры тела у крыс и кроликов. Так, внутривенное введение (в боковую вену хвоста) крысам ( $n=8$ )  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20 и 10 мг/кг вызывало повышение ректальной температуры соответственно на 1,0°C ( $p < 0,05$ ) и 0,9°C ( $p < 0,05$ ), 0,6°C ( $p < 0,05$ ) и 0,5°C ( $p < 0,05$ ) через 60 и 120 мин. после инъекции препарата. Внутривенное введение  $\alpha_1$ -АТ в дозе 1 и 5 мг/кг не оказывало влияния на температуру тела. Введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20 мг/кг приводило у кроликов ( $n=8$ ) к повышению температуры тела на  $1,0 \pm 0,11$ °C ( $p < 0,05$ ) через 60 мин. и на  $1,3 \pm 0,10$ °C ( $p < 0,05$ ) через 120 мин. Длительность гипертермии составляла 4 - 5 часов.

Введение в кровоток кроликам бычьего альбумина в дозе 20 мг/кг, а также контрикала (10 и 100 мг/кг) и гордокса (10000 ед./кг) влияния на температуру тела не оказывала. В условиях острого токсического поражения печени  $CCl_4$  у крыс развивается стойкая и выраженная гипотермия, сопровождающаяся снижением активности  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови.

**Заключение.** Действие липополисахарида в организме приводит к повышению температуры тела и активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови. Угнетение функциональной активности печени  $CCl_4$  сопровождается снижением активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в плазме и температуры тела. Введение в кровоток  $\alpha_1$ -антитрипсина вызывает повышение температуры тела. По-видимому, повышение активности эндогенных ингибиторов протеиназ крови является важным фактором формирования сосудистых терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

#### Список литературы

1. Висмонт Ф.И. Зависимость терморегуляции от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / В сб.: Нейрогуморальные механизмы регуляции функции в норме и патологии / Отв. ред. В.Н. Гурин. - Минск: Бизнесофсет, 2007. - С. 54-58.
2. Гурин В.Н. О значении ингибиторов протеиназ в процессах, обеспечивающих сопряжение деятельности функциональных систем организма / В.Н. Гурин, Д.Б. Сандаков, А.В. Гурин // Вестник РАМН. - 1999. - №6. - С.25-29.
3. Гурин А.В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе. - Мн.: УП «Технопринт», 2003. - 124с.
4. Корягина И.Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической практике / И.Ю. Корягина, Р.А. Зарембский, М.Д. Балябина // Лаб. дело. - 1990. - №2. - С.72-73.
5. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase respons // J. Pathol. - 1997. - Vol. 181, №3. - P. 257-266.