

Государственное ведущее высшее учебное учреждение  
«Белорусский государственный медицинский университет»

УДК 616.36-002-008.9-092:576.8.097.29

**ГРИЩЕНКО**  
**Кирилл Николаевич**

Роль гепатоцитов и звёздчатых макрофагов печени  
в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на дей-  
ствие бактериального  
эндотоксина

14.00.16 – Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Минск, 2002**

Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Висмонт Ф.И.**  
Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической физиологии

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор,  
член-корреспондент НАН Беларуси **Солтанов В.В.**  
Институт физиологии НАН Беларуси,  
лаборатория физиологии афферентных систем

доктор медицинских наук **Нечипуренко Н.И.**  
Научно-исследовательский институт неврологии и нейрохирур-  
гии,  
экспериментальный отдел

**Оппонирующая организация:**

Гродненский государственный медицинский университет

**Защита состоится «\_\_» декабря 2002 г. в \_\_ часов на заседании со-  
вета по защите диссертаций Д 03.18.09 при Белорусском государственном  
медицинском университете (220116, г. Минск, просп. Дзержинского,  
83; тел. 272-55-98).**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государст-  
венного медицинского университета.

Автореферат разослан «\_\_» ноября 2002 года

Учёный секретарь  
совета по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент  
вич

А.И. Герасимо-

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Проблеме температурного гомеостаза и механизмов регуляции процессов жизнедеятельности организма при лихорадке посвящено большое число исследований. Тем не менее, до настоящего времени, очень мало известно о значимости эндотоксемии и процессов детоксикации в терморегуляции и в патогенезе лихорадки, в частности. В то же время исследования механизмов нарушений жизнедеятельности и её поддержания при лихорадочных состояниях будут способствовать разработке новых методов оптимальной коррекции и поддержания функций при целом ряде заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающихся повышением температуры тела, а также повышению устойчивости организма к действию эндотоксинов [Висмонт Ф.И., Гурин В.Н., 1985; Висмонт Ф.И., 1990; Гурин В.Н., 1989; 1993; Sechic E. et al., 1997; Zeisberger E., 1998; Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 2000, 2001].

Общеизвестно, что ведущим звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и различных заболеваниях является интоксикация цитокинами, микробными токсинами и продуктами метаболизма, выраженность которой предопределяется активностью детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени.

В литературе имеются сведения о том, что между процессами детоксикации и регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь [Sechic E. et al., 1997; Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999, 2000, 2001; Кучук Э.Н., Висмонт Ф.И., 2001]. В ряде наблюдений прослежено соответствие между повышением уровня эндотоксинов в крови, признаками недостаточности печени и развитием лихорадочного состояния [Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999, 2000, 2001]. Однако механизмы их взаимодействия слабо изучены и во многом не ясны. Известно, что в процессах детоксикации в условиях эндотоксемии задействованы две большие популяции клеток печени: гепатоциты и звёздчатые макрофагоциты (клетки Купфера). Однако работы о роли клеток Купфера, их эндотоксин-обезвреживающей функции в патогенезе эндотоксиновой лихорадки практически отсутствуют, хотя в литературе есть указания на то, что эндотоксины в общей циркуляции появляются при блокаде купферовских клеток и, наоборот, исчезают при их активации [Цырендоржиев Д.Д. и др., 1995; Sechic E. et al., 1997].

В последнее время установлено, что патогенные эффекты эндотоксина на метаболизм и функции различных клеток, и гепатоцитов, в частности, связаны с усиленной продукцией активированными макрофагами, а особенно клетками Купфера, целого ряда цитокинов – важнейших «медиаторов» острофазового ответа и лихорадки, под воздействием которых происходят изменения в системе нейроэндокринной регуляции функции органов и систем [Saad V. et al., 1995; Тэйлор Б.С. и др., 1998].

Рядом исследований показано, что печень играет важную роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивая регуляцию их обмена и

поддержание оптимальной концентрации в крови [Фабри З.П. и др. 1985; Туракулов Я.Х. и др., 1991; Кубарко А.И., Yamashita S. 1998]. Установлено, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [Фабри З.П. и др. 1985; Туракулов Я.Х. и др. 1991], участвующих в регуляции температуры тела [Clark W.G., Lipton J.M., 1983; Божко А.П., Городецкая И.В. 1998; Герасевич А.П. и др. 1999; Кучук Э.Н., Висмонт Ф.И. 2001]. В некоторых исследованиях показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы» [Abul H.T. et al., 1997; Сандаков Д.Б. 1999; Висмонт Ф.И., Шуст О.Г. 1999, 2000] во многом синтезируемых гепатоцитами [Northemann W. 1983; Moshage H. et al. 1997]. Получены доказательства роли детоксикационной функции печени и синтезируемых гепатоцитами ингибиторов протеиназ в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина [Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999, 2000, 2001]. Однако участие гепатоцитов и клеток Купфера в терморегуляции не было предметом специального комплексного исследования. Механизмы их взаимодействия при лихорадочных состояниях до сих пор не изучены. Исследования же с целью выяснить особенности изменения активности щитовидной железы и температуры тела при действии эндотоксина в условиях депрессии купферовских клеток вообще не проводились. Выяснение роли детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени в поддержании тиреоидного статуса и формировании терморегуляторных реакций организма при действии бактериальных эндотоксинов является не только целесообразным в плане решения прикладной проблемы повышения резистентности к действию пирогенных факторов, но и перспективным, так как может послужить основой нового направления в термофизиологии и ускорить разработку клинических аспектов проблемы лихорадочных состояний организма.

**Связь работы с крупными научными программами.** Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы, проводимой на кафедре патологической физиологии БГМУ, и является составной частью тем «Роль функциональной недостаточности печени в механизмах регулирования теплового гомеостаза и терморезистентности» (№ государственной регистрации 1998877) и «Экспериментальное изучение роли детоксикационной функции печени и ингибиторов протеиназ крови, ею синтезируемых, в механизмах регулирования теплового гомеостаза и терморезистентности» (№ государственной регистрации 20004082), входящих в Государственную программу фундаментальных исследований на 2001-2005 г.г.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой гепатоциты и звёздчатые макрофагоциты печени регулируют формирование тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

Для достижения данной цели были поставлены следующие основные задачи:

1. Изучить влияние внутривенного введения ингибитора купферовских клеток хлорида гадолиния на процессы терморегуляции и температуру тела у крыс и кроликов.
2. Исследовать детоксикационную функцию печени у крыс и кроликов в условиях поражения печени четырёххлористым углеродом и угнетения клеток Купфера хлоридом гадолиния и дать ей сравнительную оценку.
3. Установить характер изменений содержания некоторых интерлейкинов и гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в плазме крови у крыс в условиях депрессии клеток Купфера хлоридом гадолиния.
4. Выявить особенности влияния интрагастрального введения трийодтиронина на температуру тела, процессы детоксикации и энергообеспечения организма в условиях угнетения купферовских клеток хлоридом гадолиния.
5. Изучить особенности формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие эндотоксина в условиях поражения печени четырёххлористым углеродом и хлоридом гадолиния и дать им сравнительную оценку.
6. Выяснить особенности влияния интрагастрального введения четырёххлористого углерода на температуру тела, тиреоидный статус организма и детоксикационную функцию печени в условиях депрессии клеток Купфера хлоридом гадолиния.

**Объект и предмет исследования.** Объект исследования – беспородные крысы и кролики самцы, изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма). Предмет исследования – процессы детоксикации, активность ГГНС, системы гипофиз-щитовидная железа и температура тела.

**Гипотеза.** Состояние детоксикационной, эндотоксин-обезвреживающей функции печени и уровень трийодтиронина в крови, определяя степень эндотоксемии в организме и регулируя в нём активность процессов теплообразования, имеющих важное значение в механизмах терморегуляции и развития лихорадки, определяют температурный гомеостаз и вносят значительный вклад в механизмы его поддержания и формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

**Методология и методы проведения исследования.** В работе использованы известные экспериментальные модели: эндотоксиновой лихорадки, гипертиреоза, острого токсического поражения печени и депрессии клеток Купфера, а также применялись современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные и фармакологические методы исследования.

Для создания общепринятой модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид – пирогенал. Острое токсическое по-

ражение печени вызывали интрагастральным введением животным масляного раствора четырёххлористого углерода. Селективную депрессию клеток Купфера вызывали у животных введением в кровоток раствора хлорида гадолиния. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид, соответствующий по строению и действию естественному гормону щитовидной железы.

В опытах на крысах и кроликах изучали в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции. О процессах химической терморегуляции у экспериментальных животных судили по таким показателям, как количество потребляемого животными кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени (сукцинат-дегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы), уровень общих липидов, неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы в крови. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна, содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» и степени её токсичности. Выраженность цитолиза в печени оценивали по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы и её отношению к аспартатаминотрансферазе. Содержание интерлейкинов определяли методами иммуноферментного анализа. Активность ГГНС и системы гипофиз-щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: АКТГ, тиреотропного гормона, кортизола, три- и тетраiodтиронина.

**Научная новизна и значимость полученных результатов.** Впервые проведено комплексное исследование роли детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени в механизмах формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. В результате изучения роли функций печени в терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке получены новые данные о том, что температура тела и тиреоидный статус организма зависят от состояния детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени. В условиях токсического поражения печени четырёххлористым углеродом, угнетения её детоксикационной функции, снижаются уровень тиреотропного гормона, три- и тетраiodтиронина в плазме крови, температура тела и развивается гипотермия. Депрессия клеток Купфера хлоридом гадолиния, угнетение их эндотоксин-обезвреживающей функции сопровождается повышением активности системы гипофиз-щитовидная железа, температуры тела и приводит к гипертермии.

Выявленные неизвестные ранее особенности и закономерности терморегуляции в условиях функциональной недостаточности печени, её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функции, позволяют рассматривать процессы детоксикации и уровень трийодтиронина в крови, как важные факторы поддержания температурного гомеостаза.

Впервые экспериментально обосновано предположение, согласно которому гепатоциты и клетки Купфера регулируют формирование тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

Впервые показано, что тиреоидный статус организма, состояние детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени определяют характер формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина.

Впервые изучено влияние экзогенного трийодтиронина на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции клеток Купфера. Получены убедительные доказательства того, что угнетение клеток Купфера хлоридом гадолиния препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина.

Впервые показано, что депрессия клеток Купфера – важнейший фактор формирования гипертиреоидного состояния организма, повышения детоксикационной функции печени и температуры тела.

**Практическая значимость полученных результатов.** Получены данные, свидетельствующие о регуляторной роли гепатоцитов и звёздчатых макрофагов печени, их детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций в механизмах формирования тиреоидного статуса организма и регуляции температуры при эндотоксиновой лихорадке, которые расширяют и углубляют существующие представления о механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

Результаты исследований, свидетельствующие о роли детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени в регуляции метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке, являются новым важным вкладом в физиологию и патологию терморегуляции. В работе впервые показано значение функционального состояния клеток Купфера в процессах энергообеспечения организма и терморегуляции, в формировании тиреоидного статуса и регуляции детоксикационной функции печени при эндотоксиновой лихорадке, что имеет важное значение для понимания этиологии и патогенеза состояний, сопровождающихся повышением температуры тела.

Материалы исследований имеют прикладное значение, так как обосновывают возможность направленного фармакологического воздействия на функциональную активность гепатоцитов и клеток Купфера, их детоксикационную и эндотоксин-обезвреживающую функции с целью коррекции метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы и процессов теплообмена при лихорадке и повышения устойчивости организма к действию эндотоксинов и других пирогенных факторов.

Основные результаты работы и выводы, сделанные на их основе, используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии Витебского и Гродненского медицинских университетов, кафедре патологической физиологии Белорусского государственного медицинского университета, при проведении научных исследований в лаборатории физиологии афферентных систем Института физиологии НАН РБ, а также могут быть использованы

в научно-исследовательской работе и учебном процессе иных медицинских вузов, университетов по соответствующим разделам нормальной и патологической физиологии, написанию учебных пособий.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Температура тела, тиреоидный статус организма зависят от состояния детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени. В условиях угнетения детоксикационной функции печени четырёххлористым углеродом у крыс и кроликов снижается уровень тиреотропного гормона, три- и тетраiodтиронина в плазме крови и развивается гипотермия. Депрессия эндотоксин-обезвреживающей функции клеток Купфера хлоридом гадолиния сопровождается активацией системы гипофиз-щитовидная железа и приводит к повышению температуры тела.
2. Состояние детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени определяет тиреоидный статус и формирование терморегуляторных реакций организма при действии бактериального эндотоксина.
3. Депрессия клеток Купфера является одним из факторов формирования гипертиреоидного состояния организма, повышения детоксикационной функции печени и температуры тела.

**Личный вклад соискателя.** Автор принимал непосредственное участие в выполнении работы по всем разделам диссертации, включая организацию и проведение экспериментов, физиологических и биохимических исследований, статистическую обработку полученных данных, обобщение и анализ результатов работы. Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии ЦНИЛ БГМУ (руководитель – Д.И. Романовский), биохимическая часть исследований проведена на базе научной группы иммунохимических и радиоизотопных методов исследований ЦНИЛ БГМУ (руководитель лаборатории – к.м.н. В.Н. Чумаков).

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты исследований, включённые в диссертацию, представлялись в виде докладов и обсуждены на: научной конференции студентов и молодых учёных МГМИ (Минск, 1999, 2000), научной сессии МГМИ (Минск, 2001), Республиканских научных конференциях «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Минск, 2000); «Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования» (Гомель, 2000); Всероссийской конференции «Нейроиммунопатология» (Москва, 1999); Всероссийском симпозиуме «Механизмы терморегуляции и биоэнергетики: взаимодействие функциональных систем» (Иваново, 2002); VIII Международной научно-практической конференции «Экология человека в постчернобыльский период» (Минск, 2001); Международных конференциях «Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности» (Минск, 1999); «Механизмы функцио-



нирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2001); международных симпозиумах «Basic and Applied Thermophysiology» (Минск, 2000, 2002); II Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2000); X съезде Белорусского общества физиологов (Минск, 2001); совместном заседании кафедры патологической физиологии БГМУ и городского отделения общества патофизиологов (2002).

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ: из них 2 статьи в журнале, 5 статей в сборниках, 8 тезисов докладов на международных и республиканских съездах, симпозиумах, конференциях. Общее количество опубликованных материалов составляет 26 страниц.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, главы «Анализ и обобщение результатов исследования», заключения, списка использованных источников, приложения. Работа иллюстрирована 7 рисунками и содержит 24 таблицы. Список литературы включает 354 источника (129 на русском и 225 на иностранном языке).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 523 взрослых ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 130-160г и 72 кроликах-самцах массой 2,5-3,5кг. Для создания экспериментальной модели лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал (производство НИИ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили однократно в краевую вену уха кроликам в дозе 0,5 мкг/кг, крысам внутривенно в дозе 5,0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора  $CCl_4$  (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1) в дозе 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам. Селективную депрессию клеток Купфера (КК) вызывали у животных введением в кровоток раствора гадолиния хлорида ( $GdCl_3$ , "Sigma") в дозе 10 мг/кг. Считается, что  $GdCl_3$  избирательно блокирует КК [Маянский Д.Н., 1985; Sehic E. et al., 1997].

Для создания модели экспериментального гипертиреоза был использован синтетический гормон трийодтиронин (Liothyronine "Berlin-Chemie", Германия), который на 1% крахмальном клейстере вводили зондом в полость желудка крысам в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг.

В опытах на крысах и кроликах изучались в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции. Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры

кожи мочки уха или корня хвоста. Температуру кожи, как и ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1. О процессах химической терморегуляции у животных судили по количеству потребляемого ими кислорода, активности дыхательных ферментов печени, уровню неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови. Потребление животными кислорода определяли камерным способом по методу Миропольского, описанным О.Н. Елизаровой (1962).

Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования на холоде в триссахарозной среде. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) митохондрий печени определяли способом, разработанным Ф.Е. Путилиной и Н.Д. Ещенко (1969), а активность цитохром-с-оксидазы (ЦО) – методом, предложенным В.И. Малюк. (1965). Уровень НЭЖК в плазме крови определяли колориметрическим методом К. Falholf et all. (1973).

Содержание гормонов в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов соответствующих фирм: АКТГ – “Sorin Biomedica” (Италия), кортизола, ТТГ, трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тетраiodтиронина (Т<sub>4</sub>) наборами производства ИБОХ НАН Беларуси, а уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ИЛ-6 в плазме крови – наборами реагентов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени её токсичности (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотнo-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиным с соавт. (1987), СТК – способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени их нахождения в боковом положении [Парк Д.В., 1973], а у кроликов – по времени от начала внутривенного введения тиопентала натрия (30 мг/кг) до момента пробуждения животных. Определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови, важнейших показателей тяжести поражения печени, производили колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом [Колб В.Г., Камышников В.С., 1982]. Концентрацию мочевины в плазме крови определяли фотометрически с помощью стандартных наборов.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью критерия Стьюдента.

## Результаты исследования

В опытах на крысах и кроликах показано, что гепатоциты и звёздчатые макрофагоциты печени (клетки Купфера) участвуют в регуляции температуры тела, тиреоидного статуса организма и в механизмах формирования терморегуляторных реакций при действии бактериального эндотоксина.

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  $38,9\pm 0,11^{\circ}\text{C}$  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.

Выявлено, что действие ЛПС в организме животных приводит к повышению в крови уровней глюкозы, НЭЖК и общих липидов – важнейших субстратов термогенных тканей, активности дыхательных ферментов митохондрий печени и потребления животными кислорода, а также сопровождается вазоконстрикцией и понижением температуры кожи уха (у кроликов) и основания хвоста (у крыс). Результаты опытов позволили заключить, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышение температуры тела, как у крыс, так и у кроликов, обусловлено усилением процессов энергетического обмена, теплопродукции и уменьшением теплоотдачи.

Данные проведенных исследований дали основание полагать, что выявленные изменения в процессах теплопродукции и теплоотдачи при действии бактериального эндотоксина могут быть следствием сдвигов в активности регуляторных систем организма. Опыты, выполненные на крысах и кроликах, подтвердили сделанные предположения. Выявлено, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышается активность ГГНС и системы гипофизитовидная железа. Так, через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС (5,0 мкг/кг), уровень АКТГ в плазме крови у крыс составлял  $557\pm 69,1$  нг/л ( $n=7$ ) и  $363\pm 45,5$  нг/л ( $n=6$ ) соответственно, что было на 92,1% ( $p<0,05$ ) и 77,1% ( $p<0,05$ ) выше, чем в контроле (введение животным физ. раствора). В опытах на кроликах ( $n=6$ ) выявлено, что через 60 и 120 мин после внутривенной инъекции бактериального эндотоксина в дозе 0,5 мкг/кг концентрация АКТГ и кортизола в плазме крови также повышалась и составляла 182,0% и 192,5% (через 60 мин), 242,0% и 274,3% (через 120 мин) по сравнению с животными контрольной группы, которым вводили физ. раствор.

Действие ЛПС (5,0 мкг/кг) 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% ( $p<0,05$ ). Введение ЛПС (0,5 мкг/кг) в кровоток кроликам ( $n=6$ )

приводило через 30 и 60 мин после инъекции, к повышению на 20,1% ( $p < 0,05$ ) и 25,3% ( $p < 0,05$ ) уровня ТТГ в плазме крови, в то время как содержание  $T_4$  снижалось на 49,9% ( $p < 0,05$ ) и 21,5% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Концентрация  $T_3$  в крови у животных снижалась на 31,4% ( $p < 0,05$ ) через 60 мин от момента инъекции препарата по сравнению с животными контрольной группы.

Обнаружено, что внутрибрюшинное введение крысам ( $n=6$ ) ЛПС в дозе 5,0 мкг/кг вызывает, через 120 мин после инъекции, наряду с повышением температуры тела и выявленными изменениями в активности ГГНС и системы гипофиз-щитовидная железа, повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови на 241,7% ( $p < 0,05$ ) и 180,6% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с животными в контроле (введение физ. раствора).

В опытах на крысах и кроликах показано, что в условиях действия в организме бактериального эндотоксина, а соответственно, эндотоксемии, повышается активность детоксикационной функции печени. Установлено, что через 180 мин после введения ЛПС (5,0 мкг/кг) у крыс ( $n=7$ ) повышается (на 17%;  $p < 0,05$ ) уровень СМ в крови. Токсичность плазмы крови в этих условиях достоверно не изменялась. ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутрибрюшинно) через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС (5,0 мкг/кг) уменьшалась на 23,0% ( $p < 0,05$ ;  $n=7$ ) и 25,2% ( $p < 0,05$ ;  $n=7$ ) и составляла соответственно  $22,0 \pm 3,4$  и  $20,0 \pm 3,2$  мин. Длительность тиопенталового наркоза у кроликов (тиопентал натрия внутривенно 30 мг/кг) в условиях эндотоксиновой лихорадки (через 60 и 120 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) сокращалась на 18,1% ( $p < 0,05$ ;  $n=6$ ) и 20,3% ( $p < 0,05$ ;  $n=5$ ) и составляла  $16,2 \pm 1,75$  и  $14,9 \pm 1,27$  мин соответственно. Полученные данные дали основание предположить, что состояние детоксикационной функции печени, наряду с изменениями активности гуморальных систем регуляции может иметь значение в патогенезе эндотоксиновой лихорадки.

Известно, что с печенью связан метаболизм многих физиологически активных веществ, в том числе и тиреоидных гормонов, имеющих важное значение в терморегуляции [Божко А.П., Городецкая И.В. 1998; Герасевич А.П. и др. 1999]. В литературе имеются многочисленные сведения о том, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования и деградации йодсодержащих гормонов щитовидной железы [Фабри З.П. и др. 1985; Кубарко А.И., Yamashita S. 1998]. В последние годы рядом авторов показана зависимость между значениями температуры тела в условиях эндотоксиновой лихорадки и функциональным состоянием печени [Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999, 2000, 2001; Кучук Э.Н., Висмонт Ф.И., 2000].

Были основания полагать, что функциональное состояние печени будет сказываться на температуре тела, тиреоидном статусе организма и характере формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов при действии ЛПС. Опыты, выполненные на крысах и кроликах в условиях поражения печени  $CCl_4$  и  $GdCl_3$ , в условиях угнетения её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций, подтвердили сделанное предположение.

Так, в опытах на крысах установлено, что острое токсическое поражение печени  $\text{CCl}_4$  сопровождается угнетением процессов теплообмена и снижением температуры тела. Затравка крыс  $\text{CCl}_4$  (5,0 мл/кг), через 24 и 48 часов 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 масляного раствора  $\text{CCl}_4$  (2,0 мл/кг) кроликам, вызывало у животных ( $n=7$ ) снижение ректальной температуры на  $1,4 \pm 0,11^\circ\text{C}$  через 12 часов и на  $1,6 \pm 0,12^\circ\text{C}$  через 24 часа после введения препарата. Длительность гипотермии у животных составляла 4-5 суток. Наблюдаемое снижение температуры тела было вызвано угнетением теплопродукции, о чём свидетельствовало снижение активности СДГ и ЦО митохондрий печени, количества потребляемого животными кислорода в условиях понижения уровня общих липидов и НЭЖК в крови, а также усилением процессов теплоотдачи, что проявлялось, в частности, в повышении температуры кожи уха у кроликов или корня хвоста у крыс.

Исследования, выполненные на крысах и кроликах показали, что развитие гипотермии в условиях поражения печени  $\text{CCl}_4$ , сопровождается также повышением активности ГГНС и выраженным угнетением системы гипофиз-щитовидная железа (рис. 1). Интрагастральное введение животным гепатотропного яда в дозе 5,0 мл/кг приводило, через 24 и 48 часов после затравки, к снижению по сравнению с контролем (введение в желудок подсолнечного масла) в плазме крови у крыс 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% ( $p<0,05$ ,  $n=9$ ), а также к повышению уровня АКТГ на 40,8% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 60,5% ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ), соответственно.

Уровень ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  в крови у кроликов через 24 часа после интрагастрального введения масляного раствора  $\text{CCl}_4$  (2,0 мл/кг) понижался на 28,1% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ), 42,0% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ) и 30,3% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ), соответственно, и составлял  $23,4 \pm 3,08$  мМЕ/л,  $4,3 \pm 0,46$  нМоль,  $39,7 \pm 5,88$  нМоль/л.

Изменения уровня цитокинов в крови в условиях поражения печени  $\text{CCl}_4$  также носили не однозначный характер. Так, в плазме у крыс отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ . В частности, через 24 часа после введения в желудок животным масляного раствора  $\text{CCl}_4$  (5,0 мл/кг) содержание ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови возрастало по сравнению с контролем (подсолнечное масло) на 150% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и достигало значения  $10,5 \pm 2,55$  пкг/мл. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови в этих условиях по сравнению с животными контрольной группы, наоборот, понижалась на 67,4% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $0,16 \pm 0,062$  пкг/мл. Уровень ИЛ-2 при этом достоверно не изменялся.

Выявлено, что действие в организме у крыс  $\text{CCl}_4$  приводит к повышению содержания СМ в плазме крови, а также её токсичности (рис. 1). Через 12 и 24 часа после интрагастрального введения  $\text{CCl}_4$  (5,0 мл/кг) концентрация СМ в крови увеличивалась на 24,0% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ) и 30,8% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ) соответственно. В этих условиях показатель токсичности крови был выше у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле на 37,3% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 49,1%

( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) соответственно. ПНС у крыс в этих условиях, т.е. через 12 и 24 часа после затравки животных (5,0 мл/кг) возрастала, по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 23,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 25,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ).

Учитывая, что купферовские клетки (КК) играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения [Маянский Д.Н., 1985; Цырендоржиев Д.Д. и др., 1995; Sehic E. et al., 1997], и в образовании целого ряда цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела [Dinarello С.А., 1991; Тэйлор Б.С. и др., 1998], можно было предположить, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса организма в условиях поражения печени  $CCl_4$  могут иметь значение и клетки Купфера.

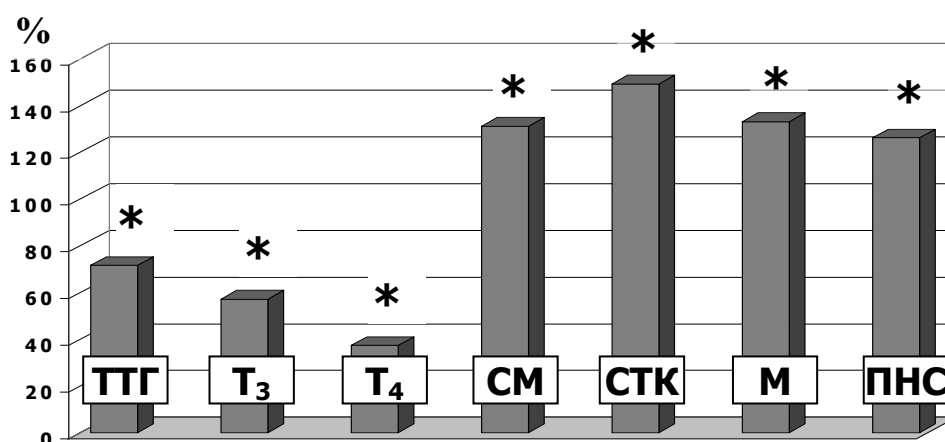


Рис.1. Изменение содержания гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в плазме крови и активности детоксикационной функции печени у крыс (в процентах к контролю) через 24 часа после интрагастрального введения  $CCl_4$  (5,0 мл/кг).

\* – изменения достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю (интрагастральное введение подсолнечного масла).

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК  $GdCl_3$  в дозе 7 и 10 мкг/кг, дозах подавляющих эндотоксин-обезвреживающую функцию КК, сопровождается активацией энергетических процессов в печени, процессов химической терморегуляции, повышением активности системы гипофиз-щитовидная железа, снижением концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а также ПНС и приводит к повышению температуры тела.

Так, введение кроликам в кровоток  $GdCl_3$  (10,0 мкг/кг) вызывало, через 6 часов после инъекции, повышение ректальной температуры у животных на 0,6 $^{\circ}C$  ( $p < 0,05$ ;  $n=10$ ). У крыс внутривенное введение раствора хлорида гадолиния (10 мг/кг) приводило через 12 часов после введения препарата к повышению температуры тела на 1,1 $^{\circ}C$  ( $p < 0,05$ ,  $n=9$ ) по сравнению с контрольными животными. Угнетение эндотоксин-обезвреживающей функции печени сопро-

вождалось, через 12 часов после введения в кровотоки  $GdCl_3$ , возрастанием уровня  $T_3$  и ТТГ в плазме крови у крыс ( $n=7$ ) на 171,4% ( $p<0,05$ ) и 46,2% ( $p<0,05$ ) соответственно. Концентрация  $T_4$  в крови в этих условиях была на 38,9% ( $p<0,05$ ) ниже по сравнению с животными в контроле (рис. 2). Через 24 часа после введения в кровотоки  $GdCl_3$  концентрация  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови у крыс была уже в пределах значений у животных в контроле (введение физ. раствора внутривенно). Однако, уровень ТТГ в крови оставался ещё высоким.

Таким образом, исследование активности важнейших гормональных систем организма, при поражении печени  $CCl_4$  и  $GdCl_3$  дали основание говорить о том, что температура тела, тиреоидный статус организма зависят от состояния детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени, активности гепатоцитов и КК в частности. Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что в условиях угнетения детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени  $CCl_4$  и  $GdCl_3$  изменяются, и во многом разнонаправленно, процессы энергетического обмена, теплообмена, активность тиреотропной функции гипофиза и уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы, а также содержание ряда цитокинов в крови, имеющих важное значение в терморегуляции.

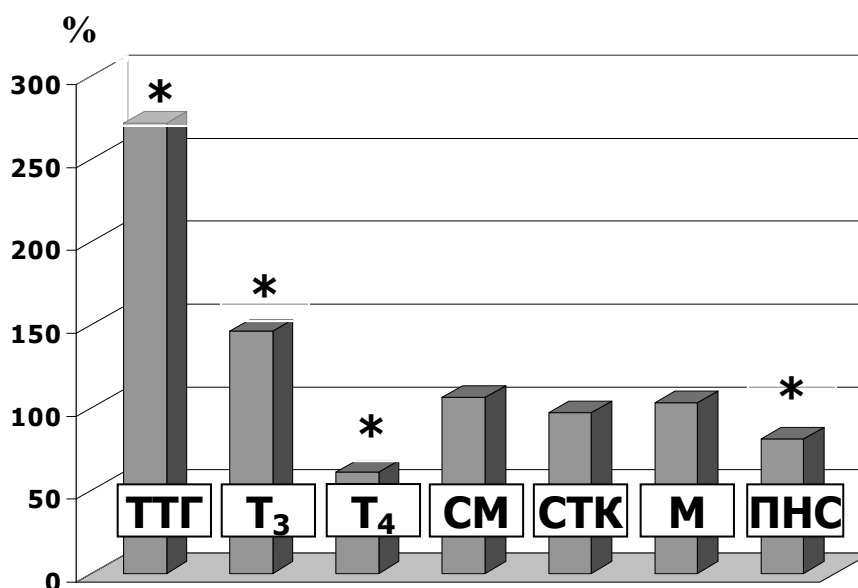


Рис.2. Изменение содержания гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в плазме крови и активности детоксикационной функции печени у крыс (в процентах к контролю) через 12 часов после внутривенного введения  $GdCl_3$  (10 мг/кг).

\* – изменения достоверны ( $p<0,05$ ) по отношению к контролю (внутривенное введение физ. раствора).

Учитывая, что в условиях функциональной недостаточности гепатоцитов, вызванной  $\text{CCl}_4$ , в крови значительно снижается, а депрессии КК  $\text{GdCl}_3$ , повышается содержание гормонов системы гипофиз-щитовидная железа ( $\text{T}_3$  и ТТГ) – гормонов, играющих важную роль в терморегуляции, и термогенезе, в частности [Божко А.П., Городецкая И.В., 1994; Герасевич А.Н. и др., 1999; Lipton J.M., Clark W.G., 1986] и уровень которых во многом определяется процессами дейодирования в печени [Фабри З.П., Пашенко А.Е., Заячук И.П., 1985; Кубарко А.И., Yamashita S., 1998], были основания полагать, что состояние детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени может иметь значение не только в механизмах терморегуляции и поддержания тиреоидного статуса в норме, но и в условиях действия в организме эндотоксинов, а соответственно, и в патогенезе эндотоксиновой лихорадки.

Подтверждение было получено в опытах на крысах и кроликах, при выяснении особенностей изменения теплообмена и активности системы гипофиз-щитовидная железа при действии в организме животных бактериального эндотоксина в условиях поражения печени как  $\text{CCl}_4$ , так и  $\text{GdCl}_3$ .

В опытах на крысах и кроликах установлено, что состояние детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени имеет важное и неоднозначное значение в механизмах поддержания температурного гомеостаза, тиреоидного статуса и формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. В условиях поражения печени  $\text{CCl}_4$ , угнетения её детоксикационной функции, действие эндотоксина усугубляет нарушения в системе гипофиз-щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом и не приводит к повышению температуры тела. Депрессия клеток Купфера  $\text{GdCl}_3$ , угнетение их эндотоксин-обезвреживающей функции способствует повышению активности системы гипофиз-щитовидная железа на действие эндотоксина и не отражается на развитии эндотоксиновой лихорадки.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что выявленные изменения теплообмена, активности системы гипофиз-щитовидная железа в условиях поражения печени  $\text{CCl}_4$ , по-видимому, обусловлены прямым, минуя КК, влиянием  $\text{CCl}_4$  на гепатоциты. Более того, выявленные особенности и закономерности терморегуляции в условиях функциональной недостаточности печени, её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций дали основание предположить, что уровень йодсодержащих гормонов в крови, и  $\text{T}_3$ , в частности, наряду с процессами детоксикации является важным фактором поддержания температурного гомеостаза, а депрессия КК – важнейший фактор формирования гипертиреоидного состояния организма, повышения детоксикационной функции печени и температуры тела.

Известно, что у людей и крыс более 2/3 циркулирующего 3,5,3'-трийодтиронина, высокоэффективного тиреоидного гормона, продуцируется в периферических органах из тироксина путём 5'-дейодирования последнего. В литературе указывается, что конверсия  $\text{T}_4$  в  $\text{T}_3$ , происходящая в печени и почках, может участвовать в регуляции концентрации данных гормонов в сыворотке крови [Туракулов Я.Х. с соавт., 1991; Кубарко А.И., Yamashita S., 1998].



По-видимому, выявленные изменения в системе гипофиз-щитовидная железа при действии ЛПС в условиях поражения печени  $\text{CCl}_4$  и  $\text{GdCl}_3$ , обусловлены функциональным состоянием печени, её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций, и, возможно, являются важным звеном оптимизации тиреоидного статуса организма при этом состоянии.

Известно, что конверсия  $T_4$  в  $T_3$ , в основном происходящая в печени, – одно из ведущих звеньев клеточного метаболизма тиреоидных гормонов – во многом определяет тиреоидный статус организма [Мирахметов М.М., Туракулов Я.Х., 1983; Фабри З.П., Пащенко А.Е., Заячук И.П., 1985]. Учитывая значимость тиреоидного статуса организма и содержания  $T_3$  в крови, в частности, в выявленных особенностях формирования терморегуляторных реакций организма на действие ЛПС в условиях поражения печени как  $\text{CCl}_4$ , так и  $\text{GdCl}_3$ , представляло интерес выяснить влияние гипертиреоза, вызываемого  $T_3$ , на состояние детоксикационной функции печени и характер формирования терморегуляторных реакций организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Выявлено, что у гипертиреоидных крыс (ежедневное введение трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг интрагастрально на 1% крахмальном растворе в течение 21 дня) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъёма температуры тела на действие эндотоксина.

Принимая во внимание полученные нами и имеющиеся в литературе данные о стимулирующем влиянии йодсодержащих гормонов щитовидной железы на активность дыхательных ферментов печени, на обмен веществ, потребление животными кислорода, процессы термогенеза, и что уровень этих гормонов в крови во многом определяется функциональной активностью печени [Фабри З.П., Пащенко А.Е., Заячук И.П., 1985; Туракулов Я.Х., Ташходжаева Т.П., Артыкбаева Г.М., 1991], были основания полагать, что тиреоидный статус организма, состояние печени, её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций определяют характер формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина.

Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие бактериального эндотоксина наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение и продуцируемый КК ИЛ-6, уровень которого в плазме крови, как и активность процессов детоксикации, при действии ЛПС повышается, а в условиях угнетения детоксикационной функции печени и гипотермии, вызываемой  $\text{CCl}_4$ , снижается.

В специальной серии исследований, с целью уточнения роли КК в механизмах реализации гипертермического действия  $T_3$  у крыс, нами было изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК  $\text{GdCl}_3$ . Были получены убедительные доказательства того, что угнетение КК  $\text{GdCl}_3$  препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного  $T_3$ , что подтверждает значимость активности КК в

изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцируемых введением в организм гидрохлорида трийодтиронина, и даёт основание заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм  $T_3$ .

Принимая во внимание полученные нами факты и сделанные выводы о значимости КК в формировании тиреоидного статуса организма, регуляции процессов детоксикации и поддержания температуры тела, мы провели также исследования с целью выяснить значимость КК в механизмах реализации влияния  $CCl_4$  на процессы детоксикации и температуру тела.

Учитывая, что депрессия КК  $GdCl_3$ , сопровождающаяся активацией энергетических процессов в печени, процессов химической терморегуляции, ослабляла гепатотоксическое действие  $CCl_4$ , а также его угнетающее влияние на процессы энергообеспечения и детоксикации были основания заключить, что активность КК является важным фактором в реализации влияния гепатотропного яда  $CCl_4$  на энергетические процессы в печени, процессы энергообеспечения организма и терморегуляцию.

Следовательно, результаты выполненных исследований позволяют заключить, что изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях как угнетения детоксикационной функции печени  $CCl_4$ , так и её эндотоксин-обезвреживающей функции  $GdCl_3$ , в значительной степени обусловлены сдвигами содержания трийодтиронина и ИЛ-6 в крови, определяющих во многом активность процессов пирогенеза. Гипотермия и угнетение детоксикационной функции печени в условиях поражения печени гепатотропным ядом  $CCl_4$  сопровождается понижением, а развитие гипертермии и активация процессов детоксикации в условиях депрессии КК  $GdCl_3$  повышением активности системы гипофиз-щитовидная железа и содержания ИЛ-6 в крови.

Таким образом, выявленные неизвестные ранее особенности и закономерности терморегуляции в условиях функциональной недостаточности печени, её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций, позволяют рассматривать процессы детоксикации и уровень трийодтиронина в крови, как важные факторы поддержания температурного гомеостаза. Полученные данные позволяют заключить, что депрессия клеток Купфера – один из важнейших факторов формирования гипертиреоидного состояния организма и повышения детоксикационной функции печени. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что тиреоидный статус организма, состояние детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени определяют характер формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина. Очевидно, воздействие с помощью фармакологических веществ, способных направленно изменять функциональную активность печени, состояние её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций, может быть использовано с целью коррекции метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы и процессов теплообмена при лихорадке, а также повышения устойчивости организма к действию эндотоксинов и других пирогенных факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Температура тела, тиреоидный статус организма зависят от состояния детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени [1, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13]. В условиях токсического поражения печени четырёххлористым углеродом, угнетения её детоксикационной функции, снижается уровень тиреотропного гормона, три- и тетраiodтиронина в плазме крови, температура тела и развивается гипотермия [2, 3, 4, 6, 8, 10, 11]. Депрессия клеток Купфера хлоридом гадолиния, угнетение их эндотоксин-обезвреживающей функции, сопровождается повышением активности системы гипофиз-щитовидная железа, детоксикационной функции печени, температуры тела и приводит к гипертермии [3, 6, 7, 11, 14].
2. Изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях как угнетения детоксикационной функции печени четырёххлористым углеродом, так и её эндотоксин-обезвреживающей функции хлоридом гадолиния в значительной степени обусловлены сдвигами содержания трийодтиронина и интерлейкина-6 в крови, определяющих во многом активность процессов пирогенеза [6, 7, 11, 13, 14]. Гипотермия и угнетение детоксикационной функции печени в условиях токсического поражения печени четырёххлористым углеродом возникает в результате понижения концентрации трийодтиронина и уровня интерлейкина-6 в крови, а развитие гипертермии и активация процессов детоксикации в условиях депрессии купферовских клеток хлоридом гадолиния являются следствием повышения активности системы гипофиз-щитовидная железа и содержания в крови интерлейкина-6 [6, 7, 11, 13, 14].
3. Клетки Купфера участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм трийодтиронина [6, 7, 11, 14]. Угнетение активности купферовских клеток хлоридом гадолиния препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и в процессах энергообеспечения организма на действие экзогенного трийодтиронина [1, 6, 7, 14].
4. Депрессия клеток Купфера – один из важнейших факторов формирования гипертиреоидного состояния организма и повышения детоксикационной функции печени [6, 7, 11]. Угнетение эндотоксин-обезвреживающей функции печени хлоридом гадолиния сопровождается возрастанием уровня трийодтиронина и тиреотропного гормона, снижением концентрации «средних молекул» в плазме крови, её токсичности, продолжительности наркотического сна и приводит к повышению температуры тела [6, 7, 11, 14].
5. Активность клеток Купфера является важным фактором в реализации влияния гепатотропного яда четырёххлористого углерода на энергетические процессы в печени, процессы энергообеспечения организма и терморегуляции [6, 7, 11, 14]. Депрессия купферовских клеток хлоридом гадолиния, сопровождающаяся активацией энергетических процессов в печени,

процессов химической терморегуляции, ослабляет гепатотоксическое действие четырёххлористого углерода, а также его угнетающее влияние на процессы энергообеспечения и детоксикации [6, 7, 11, 14].

6. Тиреоидный статус организма, состояние детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций печени определяют характер формирования терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15]. В условиях токсического поражения печени четырёххлористым углеродом, угнетения её детоксикационной функции, сопровождающихся снижением уровня тиреотропного гормона, три- и тетраiodтиронина в плазме крови и температуры тела, действие эндотоксина усугубляет нарушения в системе гипофиз-щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и не приводит к развитию лихорадки [2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15]. Депрессия клеток Купфера хлоридом гадолиния, угнетение их эндотоксин-обезвреживающей функции, сопровождается возрастанием уровня тиреотропного гормона и трийодтиронина в плазме крови и повышением температуры тела, способствует повышению активности системы гипофиз-щитовидная железа на действие бактериального эндотоксина и не отражается на развитии эндотоксиновой лихорадки [6, 7, 11, 13, 14, 15].

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи**

1. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Грищенко К.Н. Функции печени и центральные механизмы терморегуляции при пирогеналовой лихорадке // В сб.: «Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности». – Минск: Полибиг, 1999г. – С. 272-273.
2. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. О роли гепатоцитов и клеток Купфера в патогенезе эндотоксиновой лихорадки // В сб.: Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: материалы междунар. науч.-практ. конф., посв. 10-летию образования ГГМИ, (22-23 нояб. 2000г. г.Гомель). – Мозырь, 2000. – Т.1 – С. 137-139.
3. Hryshchanka K.N., Vismont F.I. Involvement of Kupffer cells in the generation of thermoregulatory responses to endotoxin / In: “Basic and Applied Thermophysiology” Edit. by V.N. Gourine. – Minsk, 2000. – P. 274-277.
4. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. Об участии гепатоцитов и клеток Купфера в патогенезе эндотоксиновой лихорадки // В сб.: Функциональная нейроморфология. Фундаментальные и прикладные исследования: к 100-летию акад. НАН Беларуси Д.М. Голуба / Под ред. В.Н. Гурина, В.В. Солтанова. – Мн., 2001. – С. 261-263.
5. Висмонт Ф.И., Грищенко К.Н. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина // Здоровоохранение, 2001. - №8. – С. 29-31.
6. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. Роль клеток Купфера в формировании тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина // Здоровоохранение, 2002. - №5. – С. 32-35.
7. Vismont F.I., Grishchenko K.N. Involvement of Kupffer cells in the formation of thyroid status and thermoregulatory responses to bacterial endotoxin / В сб.: “Медико-биологические проблемы термофизиологии” (Минск, 27-28 августа 2002г.). Под ред. В.Н. Гурина, В.А. Кульчицкого, Б. Тшентке. – Мн.: Бизнесофсет, 2002. – С. 198-200.

**Тезисы**

8. Кучук Э.Н., Шуст О.Г., Грищенко К.Н. Особенности развития лихорадки в условиях токсического поражения печени // В сб.: «Труды молодых ученых МГМИ».- Минск, 1999.- С. 77-80.
9. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. Об участии клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / В сб.: Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2000. Тез. докл. международной научно-практ. конф. молодых учёных. – Белорусская медицинская ака-

демия последипломного образования, Минск, 2000. Под ред. А.Г. Мрочека, Г.Я. Хулупа, - С. 20-21.

10. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Кучук Э.Н., Грищенко К.Н. О роли  $\alpha_1$ -антитрипсина в центральных нейрохимических механизмах регуляции температуры тела и иммунной системы. // Тез. докл. II Российского конгресса по патофизиологии. Патофизиология органов и систем: – М., 2000.-С. 14-15.
11. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. Об участии клеток Купфера и гепатоцитов в регуляции тиреоидного статуса организма и температуры тела при действии эндотоксина. / Тез. докл. X съезда Белорусского общества физиологов (Минск, 3-4 сентября 2001г.): – Мн.: Бизнесофсет, 2001. - С. 40-41.
12. Грищенко К.Н. Об участии гепатоцитов и клеток Купфера в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / В сб.: «Труды молодых учёных. Юбилейное издание» / Под общ. ред. С.Л. Кабака. – Мн.: БГМУ, 2001. – С. 51-53.
13. Висмонт Ф.И., Грищенко К.Н. Об участии клеток Купфера и гепатоцитов в патогенезе лихорадки / Тез. докл. Междунар. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем». – СПб, 2001. - С. 215.
14. Висмонт Ф.И., Грищенко К.Н. О роли клеток Купфера в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке / Тез. докл. IV Междунар. конф. по функциональной нейроморфологии «Колосовские чтения - 2002» – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2002. – С. 73-74.
15. Висмонт Ф.И., Грищенко К.Н. О роли клеток Купфера в энергетическом обеспечении и формировании тиреоидного статуса организма / Тез. докл. Всеросс. симпозиума «Механизмы терморегуляции и биоэнергетики: взаимодействие функциональных систем», Иваново, 1-5 октября 2002г. – Иваново, 2002. – С. 11.

**РЕЗЮМЕ****Грищенко Кирилл Николаевич****Роль гепатоцитов и звёздчатых макрофагов печени в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина****Ключевые слова:** терморегуляция, эндотоксин, детоксикация, тиреоидные гормоны, гепатоциты, клетки Купфера, хлорид гадолия.**Объект исследования:** беспородные крысы (523) и кролики (72), изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма).**Цель работы:** экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой гепатоциты и звёздчатые макрофаги печени регулируют формирование тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.**Методы исследования:** физиологические, биохимические, радиоиммунные, иммуноферментные и фармакологические.**Использованная аппаратура:** электротермометр ТПЭМ-1, спектрофотометр (СФ-46), фотоэлектрокалориметр, электрокардиограф, рефрижераторная центрифуга (ЦЛР-1), счётчик гамма-излучающих изотопов LS-5500 “Beckman Gamma”.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что функциональное состояние печени, её детоксикационной и эндотоксин-обезвреживающей функций, определяет тиреоидный статус и температурный гомеостаз организма. В условиях токсического поражения печени четырёххлористым углеродом, угнетения её детоксикационной функции, снижается уровень тиреотропного гормона, три- и тетраiodтиронина в плазме крови, температура тела и развивается гипотермия. Депрессия клеток Купфера хлоридом гадолия, угнетение их эндотоксин-обезвреживающей функции, сопровождается повышением активности системы гипofиз-щитовидная железа, температуры тела и приводит к гипертермии. В условиях поражения печени четырёххлористым углеродом, угнетения её детоксикационной функции, действие бактериального эндотоксина усугубляет нарушения в системе гипofиз-щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом и не приводит к повышению температуры тела. Показано, что изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях действия четырёххлористого углерода и хлорида гадолия в значительной степени обусловлены сдвигами содержания трийодтиронина в крови. Выявлено, что гипертиреозидизм сопровождается активацией процессов детоксикации в печени и повышением температуры тела. Установлено, что депрессия клеток Купфера – один из важнейших факторов формирования гипертиреоидного состояния организма и повышения детоксикационной функции печени.

**Область применения:** научно-исследовательские лаборатории, теоретический курс по патологической и нормальной физиологии в вузах медико-биологического профиля.

**Грышчанка Кірыл Мікалаевіч**

**Роля гепатацытаў і зорчатых макрафагацытаў пячонкі у механізмах фарміравання тэрмарэгуляторных рэакцый арганізма на дзеянне бактэрыяльнага эндатаксіна**

**Ключавыя словы:** тэрмарэгуляцыя, эндатаксін, дэтаксікацыя, тырэоідныя гармоны, гепатацыты, клеткі Купфера, хларыд гадалінію.

**Аб'ект даследавання:** беспародныя пацукі (523) і трусы (72), ізаляваная з іх арганізма пячонка, змешаная кроў (плазма).

**Мэта працы:** эксперыментальная праверка гіпотэзы, згодна з якой гепатацыты і зорчатыя макрафагацыты пячонкі рэгулююць фарміраванне тырэоіднага статусу і тэрмарэгуляторных рэакцый арганізма на дзеянне бактэрыяльнага эндатаксіна.

**Метады даследавання:** фізіялагічныя, біяхімічныя, радыёімуныя, імунаферментныя і фармакалагічныя.

**Выкарыстаная апаратура:** электратэрмометр ТПЭМ-1, спектрафотаметр (СФ-46), фотаэлектракаларыметр, электракардыёграф, рэфрыжэратарная цэнтрыфуга (ЦЛР-1), лічылнік гама-выпраменьваючых ізатопаў LS-5500 "Beckman Gamma".

Пры правядзенні доследаў на пацуках і трусах устаноўлена, што функцыянальны стан пячонкі, яе дэтаксікацыйнай і эндатаксін-абясшкоджальнай функцый, вызначал тырэоідны статус і тэмпературны гамеастаз арганізма. Ва ўмовах таксічнага пашкоджання пячонкі чатыроххларыстым вугляродам, прыгнятання яе дэтаксікацыйнай функцыі, зніжаецца ўзровень тырэатропнага гармону, тры- і тэтрайодтыраніна ў плазме крыві, тэмпература цела і развіваецца гіпатэрмія. Дэпрэсія клетак Купфера хларыдам гадалінію, прыгнятанне іх эндатаксін-абясшкоджальнай функцыі, суправаджаецца павышэннем актыўнасці сістэмы гіпофіз-шчытападобная залоза, тэмпературы цела і прыводзіць да гіпертэрміі. Ва ўмовах пашкоджання пячонкі чатыроххларыстым вугляродам, прыгнятання яе дэтаксікацыйнай функцыі, дзеянне бактэрыяльнага эндатаксіна павялічвае парушэнні ў сістэме гіпофіз-шчытападобная залоза, якія выклікаюцца гепататропным ядам і не прыводзяць да павелічэння тэмпературы цела. Паказана, што змены цеплаабмену ў пацукоў і трусоў ва ўмовах дзеяння чатыроххларыстага вугляроду і хларыду гадалінію ў значнай ступені абумоўлены зрухамі ўтрымання трыёдтыраніну ў крыві. Выяўлена, што гіпертырэаідызм суправаджаецца актывацыяй працэсаў дэтаксікацыі ў пячонкі і павышэннем тэмпературы цела. Устаноўлена, што дэпрэсія клетак Купфера – адзін з найбольш важных фактараў фарміравання гіпертырэаіднага стану арганізма і павышэння дэтаксікацыйнай функцыі пячонкі.

**Галіна прымянення:** навукова-даследчыя лабораторыі, тэарэтычны курс па паталагічнай і нармальнай фізіялогіі ў вышэйшых навучальных установах медыка-біялагічнага профілю.



## SUMMARY

Hryshchanka Kiryl Mikalaevich

### **The Role of Hepatocytes and Liver Stellate Cells in the Mechanisms of Formation of Thermoregulatory Responses of Organism to the Bacterial Endotoxin**

**Key Words:** thermoregulation, endotoxin, detoxication, thyroid hormones, hepatocytes, Kupffer cells, gadolinium chloride.

**Object of Research:** unbraiding rats (523) and rabbits (72), liver isolated from their organism, mixed blood (plasma).

**Aim of Research:** Experimental check-up of the hypothesis, according to which hepatocytes and Kupffer cells regulate the formation of thyroid status and that of thermoregulatory reactions of the organism to the bacterial endotoxin.

**Methods:** physiological, biochemical, radioimmune, immunofermental and pharmacological.

**Equipment used:** electro-thermometer (TPEM-1), spectrophotometer (SP-46), electro-photocalorimeter, electrocardiograph, refrigeratory centrifuge, spectrophotometer F-4010 "Hitachi", counter of gamma-radiating isotops LS-5500 "Beckman Gamma".

Experiments on rats and rabbits showed that the functional condition of the liver and its detoxication and endotoxin neutralizing functions determine the thyroid status and temperature homeostasis of the organism. In case of toxic liver impairment by carbon tetrachloride and its detoxication function depression the level of thyroid stimulating hormone, three- and tetraiodothyronine in plasma and body temperature decrease, and hypothermia develops. Depression of Kupffer cells with gadolinium chloride, their endotoxin neutralizing function depression is accompanied by both the elevation of the hypophysis-thyroid system activity and body temperature rise and results in hyperthermia. In case of the impairment of the liver by carbon tetrachloride, its detoxication function depression, the effect of bacterial endotoxin aggravates disorders in the hypophysis-thyroid system, caused by hepatotropic toxin but it doesn't lead to the body temperature rise. Heat exchange deviations in rats and rabbits in case of carbon tetrachloride effect are shown to be due to the changes in threeiodothyronine level in the blood. Hyperthyreoidism appears to be accompanied by the activation of the detoxication process in the liver and body temperature rise. It has been established that Kupffer cells depression is one of the most important factors of formation of hyperthyreoidism and activation of the liver detoxication function.

**Field of Application:** research laboratories, theoretical course in Pathologic and Normal Physiology in the medical and biological departments of the universities.