

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.441:612.018.922:616.153.922-02:
576.8.097.29

КОРОТКЕВИЧ
Татьяна Валерьевна

**РОЛЬ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ
ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ КРОВИ
И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.16 – патологическая физиология

Минск 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Висмонт Франтишек Иванович**,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий кафедрой патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Нечипуренко Наталия Ивановна**,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии нервной системы ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» МЗ РБ

Солтанов Владимир Всеволодович,
доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий лабораторией физиологии афферентных систем ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»

Оппонирующая организация: **УО «Гродненский государственный медицинский университет»**

Защита состоится 29 апреля 2008 г. в 15.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет», (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98, rector@bsmu.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» марта 2008 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент



А. И. Герасимович

Подписано в печать 04.03.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,44. Тираж 60 экз. Заказ 135.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет.
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
220030, г. Минск, Ленинградская, 6.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет позволили установить, что течение и исход инфекционно-септических заболеваний во многом зависят от состояния обмена липопротеинов (ЛП) плазмы крови [Lind L., Lithell H., 1994; Gui D. et al., 1996; Lopez-Martinez J. et al., 2000; Mesotten D. et al., 2004]. Так, показано, что ЛП различных классов, связывая поступающие в кровотоки бактериальные эндотоксины, участвуют в процессах детоксикации и их последующей элиминации из организма [Викторов А.В., Юркив В.А., 2006; Harris H.W. et al., 1990; Flegel W.A. et al., 1993; Rauchhaus M. et al., 2000; Van Leeuwen H.J. et al., 2001]. Холестерин (ХС) ЛП, являясь важнейшим фактором поддержания физико-химических свойств и функций клеточных мембран, основным субстратом для стероидогенеза, обеспечивает формирование компенсаторного ответа организма на инфекцию [Liu J. et al., 2000; Van der Voort P.H.J. et al., 2003]. Однако особенности нейрогуморальной регуляции нарушений метаболизма ЛП крови при бактериальной эндотоксинемии, в частности, роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в регуляции содержания ХС ЛП крови и температуры тела, остаются во многом не изученными.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы, проводимой на кафедре патологической физиологии БГМУ по темам: «Экспериментальное изучение роли детоксикационной функции печени и ингибиторов протеиназ крови, ею синтезируемых, в механизмах регулирования теплового гомеостаза и терморезистентности» (2001–2005 гг.; № государственной регистрации 20004082) и «Экспериментальное изучение роли клеток Купфера и гепатоцитов в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии и обоснование коррекции данной патологии путем избирательного влияния на активность этих клеток печени» (2006–2010 гг.; № государственной регистрации 2006245).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – выяснить роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы и функциональной активности коры надпочечников в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности и провести сравнительный анализ изменений температуры тела, содержания ХС ЛП крови и надпочечников крыс при бактериальной эндотоксинемии, вызванной как внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), так и полимикробным CLP-перитонитом (CLP-cecal ligation and perforation).

2. Определить уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у эу-, гипо- и гипертиреоидных крыс при бактериальной эндотоксинемии.

3. Выяснить особенности изменения содержания ХС ЛП крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии, вызванной внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), у крыс с экспериментальным гипертиреозом.

4. Выяснить особенности изменения содержания ХС ЛП крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии, вызванной внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), у крыс с экспериментальным гипотиреозом.

5. Изучить влияние внутрибрюшинного введения преднизолона на содержание ХС ЛП крови, надпочечников крыс и температуру тела при бактериальной эндотоксинемии.

Объект исследования – 582 белые беспородные крысы обоего пола, их сыворотка крови, печень, надпочечники, выделенные из крови эритроциты.

Предмет исследования – температура тела, уровень ХС ЛП сыворотки крови, содержание ХС в печени и надпочечниках, показатели повреждения печени, а также уровень трийодтиронина и тироксина в крови.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Бактериальная эндотоксинемия у крыс, вызванная как внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), так и развитием CLP-перитонита, сопровождающаяся активацией коры надпочечников, лейкоцитозом и разнонаправленными изменениями температуры тела, приводит к снижению содержания ХС ЛПВП, повышению уровня ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности.

2. Тиреоидный статус организма влияет на выраженность изменений температуры тела и содержания ХС ЛП крови у крыс при бактериальной эндотоксинемии, вызванной как внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), так и CLP-перитонитом. Действие пирогенала у гипертиреоидных крыс сопровождается более выраженным, чем у эутиреоидных животных, повышением температуры тела, приростом содержания ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП в

крови и коэффициента атерогенности, а у крыс с гипотиреозом – не приводит к развитию лихорадочной реакции, снижению уровня ХС ЛПВП и повышению содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови, а также сопровождается менее значительным увеличением коэффициента атерогенности.

3. Повышение функциональной активности коры надпочечников имеет важное значение в регуляции процессов, препятствующих снижению содержания ХС ЛПВП и способствующих повышению уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови при бактериальной эндотоксинемии, вызванной пирогеналом, но не СLP-перитонитом. Системное действие преднизолона у крыс с бактериальной эндотоксинемией, вызванной пирогеналом, предотвращает снижение содержания ХС ЛПВП и приводит к более выраженному повышению уровня ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП в крови.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно выполняла эксперименты по всем разделам диссертации, включая организацию и постановку опытов, проведение физиологических и биохимических исследований, статистическую обработку, обобщение и анализ результатов исследования. Соавторы совместных публикаций осуществляли консультативную и техническую помощь при проведении экспериментов. Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории кафедры патологической физиологии БГМУ; радиоиммунные исследования проведены на базе лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследований, включенные в диссертацию, представлялись в виде докладов и обсуждены на Юбилейной конференции, посвященной 50-летию со дня основания Института физиологии НАНБ (Минск, 2003); III Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2003); III-й международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2004); научной конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Минск, 2004); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 15-й научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2005); 60-й научной сессии сотрудников ВГМУ «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2005); Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2005); Республиканской научно-практической

конференции «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины» (Гомель, 2005), международной конференции НАНБ «Стресс и висцеральные системы» (Минск, 2005); Республиканской конференции «Актуальные вопросы молекулярной эволюции и биохимии» (Минск, 2006); XI съезде Белорусского общества физиологов (Минск, 2006); Юбилейной конференции, посвященной 85-летию со дня основания БГМУ (Минск, 2006); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 16-й научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2007), научных сессиях БГМУ (Минск, 2005; 2006; 2008).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 32 печатных работы. Из них 8 статей в журналах (общим объемом 2,88 авторских листов), 12 статей в сборниках, 12 тезисов докладов на международных и республиканских съездах и конференциях. Без соавторов опубликовано 8 работ. Объем всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 95 страниц или 6,09 авторских листов. Список публикаций соискателя приведен в конце автореферата.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего список использованных источников (состоит из 357 наименований работ, из них 93 – на русском языке, 264 – на иностранных языках) и список публикаций соискателя. Диссертационная работа содержит 12 таблиц и 21 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 582 взрослых белых крысах обоего пола массой 180–250 г с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных, а также в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» [Strasbourg, 1986].

В работе были использованы физиологические (термометрия, определение количества лейкоцитов в крови), морфометрические (определение массы органа и органно-веса коэффициента), биохимические (определение содержания ХС ЛП, глюкозы, общего белка, активности аминотрансфераз, тимолового показателя в сыворотке крови) и

радиоиммунные (определение уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови) методы исследования.

В работе применялись следующие экспериментальные модели: бактериальной эндотоксинемии, экспериментального гипертиреоза и гипотиреоза, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl₄).

Для создания бактериальной эндотоксинемии использовали два подхода: а) введение бактериального липополисахарида пирогенала или б) моделирование полимикробного CLP-перитонита. Бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал («МЕДГАМАЛ» НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН) вводили крысам однократно внутрибрюшинно в дозе 2,5 мг/кг. Декапитацию животных проводили через 20 часов после введения пирогенала.

Для моделирования экспериментального CLP-перитонита [К.А. Wichterman et al., 1980; Е.А. Deitch, 1998] крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутрибрюшинно) производили 2-сантиметровый разрез передней брюшной стенки по средней линии, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илео-цекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно перфорировали ее иглой диаметром 1,3 мм. Пассаж пищевых масс при этом не нарушался. Рану послойно ушивали. В качестве контроля использовали ложноперитонитованных (ЛО) животных. Декапитацию проводили через 20 часов после лигирования и перфорации слепой кишки или ложной операции.

Экспериментальный гипертиреоз у животных воспроизводили путем введения трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine «Berlin-Chemie», Германия) в дозе 25 мкг/кг внутрибрюшинно ежедневно в течение двух недель по методу S. Torres et al. [1999]. Крысам контрольной группы ежедневно вводили апиригенный физиологический раствор в объеме 0,5 мл.

Экспериментальный гипотиреоз вызывали ежедневным пероральным приемом 0,02%-ного раствора тиреостатика пропилтиоурацила (6-propyl-n-thiouracyl «Sigma», США) в питьевой воде *ad libitum* в течение трех недель по методике D. Levinson et al. [1989]. Крысы контрольной группы получали в качестве питья чистую воду. Каждое животное ежедневно выпивало по 5–6 мл раствора пропилтиоурацила или чистой воды.

Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора CCl₄, приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, из расчета 3,5 мл/кг [Штессель Т.А., 1954].

Ректальную температуру крыс (в прямой кишке на глубине 3,0 см) измеряли электротермометром «Microlife» (Швейцария).

Оценку функциональной активности коры надпочечников проводили по снижению содержания в них ХС. Известно, что снижение содержания ХС в надпочечниках, основного субстрата для стероидогенеза, является одним из показателей, адекватно отражающих активацию синтеза стероидных гормонов в коре надпочечников в условиях их гиперфункции [Simpson E.R. et al., 1972; Djordjević J. et al., 2003; Kraemer F.V. et al., 2004].

Состояние обратных связей в системах гипофиз–щитовидная железа и гипофиз–кора надпочечников оценивали путем проведения супрессивных тестов с трийодтиронином и преднизолоном и последующим определением содержания тиреоидных гормонов тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃) в крови и ХС в надпочечниках [Благоклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю., 2007].

Взятие для исследования крови, ткани печени и надпочечников у контрольных и опытных животных проводилось за максимально возможно короткое время после декапитации. Кровь собирали в охлажденные центрифужные пробирки и через 20 минут после образования сгустка центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 мин. Полученная сыворотка в дальнейшем использовалась для выделения ЛП, определения содержания глюкозы, общего белка, активности аминотрансфераз, показателя тимоловой пробы и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы.

После забора крови извлекали печень, надпочечники, определяли их массу и органно-весовой коэффициент (m органа / m тела); навески органов гомогенизировали в этиловом спирте для последующей экстракции общих липидов.

Суммарную фракцию ЛПОНП и ЛПНП выделяли из сыворотки крови осаждением по методу M. Burstein, J. Samaille [1955]. Для определения содержания общего ХС, ХС ЛПВП в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М.А. Креховой, М.К. Чехрановой [1971]. Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови, ЛПВП и тканевых гомогенатов определяли с использованием реакции Либермана–Бурхарда. Расчет содержания ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП проводили по формуле: ХС ЛПОНП+ЛПНП = общий ХС сыворотки крови – ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: коэффициент атерогенности = ХС ЛПОНП+ЛПНП / ХС ЛПВП.

Для определения содержания ХС в эритроцитах проводили их двукратное отмывание 0,9%-ным раствором NaCl (10:1) с последующим гемолизом. Количество эритроцитов в пробах крови определяли по методу Е.М. Бессоновой, модифицированному В.А. Лутовым и соавт. [1976]

и выражали как $N \times 10^6$. Содержание ХС в эритроцитах выражали в мг ХС/ 1×10^6 эритроцитов.

О тяжести поражения печени судили по активности в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и соотношению активностей АлАТ/АсАТ, а также по изменению показателя тимоловой пробы. Активность АлАТ и АсАТ в крови определяли колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом по Райтману и Френкелю. Тимоловую пробу проводили по стандартной методике. Определение уровня глюкозы в сыворотке крови проводили ортотолуидиновым методом. Содержание общего белка в сыворотке крови определяли с использованием унифицированного биуретового метода. Подсчет количества лейкоцитов в крови проводили общепринятым методом в камере Горяева.

Уровень T_3 и T_4 в крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью тест-наборов производства ХОП ИБОХ НАН Беларуси на счётчике Gamma-5500 фирмы «Beckman» (США).

Весь материал научной работы обработан методами параметрической статистики. Достоверность различий между двумя группами показателей оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm s_x$). Оценку связей между показателями проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$, что является достаточным при проведении медико-биологических исследований. Статистическую обработку данных и построение диаграмм выполняли на персональном компьютере с помощью прикладной программы «Excel».

Основные результаты и их обсуждение

В опытах на крысах установлено, что бактериальная эндотоксинемия, вызванная как внутрибрюшинным введением ЛПС, так и CLP-перитонитом, сопровождается значительными изменениями температуры тела и гормонально-метаболических процессов. Так, через 20 часов после внутрибрюшинного введения крысам бактериального ЛПС пирогенала в дозе 2,5 мг/кг у животных повышалась ректальная температура (на $2,3^\circ\text{C}$; $p < 0,001$; $n=10$), а в крови возрастало количество лейкоцитов (на 48,8%; $p < 0,02$; $n=6$), повышался уровень глюкозы (на 26,6%; $p < 0,001$; $n=10$) и снижалось содержание общего белка (на 6,5%; $p < 0,05$; $n=9$).

В то же время (спустя 20 часов) после CLP-операции у крыс отмечалось снижение ректальной температуры (на $0,9^\circ\text{C}$; $p < 0,05$; $n=10$), а в крови – повышение количества лейкоцитов (на 166,4%; $p < 0,05$; $n=6$), снижение

уровня глюкозы (на 36,2%; $p < 0,01$; $n=10$) и содержания общего белка (на 23,6%; $p < 0,001$; $n=6$) по сравнению с ЛО животными.

Установлено, что развитие синдрома системного воспалительного ответа при бактериальной эндотоксинемии приводит, в частности, к повреждению печени. Так, введение крысам ЛПС пирогенала в дозе 2,5 мг/кг через 20 часов после инъекции приводило к увеличению массы печени на 22,0% ($p < 0,001$; $n=10$), органно-весового коэффициента – на 24,0% ($p < 0,001$; $n=10$), а также к повышению активности АлАТ в сыворотке крови на 41,2% ($p < 0,01$; $n=10$), соотношения активностей АлАТ/АсАТ – на 45,5% ($p < 0,002$; $n=10$) и показателя тимоловой пробы – на 101,0% ($p < 0,001$; $n=10$). Выявлено, что развитие CLP-перитонита у крыс сопровождалось увеличением активности АлАТ в сыворотке крови на 55,6% ($p < 0,01$; $n=6$), АсАТ – на 8,7% ($p < 0,01$; $n=6$), соотношения активностей АлАТ/АсАТ – на 44,2% ($p < 0,01$; $n=6$), показателя тимоловой пробы – на 164,3% ($p < 0,02$; $n=10$) по сравнению с ЛО животными.

Установлено, что бактериальная эндотоксинемия у крыс, вызванная как введением ЛПС, так и CLP-перитонитом, сопровождается формированием компенсаторного противовоспалительного ответа, который, в частности, проявляется активацией коры надпочечников (увеличением массы надпочечников и снижением содержания в них ХС). Так, масса надпочечников крыс при действии ЛПС и CLP-перитоните увеличивалась на 18,8% ($p < 0,05$; $n=7$) и 43,5% ($p < 0,001$; $n=10$), а содержание ХС в надпочечниках снижалось на 38,8% ($p < 0,01$; $n=7$) и 68,0% ($p < 0,001$; $n=10$) соответственно.

Обнаружено, что бактериальная эндотоксинемия различного генеза сопровождается угнетением функциональной активности щитовидной железы, о чем свидетельствует значительное снижение уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови крыс. Так, через 20 часов после введения ЛПС (пирогенала) уровень общего T_4 в крови снижался на 74,2% ($p < 0,001$; $n=10$), содержание общего T_3 – на 45,7% ($p < 0,001$; $n=10$). Через 20 часов после CLP-операции уровень общего T_4 в крови понижался на 82,9% ($p < 0,002$; $n=10$), уровень свободного T_4 – на 68,0% ($p < 0,02$; $n=10$), содержание общего T_3 не изменялось.

Выявлено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызванной как введением ЛПС (пирогенала), так и CLP-перитонитом, происходят выраженные изменения содержания ХС различных классов ЛП сыворотки крови крыс: снижение содержания ХС ЛПВП, повышение уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП и коэффициента атерогенности. Так, уровень ХС ЛПВП в крови крыс после введения ЛПС снижался на 19,7% ($p < 0,02$; $n=10$), после CLP-операции – на 43,6% ($p < 0,01$; $n=10$). Содержание ХС суммарной фракции

ЛПОНП+ЛПНП в крови крыс в условиях действия ЛПС возрастало на 52,4% ($p<0,001$; $n=10$), а в условиях CLP-перитонита – на 91,1% ($p<0,001$; $n=10$). Коэффициент атерогенности у животных после введения ЛПС повышался на 97,9% ($p<0,001$; $n=10$), у крыс с CLP-перитонитом – на 221,7% ($p<0,001$; $n=10$). Увеличение данного показателя при бактериальной эндотоксинемии обусловлено как понижением содержания ХС ЛПВП, так и, главным образом, увеличением содержания ХС суммарных ЛПОНП+ЛПНП в крови.

Установлено, что содержание ХС в эритроцитах крыс не изменялось при действии в организме животных пирогенала и возрастало на 19,4% ($p<0,02$; $n=6$) через 20 часов после CLP-операции.

Снижение уровня ХС ЛПВП в крови, выявленное в различных моделях бактериальной эндотоксинемии, вероятно, обусловлено нарушением образования ЛПВП в повреждённой печени и, по-видимому, может отражать выраженность печеночной дисфункции. Так, обнаружена отрицательная корреляционная связь средней силы между содержанием ХС ЛПВП крови и показателями повреждения печени в условиях CLP-перитонита: соотношением активности АлАТ/АсАТ в сыворотке крови ($r=-0,69\pm 0,17$; $p<0,001$) и показателем тимоловой пробы ($r=-0,62\pm 0,17$; $p<0,002$). Установлено, что у крыс с CLP-перитонитом через 20 часов после операции выраженные расстройства обмена ХС ЛП крови и нарушение формирования ЛПВП-частиц в печени приводят к повышению содержания ХС в печени (на 11,4%; $p<0,05$; $n=14$).

С целью подтверждения роли дисфункции печени в снижении уровня ХС ЛПВП крови при бактериальной эндотоксинемии в специальной серии экспериментов было проведено исследование содержания ХС ЛП крови у крыс в условиях действия в организме гепатотропного яда CCl_4 . Опыты показали, что однократное интрагастральное введение крысам раствора CCl_4 , приготовленного на подсолнечном масле (в соотношении 1:1), в дозе 3,5 мл/кг через 24 часа сопровождалось увеличением массы печени на 60,7% ($p<0,001$; $n=10$), органно-весового коэффициента – на 42,9% ($p<0,001$; $n=10$), содержания общего ХС в ткани печени – на 27,5% ($p<0,001$; $n=10$), снижением уровня общего ХС сыворотки крови на 37,6% ($p<0,001$; $n=10$), содержания ХС ЛПВП – на 46,7% ($p<0,001$; $n=10$).

Известно, что активация стероидогенеза при бактериальной эндотоксинемии сопровождается повышением тканевого захвата ЛПВП-частиц клетками коры надпочечников [Rodriguez W. V. et al., 1999; Kraemer F. V. et al., 2004]. Опыты показали, что снижение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови коррелирует с понижением содержания ХС в надпочечниках в условиях действия в организме ЛПС ($r=0,60\pm 0,23$; $p<0,05$) и при CLP-перитоните ($r=0,64\pm 0,17$; $p<0,002$).

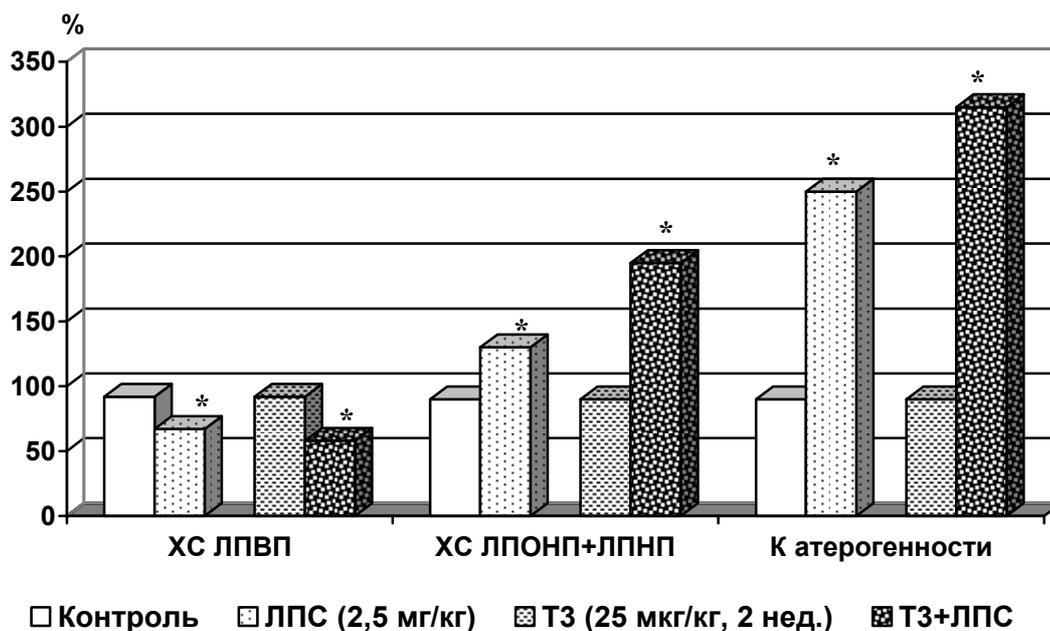
Повышение содержания ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП в крови при бактериальной эндотоксинеми, по-видимому, обусловлено снижением активности постгепариновой липопротеинлипазы, а также угнетением периферического захвата ЛП этих классов. Одной из возможных причин снижения утилизации ЛПОНП+ЛПНП могло быть действие кортикостероидных гормонов, продукция которых резко возрастает при бактериальной эндотоксинеми. С целью подтверждения этого предположения было проведено исследование влияния ЛПС пирогенала в различных дозах (5 мкг/кг, 25 мкг/кг, 2,5 мг/кг) на содержание ХС в надпочечниках и уровень ХС ЛП крови. Установлено, что введение пирогенала в различных дозах вызывало однонаправленные сдвиги содержания ХС различных классов ЛП крови, выраженность которых зависела, в частности, от степени активации коры надпочечников. Выявлено, что увеличение дозы вводимого крысам ЛПС сопровождалось более значительным снижением содержания ХС в надпочечниках и более выраженным повышением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови.

Исследование роли йодсодержащих тиреоидных гормонов в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинеми

Для выяснения роли йодсодержащих гормонов щитовидной железы в регуляции содержания ХС ЛП крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинеми проводили опыты по изучению влияния внутрибрюшинного введения ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг) на показатели обмена ЛП крови у гипер- и гипотиреоидных крыс.

Установлено, что действие ЛПС у гипертиреоидных крыс сопровождается более выраженной, чем у эутиреоидных животных, лихорадочной реакцией, а также более значительным снижением содержания ХС ЛПВП, повышением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности (рисунок 1).

Так, если через 20 часов после введения ЛПС (пирогенала) эутиреоидным крысам (n=9) уровень ХС ЛПВП в крови снижался на 30,1% ($p<0,05$), содержание ХС ЛПОНП+ЛПНП повышалось на 35,7% ($p<0,05$), коэффициент атерогенности возрастал на 154,5% ($p<0,05$), то у гипертиреоидных животных после инъекции ЛПС (n=11) изменения данных показателей составили уже 38,7% ($p<0,05$), 103,2% ($p<0,001$), 219,0% ($p<0,001$) соответственно. Повышение коэффициента атерогенности после введения ЛПС крысам в условиях гипертиреоза обусловлено, главным образом, более значительным увеличением содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови.



* – изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю (100%)

Рисунок 1 – Изменения содержания ХС ЛП крови и коэффициента атерогенности у эу- и гипертиреоидных крыс через 20 часов после внутрибрюшинного введения животным бактериального ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг)

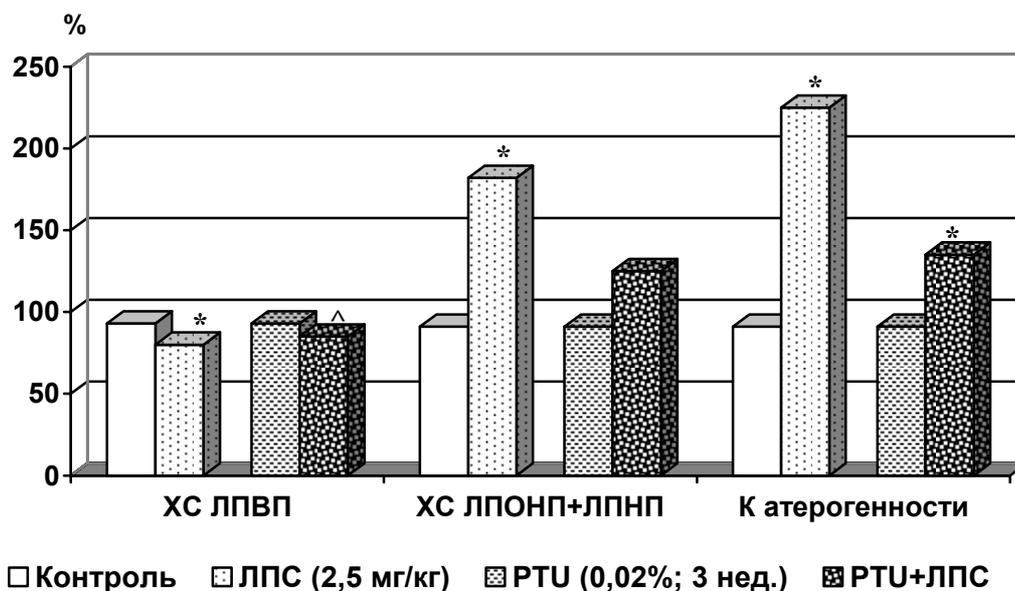
Следовательно, действие ЛПС в условиях гипертиреоза сопровождается, наряду с усилением лихорадочной реакции, более выраженными сдвигами содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови крыс и коэффициента атерогенности по сравнению с эутиреоидными животными, получавшими инъекции пирогенала.

Установлено, что введение ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг) гипотиреоидным крысам через 20 часов после инъекции не приводит, в отличие от эутиреоидных животных, к развитию лихорадочной реакции и сопровождается ослаблением характерных для бактериальной эндотоксинемии атерогенных сдвигов содержания ХС ЛП крови (рисунок 2).

Так, действие ЛПС (пирогенала) у гипотиреоидных крыс не приводило к снижению уровня ХС ЛПВП в крови, повышению содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП и характеризовалось менее выраженным увеличением коэффициента атерогенности (на 39,2%; $p < 0,05$) по сравнению с эутиреоидными животными (на 126,3%; $p < 0,001$).

Для выяснения роли йодсодержащих гормонов щитовидной железы в регуляции содержания ХС ЛП крови при CLP-перитоните исследовали влияние однократного внутрибрюшинного введения крысам T₃ (30 мкг/кг; через 3 часа после ложной или CLP-операции) на температуру тела

и показатели обмена ЛП крови. Выявлено, что введение T_3 крысам с CLP-перитонитом предотвращает развитие у них гипотермии. Так, если через 20 часов после CLP-операции ректальная температура крыс снижалась на $2,3^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$; $n=8$) и составляла $35,6 \pm 0,86^{\circ}\text{C}$, то после инъекции T_3 в условиях CLP-перитонита ректальная температура крыс составляла $38,2 \pm 0,65^{\circ}\text{C}$ и была достоверно выше, чем у животных после CLP-операции ($p < 0,05$).



* – изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю (100%);
 ^ – по отношению к ЛПС-серии, PTU – пропилтиоурацил

Рисунок 2 – Изменения содержания ХС ЛП крови и коэффициента атерогенности у эу- и гипотиреоидных крыс через 20 часов после внутрибрюшинного введения животным бактериального ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг)

Установлено, что введение T_3 крысам с CLP-перитонитом не предотвращает вызываемого CLP-операцией снижения содержания ХС ЛПВП в крови, а также усугубляет характерные для CLP-перитонита изменения уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности. Так, если прирост содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП и коэффициента атерогенности у крыс с CLP-перитонитом ($n=8$) составлял соответственно $132,0\%$ ($p < 0,001$) и $261,9\%$ ($p < 0,001$), то действие T_3 у таких животных ($n=6$) сопровождалось увеличением значения данных показателей на $293,5\%$ ($p < 0,001$) и $469,2\%$ ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что йодсодержащие гормоны щитовидной железы усугубляют вызываемые бактериальной эндотоксинемией нарушения показателей обмена ЛП крови.

Исследование роли глюкокортикоидов в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии

Изучение влияния экзогенных глюкокортикоидов на содержание ХС ЛП крови и температуру тела при бактериальной эндотоксинемии проводили путем двукратного введения преднизолона крысам в условиях действия ЛПС (внутрибрюшинно, 10 мг/кг за 30 мин до и через 4,5 часа после инъекции пирогенала в дозе 2,5 мг/кг) и при CLP-перитоните (внутримышечно, 10 мг/кг сразу после CLP-операции и 20 мг/кг через 5 часов после первой инъекции).

Опыты показали, что внутрибрюшинное введение животным преднизолонa в условиях действия пирогенала не предотвращает вызываемого ЛПС повышения ректальной температуры, приводит к росту содержания общего ХС в крови на 30,8% ($p < 0,05$; $n = 10$), а также оказывает разнонаправленное влияние на изменения содержания ХС различных фракций ЛП крови. Выявлено, что действие преднизолонa в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызванной введением ЛПС, предотвращает характерное для эндотоксинемии снижение содержания ХС ЛПВП в крови, а также сопровождается более значительным увеличением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП и не влияет на степень повышения коэффициента атерогенности. Так, через 20 часов после инъекции крысам ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг) содержание ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови увеличивалось на 45,0% ($p < 0,05$; $n = 10$); после введения преднизолонa в условиях действия ЛПС данный показатель возрастал на 77,3% ($p < 0,001$; $n = 10$), что достоверно выше, чем после введения одного ЛПС ($p < 0,05$).

Отсутствие характерного снижения уровня ХС ЛПВП крови после введения преднизолонa в условиях действия ЛПС, по-видимому, связано с уменьшением печеночной дисфункции. Установлено, введение преднизолонa крысам, получившим инъекцию ЛПС (пирогенала), предотвращало повышение активности АлАТ сыворотки крови и соотношения активностей АлАТ/АсАТ по сравнению с животными в контроле (введение одного ЛПС).

Опыты показали, что введение преднизолонa крысам с CLP-перитонитом не предотвращает характерных изменений уровня ХС ЛП крови: снижения содержания ХС ЛПВП, повышения уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП и роста коэффициента атерогенности, а также не влияет на степень выраженности цитолитического синдрома.

Полученные данные дают основание заключить, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызванной введением ЛПС, повышение функциональной активности коры надпочечников и избыток

кортикостероидов могут иметь значение в регуляции процессов, противодействующих снижению содержания ХС ЛПВП и обеспечивающих повышение уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови.

Исследование обратных связей в системах гипофиз–кора надпочечников и гипофиз–щитовидная железа при бактериальной эндотоксинемии

При проведении супрессивного теста с экзогенным трийодтиронином (Lyothyronine «Berlin-Chemie») выявлено, что предварительное двухнедельное ежедневное введение экзогенного T_3 интактным крысам приводило к увеличению содержания этого гормона в крови на 132,6% ($p < 0,001$; $n=10$) и к практически полному исчезновению эндогенно продуцируемого T_4 в крови, что обусловлено включением механизмов отрицательной обратной связи в системе гипофиз–щитовидная железа. Установлено, что введение ЛПС (пирогенала) гипертиреоидным крысам не сопровождалось снижением уровня T_3 в крови, а содержание T_4 в крови у таких животных сохранялось на нулевом уровне. Это свидетельствует о реализации эффективных механизмов отрицательной обратной связи в системе гипофиз–щитовидная железа при бактериальной эндотоксинемии.

При проведении супрессивного теста с преднизолоном установлено, что введение преднизолона при бактериальной эндотоксинемии не предотвращает активацию коры надпочечников, вызываемую ЛПС. Так, при совместном действии преднизолона и ЛПС масса надпочечников крыс возрастала на 28,9% ($p < 0,01$; $n=8$), а содержание ХС в них снижалось на 37,2% ($p < 0,001$; $n=8$). Отсутствие угнетающего влияния экзогенных глюкокортикоидов на стероидогенез свидетельствует о нарушении реализации механизмов отрицательной обратной связи в системе гипофиз–кора надпочечников при бактериальной эндотоксинемии.

Таким образом, бактериальная эндотоксинемия, вызывая разнонаправленные изменения функциональной активности коры надпочечников и щитовидной железы, по-разному влияет на состояние обратных связей в системах гипофиз-кора надпочечников и гипофиз–щитовидная железа. Действие бактериальных эндотоксинов в организме сопровождается нарушением механизмов отрицательной обратной связи в системе гипофиз-кора надпочечников, а также сохранением и реализацией таких связей в системе гипофиз–щитовидная железа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Бактериальная эндотоксинемия у крыс, вызванная как внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), так и CLP-перитонитом, наряду с развитием гипер- и гипотермии, сопровождается однонаправленными изменениями активности щитовидной железы и содержания ХС ЛП крови и надпочечников: снижением уровня тироксина, уровня ХС ЛПВП в крови и содержания ХС в надпочечниках, а также повышением концентрации ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности [1, 2, 5, 10, 11, 12, 13, 17, 23, 24, 25, 26, 30].

2. Характер изменений содержания ХС ЛП крови при бактериальной эндотоксинемии зависит от печеночной дисфункции и активности коры надпочечников. Снижение уровня ХС ЛПВП в крови во многом определяется выраженностью печеночной дисфункции, а повышение содержания ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП – активностью коры надпочечников [1, 2, 5, 9, 11, 21, 22, 23].

3. Направленность и выраженность изменений содержания ХС ЛП крови при бактериальной эндотоксинемии зависят от уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Развитие бактериальной эндотоксинемии у гипертиреозных крыс характеризуется более значительным повышением температуры тела, приростом ХС ЛПОНП+ЛПНП в сыворотке крови и коэффициента атерогенности [3, 4, 7, 8, 15, 18, 20, 27, 28, 31, 32].

4. Формирование тиреозной гиподисфункции при бактериальной эндотоксинемии играет компенсаторную роль и ослабляет развитие характерных для эндотоксинемии нарушений ЛП обмена крови. В условиях экспериментального гипотиреоза действие бактериального липополисахарида (пирогенала) не сопровождается лихорадочной реакцией и не приводит к снижению уровня ХС ЛПВП, повышению содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови, а также характеризуется менее выраженным, чем у эутиреозных крыс, повышением коэффициента атерогенности [7, 19, 31].

5. Особенности изменения содержания ХС ЛП крови при эндотоксинемии, вызванной как внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (пирогенала), так и CLP-перитонитом, связаны с функциональной активностью коры надпочечников и уровнем глюкокортикоидов в крови. Введение в организм преднизолона препятствует снижению содержания ХС ЛПВП и способствует более значительному повышению уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови при бактериальной

эндотоксинемии, вызванной введением пирогенала, но не CLP-перитонитом [6, 11, 14, 16, 20, 29, 30, 32].

6. Повышение активности коры надпочечников при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающееся снижением содержания в них ХС, является важным звеном в цепи процессов, приводящих к повышению уровня ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП в крови. Внутривенное введение преднизолона при бактериальной эндотоксинемии, вызванной пирогеналом, не предотвращает снижения содержания ХС в надпочечниках, что свидетельствует о нарушении механизмов формирования отрицательной обратной связи в системе гипофиз-кора надпочечников [6, 11, 14, 16, 17, 20, 29, 30, 32].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Результаты исследования, свидетельствующие о роли йодсодержащих гормонов щитовидной железы в регуляции уровня ХС ЛП крови в условиях бактериальной эндотоксинемии, имеют важное значение для практической медицины, так как являются научным обоснованием для разработки подходов к коррекции дозировок препаратов проводимой заместительной терапии у больных с гипофункцией щитовидной железы и сопутствующей инфекционно-септической патологией.

2. Результаты проведенного исследования имеют прикладное значение для лабораторной диагностики. Выявленные сдвиги содержания ХС различных классов ЛП крови могут быть использованы в качестве дополнительных критериев (наряду с общепринятыми), свидетельствующих о дисфункции печени (снижение содержания ХС ЛПВП в крови), тяжести метаболических нарушений (повышение содержания ХС суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП) в крови при бактериальной эндотоксинемии, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

3. Полученные сведения о роли кортикостероидных гормонов в механизмах регуляции содержания ХС различных классов ЛП крови в условиях бактериальной эндотоксинемии могут быть использованы в клинике интенсивной терапии септических состояний для разработки адекватной оценки метаболических сдвигов, возникающих при применении глюкокортикоидов у больных с инфекционно-септической патологией.

Основные результаты выполненной работы и выводы, сделанные на их основе, используются при преподавании патологической физиологии, эндокринологи и инфекционных болезней в БГМУ и патологической физиологии в ВГМУ, ГрГМУ, ГГМУ, а также могут быть использованы в научно-исследовательской работе и учебном процессе других вузов медицинского и биологического профиля.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. **Короткевич, Т.В.** Особенности изменения содержания холестерина в липопротеинах крови и в печени у крыс при повреждении печени различного генеза / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт // Мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 3. – С. 75–77.

2. **Короткевич, Т.В.** Особенности изменения содержания холестерина в липопротеинах крови и в печени у крыс в условиях экспериментального CLP-перитонита / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт, Т.Ф. Андрушевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2005. – № 3. – С. 37–40.

3. Effect of iodine-containing thyroid hormones on the level of blood lipoprotein cholesterol in CLP-peritonitis rats / F.I. Vismont, **T.V. Korotkevich**, V.A. Kasap, T.F. Andrushevich // Новости мед.-биол. наук (News in biomedical sciences). – 2005. – № 2. – С. 17–19.

4. **Короткевич, Т.В.** Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на уровень холестерина липопротеинов крови крыс в условиях экспериментального CLP-перитонита / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт // Мед. журн. – 2006. – Т. 15, № 1. – С. 53–55.

5. **Короткевич, Т.В.** Вторичная дислиппротеинемия и дисфункция печени в условиях экспериментальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт // Здоровоохранение. – 2006. – № 6. – С. 21–23.

6. **Короткевич, Т.В.** Роль функциональной активности коры надпочечников в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови крыс при бактериальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич** // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 105–112.

7. Висмонт, Ф.И. Особенности изменения температуры тела и содержания холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при бактериальной эндотоксинемии в условиях экспериментального гипо- и гипертиреоза / Ф.И. Висмонт, **Т.В. Короткевич** // Мед. журн. – 2007. – Т. 21, № 3. – С. 42–45.

8. **Короткевич, Т.В.** Участие йодсодержащих тиреоидных гормонов в регуляции содержания холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при бактериальной эндотоксинемии различного генеза / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт // Воен. медицина. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 101–104.

Статьи в сборниках научных работ

9. **Короткевич, Т.В.** Об участии монооксида азота в регуляции сосудистого тонуса, процессов перекисного окисления липидов и содержания холестерина в липидах крови и печени при экспериментальном

токсическом гепатите / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Ф.И. Висмонт // Дисфункция эндотелия: эксперим. и клинич. исследования: тр. III-й междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 92–95.

10. **Короткевич, Т.В.** Влияние эндотоксемии различного генеза на температуру тела и содержание холестерина в плазме крови и печени у крыс / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт, В.А. Касап // Problems of thermoregulation in biology and medicine / eds. V.N. Gourine, V.A. Kulchitsky, M. Nichelmann, K. Messlinger. – Minsk, 2004. – P.73–75.

11. **Короткевич, Т.В.** Влияние бактериальной эндотоксинемии на функцию коры надпочечников и содержание холестерина липопротеинов сыворотки крови у крыс / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Ф.И. Висмонт // Стресс и висцеральные системы = Stress and Visceral Systems: материалы междунар. конф., НАН Беларуси, Ин-т физиологии, Минск, 13–14 окт. 2005 г. / ред. В.А. Кульчицкий, Л. Навратил, К. Мессленгер. – Минск, 2005. – С. 113–115.

12. **Короткевич, Т.В.** Особенности изменения температуры тела и содержания холестерина в липидах крови и печени у крыс в условиях эндотоксемии / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт, Т.Ф. Андрушевич // Актуальные проблемы медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне, Гомель, 18–20 мая 2005: вып. 6, в 5 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.] – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 88–89.

13. **Короткевич, Т.В.** Вторичная атерогенная дислипидемия при экспериментальной эндотоксинемии различного генеза / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Ф.И. Висмонт // Актуальные проблемы медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне, Гомель, 18–20 мая 2005: вып. 6, в 5 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.] – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 90–91.

14. **Короткевич, Т.В.** Влияние преднизолона на содержание холестерина липопротеинов сыворотки крови и надпочечников крыс при бактериальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич** // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию образования Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 1–2 декабря 2005 г, в 2 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.] – Гомель, 2005. – Т. 1. – С. 141–144.

15. **Короткевич, Т.В.** Влияние тиреоидных гормонов на содержание холестерина липопротеинов крови крыс в условиях экспериментальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич** // Достижения медицинской науки 2006: материалы юбил. науч. сессии, посвящ. 85-летию БГМУ / под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2006. – С. 37–42.

16. **Короткевич, Т.В.** Роль глюкокортикоидных гормонов в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови крыс при бактериальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич** // Достижения медицинской науки 2006: материалы юбил. науч. сессии, посвящ. 85-летию БГМУ / под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2006. – С. 42–46.

17. Особенности изменения функциональной активности коры надпочечников и щитовидной железы при бактериальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич, Е.В. Ходосовская // Актуальные вопросы молекулярной эволюции и биохимии: материалы Респ. конф., посвящ. 75-летию со дня основания каф. общей химии БГМУ / под ред. Е.В. Барковского. – Минск, 2006. – С. 91–94.

18. Особенности изменения температуры тела и содержания холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при бактериальной эндотоксинемии в условиях экспериментального гипертиреоза / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 16-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та: в 4 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2007. – Т. 2. – С. 107–110.

19. **Короткевич, Т.В.** Особенности изменения содержания холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при бактериальной эндотоксинемии в условиях экспериментального гипотиреоза / **Т.В. Короткевич** // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 16-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та: в 4 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2007. – Т. 2. – С. 105–107.

20. Участие трийодтиронина и преднизолона в регуляции содержания холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при бактериальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич, Е.И. Соколдынская, Е.В. Короткова, Л.В. Картун // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии.: сб. науч. ст. / отв. ред. В.Н. Гурин, В.Н. Калюнов, Д.М. Попутников. – Минск, 2007. – С. 115–119.

Тезисы докладов

21. **Короткевич, Т.В.** Влияние высокой внешней температуры на некоторые показатели липидного обмена и детоксикационной функции печени у крыс в условиях острого токсического поражения печени / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт // Юбилейная конф., посвящ. 50-летию со дня основания Инта физиологии НАН Беларуси, Минск, 7–8 окт. 2003 г.: тез. докл. / ред. В.Н. Гурин. – Минск, 2003. – С. 72.

22. **Короткевич, Т.В.** Об участии детоксикационной функции печени в механизмах теплообмена и регуляции уровня холестерина липопротеинов

крови крыс / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт, В.А. Касап // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. III Всерос. конф. с междунар. участием. – СПб, 2005. – С 153–154.

23. К механизму вторичной дислипидемии в условиях экспериментальной бактериальной эндотоксинемии у крыс / **Т.В. Короткевич**, Ф.И. Висмонт, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы науч. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения проф. И.П. Данилова / под ред. В.П. Царева. – Минск, 2004. – С. 33.

24. **Короткевич, Т.В.** Влияние бактериального липополисахарида пирогенала на содержание холестерина в липопротеинах плазмы крови и в печени у крыс / **Т.В. Короткевич**, Е.В. Короткова, Е.И. Соколдынская // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 23–24.

25. Содержание холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при экспериментальной эндотоксинемии в условиях действия ингибитора NO-синтазы / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич, Ф.И. Висмонт // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 60-й науч. сессии сотрудников ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Витебск, 2005. – С. 173–175.

26. **Короткевич, Т.В.** Особенности изменения содержания холестерина в липидах крови и печени у крыс при бактериальной эндотоксинемии различного генеза / **Т.В. Короткевич** // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. IV Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 4–6 окт. 2005 г. – СПб, 2005. – С. 119.

27. **Короткевич, Т.В.** Влияние тиреоидных гормонов на содержание холестерина в липидах крови у крыс при экспериментальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. IV Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 4–6 окт. 2005 г. – СПб, 2005. – С. 120.

28. **Короткевич, Т.В.** Влияние трийодтиронина на содержание холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови крыс при бактериальной эндотоксинемии различного генеза / **Т.В. Короткевич** // XI съезд Белорус. о-ва физиологов: тез. докл., Минск, 21–22 сент. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 63–64.

29. **Короткевич, Т.В.** Влияние преднизолона на содержание холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови крыс при бактериальной эндотоксинемии различного генеза / **Т.В. Короткевич** // XI съезд Белорус.

о-ва физиологов: тез. докл., Минск, 21–22 сент. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 64.

30. **Короткевич, Т.В.** Функциональная активность коры надпочечников и щитовидной железы и состояние обратных связей в системах гипофиз–кора надпочечников и гипофиз–щитовидная железа при бактериальной эндотоксинемии / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич // Гормональные механизмы адаптации: тез. докл. Всерос. симпозиума с междунар. участием, посвящ. памяти проф. А.А. Филаретова, Санкт-Петербург, 3–5 окт. 2007 г. – СПб, 2007. – С. 25–26.

31. **Короткевич, Т.В.** Влияние бактериального липополисахарида на температуру тела и содержание холестерина липопротеинов крови у крыс в условиях экспериментального гипо- и гипертиреоза / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. V Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16–19 окт. 2007 г. – СПб, 2007. – С. 158–159.

32. **Короткевич, Т.В.** Влияние трийодтиронина и преднизолона на содержание холестерина липопротеинов крови у крыс при бактериальной эндотоксинемии различного генеза / **Т.В. Короткевич**, В.А. Касап, Т.Ф. Андрушевич // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. V Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16–19 окт. 2007 г. – СПб, 2007. – С. 159–160.

РЭЗІЮМЭ

Караткевіч Таццяна Валер'еўна

Роля ёдотрымліваючых гармонаў шчытападобнай залозы ў рэгуляцыі ўтрымання халестэрыну ліпапратэінаў крыві і тэмпературы цела пры бактэрыяльнай эндатаксіеміі

Ключавыя словы: бактэрыяльная эндатаксіемія, пірагенал, CLP-перытаніт, гіпертырэоз, гіпатырэоз, халестэрын, ліпапратэіны, дысліпапратэіемія, кара наднырачнікаў.

Мэта працы: высветліць ролю ёдотрымліваючых гармонаў шчытападобнай залозы і функцыянальнай актыўнасці кары наднырачнікаў у рэгуляцыі ўтрымання халестэрыну (ХС) ліпапратэінаў (ЛП) крыві і тэмпературы цела пры бактэрыяльнай эндатаксіеміі рознага генезу.

Метады даследавання: фізіялагічныя, марфаметрычныя, біяхімічныя, радыёімуныя.

Апаратура: тэрмометр МТ-301 «Microlife», каларыметр фотаэлектрычны КФК-2, лічылнік Gamma-5500 «Beckman».

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Выяўлена, што бактэрыяльная эндатаксіемія ў пацукоў, выкліканая як унутрыбрушынным увядзеннем бактэрыяльнага ліпаполіцукрыду пірагенала, так і CLP-перытанітам, суправаджаецца, поруч з рознакіраванымі змяненнямі тэмпературы цела, пашкоджаннем печані, зніжэннем утрымання тыраксіну ў крыві, актывацыяй кары наднырачнікаў, атэрагеннымі зрухамі паказчыкаў абмену ЛП крыві: зніжэннем утрымання ХС ЛПВП, павышэннем узроўню ХС ЛПОНП+ЛПНП і ростам каэфіцыента атэрагеннасці, выяўленасць якіх залежыць ад пашкоджання печані і актывацыі кары наднырачнікаў. Паказана, што характар змяненняў узроўню ХС ЛП крыві пры бактэрыяльнай эндатаксіеміі залежыць ад актыўнасці шчытападобнай залозы. Развіццё эндатаксіеміі ў гіпертырэоідных пацукоў суправаджаецца больш выражаным, чым у эўтырэоідных жывёл, павышэннем тэмпературы цела, узроўню ХС ЛПОНП+ЛПНП і каэфіцыента атэрагеннасці, а ў гіпатырэоідных жывёл увядзенне бактэрыяльнага эндатаксіна не прыводзіць да развіцця ліхаманкавай рэакцыі, зніжэння ўзроўню ХС ЛПВП і павышэння ўтрымання ХС ЛПОНП+ЛПНП у крыві, а таксама суправаджаецца менш выражаным ростам каэфіцыента атэрагеннасці.

Выяўленыя зрухі ўтрымання ХС ЛП крыві могуць быць выкарастаны ў лабараторнай дыягностыцы ў якасці дадатковых крытэрыяў дысфункцыі печані і цяжкасці метабалічных парушэнняў пры бактэрыяльнай эндатаксіеміі.

Галіна прымянення: лабараторная дыягностыка, навукова-даследчая дзейнасць, выкладанне паталагічнай фізіялогіі ў медыцынскіх вуч.

РЕЗЮМЕ

Короткевич Татьяна Валерьевна

Роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии

Ключевые слова: бактериальная эндотоксинемия, пирогенал, CLP-перитонит, гипертиреоз, гипотиреоз, холестерин, липопротеины, дислипидопроteinемия, кора надпочечников.

Цель работы: выяснить роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы и функциональной активности коры надпочечников в регуляции содержания холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии различного генеза.

Методы исследования: физиологические, морфометрические, биохимические, радиоиммунные.

Аппаратура: термометр МТ-301 «Microlife», колориметр фотоэлектрический КФК-2, счётчик Gamma-5500 «Beckman».

Полученные результаты и их новизна. Выявлено, что бактериальная эндотоксинемия у крыс, вызванная как внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида пирогенала, так и CLP-перитонитом, сопровождается, наряду с разнонаправленными изменениями температуры тела, повреждением печени, снижением содержания тироксина в крови, активацией коры надпочечников, атерогенными сдвигами показателей обмена ЛП крови: снижением содержания ХС ЛПВП, повышением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП и ростом коэффициента атерогенности, выраженность которых зависит от повреждения печени и активации коры надпочечников. Показано, что характер изменений уровня ХС ЛП крови при бактериальной эндотоксинемии зависит от активности щитовидной железы. Развитие эндотоксинемии у гипертиреоидных крыс сопровождается более выраженным, чем у эутиреоидных животных, повышением температуры тела, уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП и коэффициента атерогенности, а у гипотиреоидных животных введение бактериального эндотоксина не приводит к развитию лихорадочной реакции, снижению уровня ХС ЛПВП и повышению содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови, а также сопровождается менее выраженным ростом коэффициента атерогенности.

Выявленные сдвиги содержания ХС ЛП крови могут быть использованы в лабораторной диагностике в качестве дополнительных критериев дисфункции печени и тяжести метаболических нарушений при бактериальной эндотоксинемии.

Область применения: лабораторная диагностика, научно-исследовательская работа, преподавание патологической физиологии в медицинских вузах.

SUMMARY

Korotkevich Tatsiana Valeryevna

The role of iodine contained thyroid hormones in the regulations of lipoprotein blood cholesterol content and body temperature at bacterial endotoxemia

Key words: bacterial endotoxemia, pyrogenal, CLP-peritonitis, hyperthyroidism, hypothyroidism, cholesterol, lipoproteins, dislipoproteinemia, adrenal cortex.

Research aim: to reveal the role of iodine contained thyroid hormones and the adrenal cortex functional activity in the regulations of lipoprotein serum blood cholesterol content and body temperature at bacterial endotoxemia different origin.

Research methods: physiological, morphological, biochemical, radioimmunological.

Equipment: thermometer MT-301 «Microlife», colorimeter photoelectric KFK-2, counter Gamma-5500 «Beckman».

The received results and their novelty. It has been revealed that both bacterial endotoxemia in rats caused by intraperitoneal injection of bacterial lipopolysaccharide pyrogenal and CLP-peritonitis were accompanied, along with different changes in body temperature, with liver injury, decrease of blood thyroxine content, adrenal cortex activation, atherogenic changes lipoprotein blood exchange indices: diminishing the amount of high density lipoprotein (HDL) cholesterol blood level, increasing the amount of low and very low density lipoprotein (LDL+VLDL) cholesterol and raising of the atherogenic coefficient, which degree was depended on liver injury and adrenal cortex activation. It was shown that the character of changes in lipoprotein serum blood cholesterol level at bacterial endotoxemia was depended on thyroid gland activity. Development of endotoxemia at hyperthyroid rats was accompanied by more expressive than in eothyroid animals strengthening of fever reaction, raising of LDL+VLDL cholesterol blood level as well as the atherogenic coefficient. Pyrogenal injection at hypothyroid animals prevented the development of fever reaction as well as the reduction of HDL cholesterol level and the increase of LDL+VLDL cholesterol blood content, and was accompanied with less expressive increasing of the atherogenic coefficient.

Revealed changes of lipoprotein blood cholesterol content may be used in laboratory diagnostics as the additional criterium for liver dysfunction and severity of metabolic impairment at bacterial endotoxemia.

Field of application: laboratory diagnostics, scientific-research work, teaching of pathological physiology in medical high schools.