

6. Колоскова Е. М., Езерский В. А. Выделение и очистка плазмидной ДНК из трансформированных штаммов E. Coli DH 5A и TG1 // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2019. – № 4 – С. 105-112.

7. Oyoshi M. K., Murphy G. F., Geha R. S. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen // Journal of allergy and clinical immunology. – 2009; 124(3): 485-493.

### Сведения об авторах

В.Д. Боковой – студент

М.А. Десятова – младший научный сотрудник

А.В. Коротков – кандидат медицинских наук, доцент

О.Г. Макеев – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела молекулярных и клеточных технологий и радиоизотопной лаборатории ЦНИЛ, УГМУ

### Information about the authors.

V.D. Bokovoy – student

M.A. Desyatova – junior researcher

A.V. Korotkov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department

O.G. Makeev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Department of Molecular and Cellular Technologies and Radioisotope Laboratory of CSRL, Ural State Medical University

УДК: 612.591.06:577.152.344

## ОБ УЧАСТИИ $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНА КРОВИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, МЕХАНИЗМАХ ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА И ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ

Арвид Франтишкович Висмонт<sup>1</sup>, Светлана Анатольевна Жадан<sup>2</sup>, Любовь Григорьевна Шуст<sup>3</sup>, Нил Владимирович Ткаченко<sup>4</sup>, Федор Дмитриевич Яковлев<sup>5</sup>, Татьяна Вячеславовна Абакумова<sup>6</sup>, Франтишек Иванович Висмонт<sup>7</sup>

<sup>1-7</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

<sup>1</sup>ratfiz@bsmu.by

### Аннотация

**Введение.** Известно, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в жизнедеятельности организма в норме и при патологии. Однако, участие ингибиторов протеиназ, синтезируемых печенью, в механизмах терморегуляции при перегревании до сих пор не изучено. **Цель исследования** – выяснить значение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина крови в процессах детоксикации, регуляции уровня трийодтиронина в крови и температуры тела при перегревании. **Материалы и методы.** Опыты

выполнены на белых крысах-самцах массой 160–200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере (40–42°C). Определяли активность  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) в плазме крови. О процессах детоксикации судили по продолжительности наркотического сна, содержания в плазме крови «средних молекул» и степени токсичности крови. Уровень в плазме крови общего трийодтиронина ( $T_3$ ) и тетраiodтиронина ( $T_4$ ) определяли радиоимунным методом. Ректальную температуру измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что перегревание, приводящее к повышению температуры тела, сопровождается снижением активности процессов детоксикации,  $\alpha_1$ -АТ и содержания трийодтиронина в плазме крови у крыс. Введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20 мг/кг вызывает у животных повышение температуры тела и уровня  $T_3$  в плазме крови. Введенный перед перегреванием в кровоток животным  $\alpha_1$ -АТ в этой дозе ослабляет характерные для действия на организм высокой внешней температуры изменения в процессах детоксикации и содержания  $T_3$  в крови и способствует развитию гипертермии.

**Выводы.** Активность  $\alpha_1$ -АТ крови является важным фактором в механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования тиреоидного статуса у крыс при перегревании.

**Ключевые слова:**  $\alpha_1$ -антитрипсин, трийодтиронин, детоксикация, температура тела, перегревание.

## TO THE PARTICIPATION OF BLOOD $\alpha_1$ -ANTITRYPSIN IN THE PROCESSES OF DETOXICATION, MECHANISMS OF MAINTENANCE OF TEMPERATURE HOMEOSTASIS AND ORGANISMS THYROID STATUS DURING OVERHEATING

Arvid F. Vismont<sup>1</sup>, Svetlana A. Zhadan<sup>2</sup>, Lyubov G. Shust<sup>3</sup>, Nil V. Tkachenko<sup>4</sup>, Fedor D. Yakovlev<sup>5</sup>, Tatyana V. Abakumova<sup>6</sup>, Frantishek I. Vismont<sup>7</sup>

<sup>1-7</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>1</sup>patfiz@bsmu.by

### Abstract

**Introduction.** It is known that the liver plays an important role in the formation and degradation of physiologically active substances of protein and peptide nature, which are involved in the life of the body in normal and pathological conditions. However, the participation of proteinase inhibitors synthesized by the liver in the mechanisms of thermoregulation during overheating still remains unexplored. **The aim of the study** – to find out the significance of blood  $\alpha_1$ -antitrypsin activity in the processes of detoxication, regulation of triiodothyronine levels in the blood and body temperature during overheating. **Materials and methods.** The experiments were performed on white male rats weighing 160–200 g. The animals were overheated in a dry-air heat chamber (40–42°C). Activity of  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ -АТ) in blood plasma was determined. Detoxication processes were appreciate by the duration of narcotic sleep, the content of “medium molecules” in the blood plasma, and the degree of blood toxicity. Plasma levels of total triiodothyronine ( $T_3$ ) and tetraiodothyronine ( $T_4$ ) were

determined by radioimmunoassay. Rectal temperature was measured using a TPМ-1 electrothermometer. The data obtained were processed by the methods of variational biological statistics using Student's t-test. **Results and discussion.** It has been established that overheating, leading to an increase in body temperature, is accompanied by a decrease in the activity of  $\alpha_1$ -AT and the content of triiodothyronine in blood plasma in rats. The introduction of  $\alpha_1$ -AT into the bloodstream at a dose of 20 mg/kg causes an increase in body temperature and  $T_3$  plasma level.  $\alpha_1$ -AT, introduced into the bloodstream of animals before overheating, at this dose weakens the changes in detoxication processes and the content of  $T_3$  in the blood, which are characteristic of the effect on the body of high external temperature, and contributes to the development of hyperthermia. **Conclusions.** The activity of blood  $\alpha_1$ -antitrypsin is an important factor in the mechanisms of maintaining temperature homeostasis, thyroid status, and the formation of thermoregulatory responses of the body to the action of high external temperature in rats.

**Keywords:**  $\alpha_1$ -antitrypsin, triiodothyronine, detoxication, body temperature, overheating.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в развитии защитно-приспособительных реакций организма, определяющих резистентность к факторам среды обитания. Показано, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [1], имеющих особое значение в терморегуляции [2]. Выявлена тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови «белков острой фазы» [3, 4], во многом синтезируемых гепатоцитами. Получены доказательства роли детоксикационной функции печени и ингибиторов протеиназ в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериальных эндотоксинов [3, 4]. Однако, участие ингибиторов протеиназ, синтезируемых печенью, в механизмах терморегуляции при перегревании до сих пор остается неизученным.

**Цель исследования** – выяснить значение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина крови в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, детоксикационной функции печени и температуры тела при перегревании.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Опыты выполнены на белых крысах обоего пола массой 160–200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере (40–42°C). Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным масляного раствора (1:1)  $CCl_4$  (из расчета 4.0 мл/кг веса). Определение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) в плазме крови проводили по методу И.Ю. Карягиной и соавт. [5]. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили

по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени ее токсичности (СТК). Содержание СМ определяли методом, разработанным В.М. Мойным и соавт. [6]. СТК оценивали способом, предложенным О.А. Радьковой и соавт. [7]. О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в боковом положении. Концентрацию йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов, производства ИБОХ НАН Беларуси. Ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В опытах на крысах установлено, что перегревание сопровождается у животных изменениями температуры тела, содержания  $T_3$ , активности  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови и детоксикационной функции печени. Перегревание крыс ( $n=12$ ) приводило к повышению ректальной температуры на 1.5, 2.1 и 2.4°C ( $p<0.05$ ) через 15, 30 и 60 минут от начала теплового воздействия. Перегревание животных в термокамере в течение 60 мин, одновременно с повышением ректальной температуры, сопровождалось у животных снижением в плазме крови содержания альбумина на 17,7% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и активности  $\alpha_1$ -АТ на 22.1% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ). Активность  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови у крыс ( $n=8$ ) в контроле составляла  $21.7 \pm 1.5$  мкмоль/с л. В условиях перегревания (60 мин) в плазме крови у крыс ( $n=7$ ) возрастала на 69.1% ( $p<0.05$ ) концентрация СМ и повышалась СТК на 27.4% ( $p<0.05$ ,  $n=6$ ) соответственно. ПНС у крыс, перенесших перегревание (60 мин), повышалось на 12% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и составляла  $30 \pm 2.5$  мин. Воздействие высокой внешней температуры (60 мин) приводило у крыс ( $n=7$ ) к снижению уровня  $T_3$  в плазме крови на 38.5% ( $p<0.05$ ). Концентрация  $T_4$  понижалась на 20.0% ( $p<0.05$ ) через 30 мин перегревания, а затем к 60 мин возвращалась к исходному значению. Содержание  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови у животных контрольной группы ( $n=7$ ) составляло  $1.4 \pm 0.15$  нмоль/л и  $53.2 \pm 3.41$  нмоль/л соответственно.

Выявлено, что в условиях поражения печени  $CCl_4$  у крыс снижается активность  $\alpha_1$ -АТ и содержание  $T_3$  в плазме крови, угнетаются процессы детоксикации и понижается ректальная температура. Так, через 12, 24 и 48 часов после введения раствора  $CCl_4$  ректальная температура у крыс ( $n=9$ ) понижалась на  $0.9 \pm 0.12$ ,  $1.2 \pm 0.13$  и  $1.8 \pm 0.14$ °C ( $p<0.05$ ). Развитие гипотермии у животных, через 24 часа после затравки животных  $CCl_4$ , сопровождалось снижением в плазме крови активности  $\alpha_1$ -АТ на 30.8% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ). Интрагастральное введение животным раствора  $CCl_4$  приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ, через 12 и 24 часа от момента затравки животных  $CCl_4$ , повышалась на 24.5% ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и 30.1% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле на 32.8% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и 52.2% ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) соответственно. ПНС, через 12 и 24 часа после введения  $CCl_4$ , возрастала по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное

масло на 23.7% ( $p < 0.05$ ,  $n = 7$ ) и 20.7% ( $p < 0.05$ ,  $n = 6$ ) соответственно. Поражение печени  $CCl_4$  у крыс ( $n = 7$ ) сопровождалось, через 24 часа после введения животным гепатотропного яда, снижением в плазме крови уровня  $T_3$  на 43.4% ( $p < 0.05$ ) и  $T_4$  на 42.1% ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла).

Установлено, что поражение печени  $CCl_4$  приводит к снижению тепловой устойчивости животных к перегреванию. Опыты показали, что время достижения ректальной температуры у крыс  $42^\circ C$  под влиянием высокой внешней температуры ( $40-42^\circ C$ ) и время наступления гибели животных, затравленных  $CCl_4$ , значительно меньше, чем в контрольной группе (интрагастральное введение подсолнечного масла). Время жизни животных в опыте ( $n = 9$ ) и контроле ( $n = 7$ ) составляло соответственно  $65 \pm 8.1$  и  $97 \pm 8.4$  мин. Установлено, что перегревание (30 мин) в условиях предварительной (за 24 часа) затравки животных  $CCl_4$  не только усугубляет эндотоксинемию и приводит к более выраженной гипертермии, но и сопровождается менее значительным снижением концентрации  $T_3$  в плазме крови.

Введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ вызывало у животных повышение температуры тела и уровня  $T_3$  в плазме крови. Так,  $\alpha_1$ -АТ, при внутривенном введении в дозе 20 мг/кг, повышал температуру тела у крыс на  $0.9^\circ C$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 8$ ) и  $0.7^\circ C$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 8$ ) через 120 и 180 мин после инъекции соответственно. Действие  $\alpha_1$ -АТ в организме у крыс ( $n = 7$ ) через 120 мин после введения в кровоток приводило к повышению по сравнению с контролем концентрации  $T_3$  в крови на 21.8% ( $p < 0.05$ ) и к снижению содержания  $T_4$  на 30.1% ( $p < 0.05$ ).

Установлено, что введенный перед перегреванием в кровоток животным ( $n = 6$ )  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20 мг/кг ослабляет характерные для действия на организм высокой внешней температуры изменения в процессах детоксикации и содержания  $T_3$  в крови и способствует развитию гипертермии.

Можно было предположить, что снижение антипротеиназной активности плазмы крови при перегревании обусловлено угнетением функционального состояния печени, ее белоксинтезирующей функции. Подтверждению этому служат полученные данные о том, что при гипертермии, развиваемой в результате кратковременного воздействия в организме высокой внешней температуры, снижается концентрация альбумина в крови и угнетается детоксикационная функция печени. Выявленные не известные ранее особенности изменения уровня  $T_3$  в крови при перегревании в условиях предварительного введения в организм  $\alpha_1$ -АТ позволяют рассматривать активность  $\alpha_1$ -АТ и уровень  $T_3$  в крови, как важные факторы поддержания температурного гомеостаза организма.

## **ВЫВОДЫ**

1. В развитии сдвигов в эффекторных процессах и гормональных механизмах регуляции температуры тела при перегревании, сопровождающихся понижением детоксикационной функции печени и уровня  $T_3$  в крови, важная роль принадлежит снижению активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в плазме крови.

2. Активность  $\alpha_1$ -антитрипсина крови является важным фактором в механизмах формирования тиреоидного статуса и поддержания температурного гомеостаза при перегревании.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Kelly G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review *Altern. Med. Rev.* – 2000; 4: 306-333.
2. Clark W. G., Lipton J. M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation *Pharmacol. Ther.* – 1983; 22(1): 249-297.
3. Висмонт Ф. И. Эндотоксинемия, дизрегуляция и формирование предболезни // *Весті НАН Беларусі. Серыя мед. навук.* – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7-16.
4. Гурин В.Н., Гурин А.В., Терморегуляция и биологически активные вещества // *Мн.: Бизнесофсет, 2004.* – 216 с.
5. Корягина И.Ю., Зарембский Р. А., Балябина М. Д. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике // *Лабораторное дело.* – 1990. – №2. – С. 72-73.
6. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях / В.М. Моин и др. // *Открытия. Изобретения.* – 1989. – № 41. – С. 415.
7. Способ определения токсичности биологических жидкостей / О.А. Радькова и др. // *Открытия. Изобретения.* – 1985. – №41. – С. 415.

## **Сведения об авторах**

А.Ф. Висмонт – кандидат медицинских наук

С.А. Жадан – кандидат биологических наук, доцент

Л.Г. Шуст – кандидат медицинских наук

Н.В. Ткаченко – ассистент

Ф.Д. Яковлев – преподаватель-стажер

Т.В. Абакумова – ассистент

Ф.И. Висмонт – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси

## **Information about the authors**

A.F. Vismont – Candidate of Sciences (Medicine)

S.A. Zhadan – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

L.G. Shust – Candidate of Sciences (Medicine)

N.V. Tkachenko – assistant

F.D. Yakovlev – trainee teacher

T.V. Abakumova – assistant

F.I. Vismont – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus

УДК: 57.017.32