

УДК [618.11-007.87:612.017.11]:616-092.4

**ВПЛИВ ГІПОЕСТРОГЕНІЇ НА РІВЕНЬ
АНТИТІЛ ДО ЕНДОТОКСИНУ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Козар В.В.¹, Кудря М.Я.¹, Прилуцький О.С.²

¹Державна установа «Інститут проблем
ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
АМН України», м. Харків,

²Донецький національний медичний університет
61002, м. Харків, вул. Артема, 10, тел/факс. 8-057-
700-45-38, E-mail: admin@iper.com.ua

Останнім часом значна увага приділяється дослідженню синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ). СЕІ – це патологічний процес, що характеризується метаболічними, морфологічними, функціональними порушеннями різних органів та систем і виникає у відповідь на різноманітні фактори зовнішнього і внутрішнього середовища та проявляється у вигляді накопичення в організмі в нефізіологічних концентраціях різних проміжних і кінцевих продуктів обміну речовин. Серед факторів патогенезу СЕІ виділяють: накопичення молекул середньої маси, продуктів перекисного окиснення ліпідів, порушення цитокінового статусу, посилення транслокації ендотоксинів і мікрофлори з кишковика в кров, що приводить до підвищення в крові концентрації ліпополісахаридів (ЛПС) грамотришних мікроорганізмів та ін. [1, 2] Виходячи із цього, рівень ендогенної інтоксикації визначають біохімічними (рівень середніх молекул), морфологічним (лейкоцитарний індекс інтоксикації) та імунологічним (визначення ендотоксину, визначення антитіл до ендотоксину) методами [3, 4].

Одним із важливих факторів розвитку СЕІ є мікрофлора, що населяє організм людини. Провідне місце в порожнинній мікрофлорі займає грамотришна бактеріальна флора, обов'язковим структурним компонентом якої є ендотоксин (ЛПС). Фізіологічні концентрації ендотоксину в крові необхідні для підтримання імунної системи в тонусі. ЛПС може чинити неспецифічне підвищення резистентності організму, виявляти адьювантний ефект, стимулювати продукцію інтерферона, проявляти протипухлинну та мітогенну активність по відношенню до лімфоцитів. ЛПС взаємодіє із системою комплементу, чинить пірогенний ефект за рахунок індукції ендогенних пірогенів (цитокінів) поліморфноядерними лейкоцитами, стимулює внутрішньосудинне згортання крові, підвищує проникливість капілярів, тобто може виступати в якості запального агента. Попадаючи в кров, ЛПС також стимулює ЛПС-чутливі клітини (ендотеліальні, епітеліальні, моноцити/макрофаги) до продукції прозапальних цитокінів, які індукують гострофазову відповідь у печінці, в т.ч. синтез ліпопротеїдів і білка, який зв'язує ЛПС. Останній сприяє утворенню комплексів ЛПС з ліпопротеїдами дуже низької щільності і хіломікронами, які надходять у кров, нейтралізують ЛПС, знижуючи його токсичність. Утворені комплекси утилізуються в печінці, що

сприяє зниженню відповіді печінки на подальшу стимуляцію цитокінами [5,6].

Тобто, в нормальних умовах ЛПС діє не як фактор вірулентності, а як гомеостатичний регулятор, в тому числі цитокінів, які контролюють запальний процес [7,8].

Між тим, на інтенсивність, вираженість ендогенної інтоксикації впливають не лише стан мікробіоценозів, а й різні захворювання та патологічні процеси, які супроводжуються зміною рівня природної резистентності макроорганізму в залежності від характеру та патогенезу хвороби. В літературі описані клінічні прояви та особливості ендогенної інтоксикації, наприклад, для септицемії, хронічної уремії, хронічної ниркової недостатності тощо [9,10,11]. Що стосується ендокринної патології, то такі роботи в літературі майже відсутні.

Виходячи з того, що ендокринна система є важливим фактором підтримки гомеостатичних та адаптаційних можливостей організму, виключення хоча б однієї ланки гормонального забезпечення неодмінно вплине на компенсаторно-приспосувальні реакції, тобто на резистентність [12]. Саме тому становило певний інтерес простежити розвиток СЕІ за умов ендокринних порушень, зокрема таких, що виникають при недостатності або відсутності статевих гормонів. До речі, вплив гіпоестрогенії на рівень ендотоксину на сьогодні ще недостатньо висвітлений у науковій літературі.

Метою роботи було визначення стану ендогенної інтоксикації у оварієктомованих щурів за умов метаболічного синдрому.

Матеріали та методи

Досліди проведено на білих щурах – самицях. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оварієктомії під легким ефірним наркозом. Модель метаболічного синдрому у оварієктомованих щурів індукували хронічним пероральним введенням сахарози (30 % розчин з питною водою).

Тварини були розподілені на 3 групи по 6 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль (К); 2 група – оварієктомовані щури (О1); 3 група – оварієктомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози (О2).

Ендогенну інтоксикацію визначали непрямим методом по рівню антитіл до ендотоксину. Визначення проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «Визначення Ig A, M, G - антитіл до ендотоксину» ТОВ «Укрмедсервіс», м. Донецьк.

Статистичний аналіз даних проводили шляхом визначення медіани, мінімального та максимального значень. Для аналізу відмінностей використовували критерій Даннета. Оцінку «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше 0,05 [13].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що через 5 тижнів після кастрації у оварієктомованих щурів групи (О1) рівень

антитіл до ендотоксину у 3,6 рази перевищував цей показник у тварин інтактного контролю (К) (табл.).

В дослідженнях [14] показано, що кастрація експериментальних тварин, яка супроводжується додатковим вуглеводним навантаженням, призводить до більш значних порушень гомеостазу порівняно з кастрацією як такою. Нами простежені зміни рівня

антитіл до ендотоксину у тварин групи (О2), яка на фоні гіпоестрогенії додатково отримувала сироп цукру. Відмічено підвищення цього показника майже у 3,5 рази у тварин піддослідної групи (О2) в порівнянні з контрольною групою (К) (табл.).

Таблиця.-Показники рівня антитіл до ендотоксину у оварієктомованих самиць щурів (Me, max ÷ min), n=6

Групи тварин	Медіана (Me), УО/мл	max ÷ min, УО/мл
Інтактний контроль (К)	1,2	0 ÷ 2,8
Оварієктомія (О1)	4,35 ¹⁾	3 ÷ 7,8
Оварієктомія + 30% розчин сахарози (О2)	4,15 ¹⁾	3 ÷ 5,9

Примітка: Me – медіана, min та max – мінімальні та максимальні значення, ¹⁾ вірогідно по відношенню до інтактного контролю (К) P<0,05), УО - умовні одиниці

Виявлені зміни рівня антитіл до ендотоксину в умовах кастрації та у сполученні кастрації з вуглеводним навантаженням свідчать, про те, що головним чинником розвитку ендогенної інтоксикації виступає сама гіпоестрогенія. Додаткове вуглеводне навантаження не чинить помітного впливу на цей показник.

Достеменно відомо, що будь-яка гормональна перебудова організму сприяє встановленню гомеостазу на якісно новому рівні, змінам реактивності та резистентності організму, що в подальшому може призвести до зниження імунного захисту. Досліджені нами зміни стану неспецифічної імунологічної резистентності у оварієктомованих щурів в умовах метаболічного синдрому показали зниження активності фагоцитарної та гуморальної ланок імунітету [15]. По зростанню рівня антитіл до ендотоксину, можна говорити, що дефіцит естрогенів спричиняє підвищення ендогенної інтоксикації, яка в подальшому так само може впливати на формування імунodefіцитного стану в організмі і чинити дію на специфічну та неспецифічну імунну відповідь.

Доведено, що при СЕІ формується комплекс метаболічних порушень, які призводять не лише до зменшення об'ємів органів імунної системи (інволюція тиміко-лімфатичного апарату) і посиленню проникності природних бар'єрів, але й до порушення взаємодії окремих її ефекторних ланок за рахунок змін цитокинового профілю [8]. Тривала дія токсинів у малих концентраціях на початку може призвести до появи неспецифічних симптомів у вигляді різноманітних порушень функцій переважно нервової та ендокринної систем, а пізніше - приєднання симптомів специфічних системних уражень. Отже, в даному випадку ендотоксемія приймає участь у створенні патогенетичної основи для клінічного прояву імуносупресії і формування вторинної імунної недостатності в умовах гіпоестрогенії.

Висновки

1. В умовах посткастраційного метаболічного синдрому підвищення рівня антитіл до ендотоксину

може бути маркером розвитку дисфункції системи неспецифічної імунологічної резистентності.

2. Оварієктомію можна вважати основним чинником у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

3. Одержані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення патогенетичних складових у розвитку постменопаузальних метаболічних розладів.

Література

1. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., Конев СВ., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клин. лаб. диаг. - 1999. - № 2. - С. 13-17.
2. Щекотов В.В. Патогенез и клиническая диагностика синдрома эндогенной интоксикации [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111392&pr>
3. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека //Журн.микробиол. – 2002. - № 2. – С. 83-89.
4. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Методич. рекомендації / Малахова М.Я. - С-Пб, 1995. - 33 с.
5. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К., Покровский Ю.А., Костюкевич О.И., Черная З.А. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. // Сердечная недостаточность. – 2004. -Т. 5, № 5. - С. 224-229.
6. Mathison J.C., Ulevitch R.J. The clearance, tissue distribution and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. //J.Immunol. – 1979. - V. 123. – P. 2133 - 2143.
7. Liu A.H., Redmon A.H. Endotoxin: friend or foe? //Allergy and Astma Proc. – 2001. – V.2, N 6. – P. 337-340.
8. Schroder J.M., Persoon N.L., Christopher E. Lipopolysaccharide-stimulated human monocytes secrete apart from neutrophil-activating peptide-1 /interleukin-8, a second neutrophil-activating protein //J.Exp.Med. – 1990. V. 171, N 5. – P.1091-1100.

9. Беляков Н.А., Малахова М.Я. Критерии и диагностика эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тез. докл. Междунар. симп. - С-Пб. - 1994. - С. 60-62.
10. Краковский М.Э., Ашарметов А.А. Основные патогенетические механизмы нарушения детоксикационной функции печени при эндогенных интоксикациях различного генеза // Вест. АМН СССР. - 1989. - № 12. - С. 70-76.
11. Harris H.W., Gosnell J. E., Kumwenda Z. L. The lipemia of sepsis: triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity // J. Endotox. Res.- 2000. – V. 6, N 6. - P. 421-430.
12. Garcia-Perez M.A., Del Val R., Noguera I., Hermenegildo C., Pineda B., Martinez-Romero A., Cano A. Estrogen receptor agonists and immune system in ovariectomized mice // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2006. – V. 19, N 4. – P. 807 – 819.
13. Атраментова Л. О., Утєвська О. М. Статистичні методи в біології: Підручник. – Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. – 288 с.
14. Le K.A., Tappy L. Metabolic effects of fructose // Curr Opin Clin Metab Care. – 2006. – V.9, N4. – P. 469-475.
15. Козар В.В., Кудря М.Я., Яременко Ф.Г., Павленко Т.О. Стан неспецифічної імунологічної резистентності у оварієктомованих щурів за умов метаболічного синдрому та впливу лікарських засобів його корекції // Biomedical and Biosocial Anthropology/ - 2008. – N 10. – P. 273 – 275.

УДК [618.11-007.87:612.017.11]:616-092.4.
ВПЛИВ ГІПОЕСТРОГЕНІЇ НА РІВЕНЬ АНТИТІЛ ДО ЕНДОТОКСИНУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Козар В.В., Кудря М.Я., Прилуцький О.С.

Досліджено вплив гіпоестрогенії на стан ендогенної інтоксикації за вмістом антитіл до ендотоксину. У досліді на щурах встановлено, що кастрація самиць супроводжується підвищенням рівня антитіл до ендотоксину у сироватці крові. Відхилення даного діагностичного показника залишається практично на такому ж рівні і у групі оварієктомованих щурів з додатковим вуглеводним навантаженням.

Ключові слова: гіпоестрогенія, оварієктомія, ендотоксин, синдром ендогенної інтоксикації.

УДК [618.11-007.87:612.017.11]:616-092.4.
ВЛИЯНИЕ ГИПОЭСТРОГЕНИИ НА УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ЭНДОТОКСИНУ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Козарь В.В., Кудря М.Я., Прилуцкий А.С.

Исследовано влияние гипоэстрогении на состояние эндогенной интоксикации по урону антител к эндотоксину. В опытах на крысах установлено, что кастрация самок сопровождается повышением уровня антител к эндотоксину в сыворотке крови. Отклонение данного диагностического показателя остается практически на том же уровне и в группе овариэктомированных крыс с дополнительной углеводной нагрузкой.

Ключевые слова: гипоэстрогения, овариэктомия, эндотоксин, синдром эндогенной интоксикации.

UDC [618.11-007.87:612.017.11]:616-092.4.
THE INFLUENCE OF HIPOESTROGENIA TO THE ANTIBODIES LEVEL TO THE ENDOTOXIN (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Kozar V.V., Kudrya M.Y., Prilutskiy A.S

The hipoestrogenia influence on the endogen intoxication state by the antibodies level to the endotoxin has been studied. In the experiences on the rats it has been revealed that the female castration was accompanied to the antibodies level to the endotoxin increasing in blood serum. The decline of the diagnostic index stays on the merely same level that in ovariectomy rats group with extra carbohydrate charge.

Key words: hipotstrogenia, ovariectomy, endotoxin, endogen intoxication syndrome.