

спективную диагностическую ценность анализа тиреоглобулина, тиреопероксидазы, супероксид-дисмутазы, изоформ актина для получения полезной информации о патобиохимических особенностях папиллярного рака щитовидной железы и создают основу для практического применения этих биохимических маркеров в дифференциальной диагностике клеток папиллярного рака щитовидной железы человека в сравнении как с нормальными тиреоцитами, так и клетками аденомы.

1. Демидчик Е.П., Сидоров Ю.Д., Дубовская Е.П. и др. // Клиническая онкология: Сб. науч. работ / Под ред. Ю.Е. Демидчика. Мн., 1999. С. 24.
2. Braverman L.E., Repetoff S. Clinical and molecular diseases of the thyroid. Bethesda, 1994.
3. McLachlan S.M., Rapoport B. // Endocr. Rev. 1992. Vol. 13. № 2. P. 192.
4. Isenberg G. Cytoskeletal proteins. Springer, 1995.
5. Сенчук В.В. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 1996. № 1. С. 43.
6. Он же // Достижения современной биологии и биологическое образование: Тр. науч. конф., посвящ. 75-летию биол. фак. БГУ. Мн., 1997. С. 207.
7. Он же // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 1996. № 3. С. 42.
8. Farid N., Shi Y., Zou M. // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. № 2. P. 202.
9. Capen C. // Progr. Clin. Biol. Res. 1994. Vol. 387. P. 173.
10. Divi R., Doerge D. // Biochemistry. 1994. Vol. 33. № 32. P. 9668.
11. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И. Кубарко, С. Ямашита. Мн.; Нагасаки, 1998.
12. Саундерс Б.К. Неорганическая биохимия. М., 1978. С. 434.
13. Сенчук В.В. // Материалы междунар. науч. конф. Гродно, 2000. С. 190.
14. Гринцевич Е.Э., Сенчук В.В., Пучкаев А.В., Метелица Д.И. // Биохимия. 2000. Т. 65 (8). С. 1088.
15. Канцерогенные вещества: Справ. М., 1987.
16. Сейц И.Ф., Князев П.Г. Молекулярная онкология. М., 1986.
17. O'Brien P. // Free Radicals in Biology / W. Pryor (Ed.). 1984. Vol. 6. P. 314.
18. Galati G., Moridani M.Y., Chan T.S., O'Brien P.J. // Free Radic. Biol. Med. 2001. Vol. 30. № 4. P. 370.
19. Davies K. // Biochem. Soc. Symp. 1995. Vol. 61. P. 1.
20. Cooper D.S. // New Engl. Med. 1984. Vol. 311. P. 1353.
21. Гринцевич Е.Э., Сенчук В.В., Пучкаев А.В. и др. // Биоорганическая химия. 2000. Т. 26. № 11. С. 825.
23. Сенчук В.В., Сергеев Г.В., Ледак Е.А. // Сборник статей региональной научной конференции. Мн., 2001.

Поступила в редакцию 24.05.2001.

УДК 612.55:577.151.03.042

Д.Б. САНДАКОВ, А.В. ГУРИН, В.Н. ГУРИН

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ КАК ВЕРОЯТНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ



Сандаков Дмитрий Борисович – кандидат биологических наук, ассистент кафедры физиологии человека и животных. Специалист в области нервных и гуморальных механизмов воспаления и лихорадочной реакции. Автор 22 научных публикаций.

Гурин Александр Валерьевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Института физиологии НАН Беларуси. Специалист в области физиологии функциональных систем и стресса. Автор 60 научных публикаций.

Гурин Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заведующий кафедрой физиологии человека и животных. Специалист в области физиологии функциональных систем, механизмов регуляции температурного гомеостаза. Автор 350 научных статей, пяти монографий и четырех изобретений.

It suggested that acute phase proteins (APP) are not only nonspecific tissue protectors, but also regulators of febrile response. The experimental verification of this hypothesis demonstrated: (1) APP α_1 -antitrypsin (α AT) and α_2 -macroglobulin (α MG) elevate body temperature in mice, rats and rabbits; (2) α MG attenuates body temperature responses to endotoxin; (3) Hyperthermia produced by α_1 -antitrypsin or α_2 -macroglobulin is followed by an increased blood level of interleukin-6; (4) Antipyretic effect of α MG is accompanied by an elevation of tumor necrosis factor activity in blood; (5) APP α AT and α MG stimulate production of interleukin-6 and tumor necrosis factor by blood mononuclear cells *in vitro*.

Проникновение в организм микроорганизмов, чужеродных веществ, а также повреждение тканей приводят к развитию комплекса защитных реакций. Совокупность этих стресс-реакций, развивающихся в первые часы после действия повреждающего агента, носит название «острофазный ответ организма» (ООО). ООО включает лихорадку (регулируемое повышение температуры тела), адаптационные изменения поведения (снижение потребления пищи, уменьшение двигательной активности, увеличение продолжительности сна и т. п.), активацию синтеза в печени ряда белков, так называемых белков острой фазы (БОФ) [1, 2]. В результате многочисленных исследований было показано, что одним из основных механизмов запуска острофазного ответа является активация каскада цитокинов, который включает образование интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО) [2].

К БОФ относятся более 30 разнообразных белков, многие из которых являются ингибиторами протеиназ широкого спектра действия, – α_1 -анти трипсин (α АТ), α_2 -макроглобулин (α МГ), α_2 -антиплазмин, антитромбин III и др. [3]. При инфекции, воспалении происходит повышение уровня БОФ в крови: концентрация α АТ увеличивается в 2–4 раза, уровень α МГ возрастает более чем в 100 раз [4]. Принято считать, что функцией этих белков является защита тканей от повреждающего действия протеолитических ферментов, выделяющихся из разрушенных клеток организма, а также бактериальных протеиназ. В течение последних лет накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что эти ингибиторы участвуют в механизмах регуляции физиологических функций в условиях инфекции, эндотоксического шока. Показано, что синтетические ингибиторы протеиназ оказывают влияние на температуру тела у крыс и кроликов [5]. Установлено, что α АТ и α МГ снижают смертность животных при эндотоксическом шоке; защитный эффект α АТ объясняется угнетением продукции ФНО, а α МГ – торможением активации фактора Хаггемана [6, 7].

При анализе имеющихся в литературе сведений нами была высказана гипотеза о том, что БОФ не только являются неспецифическими протекторами, но и принимают участие в механизмах регуляции лихорадочной реакции [8, 9]. В результате экспериментальной проверки предложенной гипотезы установлены следующие факты.

1. α АТ и α МГ оказывают влияние на температуру тела у интактных животных. Опыты на мышах показали, что введение в кровотоки α АТ или α МГ приводит к развитию непродолжительной (1–3 ч) гипертермии. Максимальный подъем температуры тела животных после внутривенной инъекции α АТ (25 мг/кг) или α МГ (25 мг/кг) составил 0,58 °С ($P < 0,05$) и 0,76 °С ($P < 0,01$) соответственно. Аналогичный эффект наблюдался при внутривенном введении α АТ крысам [10].

Таким образом, было установлено, что повышение содержания БОФ α АТ и α МГ в крови может приводить к повышению температуры тела у разных видов животных.

2. α МГ оказывает влияние на температуру тела в условиях лихорадки, вызываемой бактериальным эндотоксином. Для индукции лихорадочной реакции мышам внутрибрюшинно вводили эндотоксин *E. coli* в дозе 100 мкг/кг. α МГ вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг спустя 1 мин после эндотоксина. Максимальный подъем температуры тела у мышей после инъекции эндотоксина составил 0,95 °С, а после совместного введения эндотоксина и α МГ – 0,24 °С ($P < 0,01$).

Таким образом, было установлено, что белок острой фазы α МГ может ослаблять лихорадочную реакцию, вызываемую бактериальным эндотоксином.

3. α АТ и α МГ оказывают влияние на уровень цитокинов в крови у интактных животных. Опыты показали, что внутривенная инъекция мышам α АТ в дозе 25 мг/кг приводит к резкому повышению активности ИЛ-6 и ФНО в крови. Спустя 1 ч после инъекции α АТ активность ИЛ-6 в крови у мышей увеличилась в 4523 раза ($P < 0,001$) и составила 14657,54 МЕ/мл, а активность ФНО – в 16,2 раза ($P < 0,001$) и составила $106,36 \pm 1,20$. Через 4 ч активность ИЛ-6 и ФНО в крови у мышей, получивших инъекцию α АТ, несколько уменьшилась и превышала таковую у контрольных животных в 809,2 раза ($P < 0,001$) и 5,6 раза ($P < 0,001$) соответственно. Введение в кровоток α МГ в дозе 25 мг/кг вызывало у мышей сходные изменения уровня цитокинов в крови [10].

Таким образом, можно предположить, что подъем температуры тела, вызываемый внутривенным введением α АТ и α МГ, опосредуется через вызываемое этими ингибиторами повышение в крови активности ИЛ-6, который по современным представлениям является одним из главных компонентов пиретической системы организма [2]. Наблюдаемый в наших экспериментах уровень активности ИЛ-6 в крови, вероятно, достаточен для того, чтобы вызвать повышение температуры тела, поскольку соизмерим с таковым при эндотоксиновой гипертермии.

4. α МГ оказывает влияние на уровень цитокинов в крови в условиях лихорадки, вызываемой бактериальным эндотоксином. Ранее нами было установлено, что внутривенное введение α МГ ограничивает развитие гипертермической реакции, вызываемой эндотоксином. Опыты показали, что при совместном введении α МГ (5 мг/кг внутривенно) и эндотоксина (100 мкг/кг внутрибрюшинно) активность ФНО в крови у мышей составила $220,52 \pm 52,87$ МЕ/мл, что существенно выше, чем при действии только эндотоксина ($113,42 \pm 21,28$ МЕ/мл). Активность ИЛ-6 в серии « α МГ+эндотоксин» была несколько ниже, чем в серии «физиологический раствор+эндотоксин» – $12543,91 \pm 3279,23$ и $19710,05 \pm 699,37$ МЕ/мл соответственно.

В настоящее время ФНО считается скорее антипиретическим, нежели пирогенным фактором [2]. Показано, что нейтрализация активности ФНО может проявиться усилением гипертермической реакции, вызываемой эндотоксином [10, 11]. Таким образом, антипиретический эффект α МГ может быть связан с его способностью повышать активность ФНО в крови.

5. Белки острой фазы α АТ и α МГ оказывают влияние на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови (МНК) *in vitro*. Приведенные данные дают основания предполагать, что влияние ингибиторов протеиназ α АТ и α МГ на систему терморегуляции реализуется через вызываемое этими ингибиторами повышение активности ИЛ-6 и ФНО в крови. Одним из путей повышения активности этих цитокинов в крови может быть усиление их продукции иммунными клетками крови. Для экспериментальной проверки этого

предположения *in vitro* изучали продукцию ФНО и ИЛ-6 МКК в присутствии α АТ или α МГ в физиологических концентрациях. Опыты показали, что α АТ и α МГ в концентрациях 3–6 мг/мл и 2–200 мкг/л соответственно стимулируют продукцию ФНО и ИЛ-6 культивируемыми МКК. Ингибитор протеиназ α МГ преимущественно усиливает продукцию ФНО: отношение активности ФНО к активности ИЛ-6 в культуральной жидкости при действии α МГ в изученных концентрациях в среднем составило 7,4, при действии α АТ – 1.6 [12, 13].

Полученные при выполнении этой серии исследований данные свидетельствуют о том, что продукция интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей иммунными клетками крови подвержена модулирующему влиянию α АТ и α МГ.

Совокупность полученных экспериментальных данных подтверждает предположение о том, что некоторые БОФ (α АТ и α МГ) могут быть вовлечены в регуляторные механизмы лихорадочной реакции. Вероятно, α АТ и α МГ участвуют в регуляции уровня цитокинов ИЛ-6 и ФНО в крови. Одним из механизмов изменения активности ИЛ-6 и ФНО в крови при действии α АТ и α МГ может быть усиление продукции этих цитокинов МКК.

1. Schreiber G., Tsykin A., Aldred A.R. et al. // Ann. NY Acad. Sci. 1989. Vol. 557. P. 61.
2. Kluger M.J. // Physiol. Rev. 1991. Vol. 71. P. 93.
3. Travis J., Salveson G.S. // Ann. Rev. Biochem. 1983. Vol. 52. P. 655.
4. Stahler M.S., Schiegel P., Bardin C.W. et al. // Endocrinology. 1991. Vol. 128 P. 2805.
5. Висмонт Ф. И. // Нейропептиды и терморегуляция. Мн., 1990. С. 50.
6. Nierhorster M., Tlegs G., Schade U.F., Wendel A. // Biochem. Pharmacol. 1990. Vol. 40. P. 1601.
7. Khan M.M.H., Shibuya Y., Nakagaki T. et al. // Int. J. Exp. Pathol. 1994. Vol. 75. P. 285.
8. Sandakov D.B. // Thermal control in health and disease / Ed. by V.N. Gourine. Minsk 1997. P. 79.
9. Гурин В.Н., Сандаков Д.Б., Гурин А.В. // Физиология человека. 1999. Т. 25. № 1. С. 71.
10. Gourine V.N., Sandakov D.B., Gourine A.V. et al. // Pharmacology of Thermoregulation (abstracts of XII International Symposium). Sevilla, 9–13 May 1999.
11. Long N., Kunkel S., Vander A. et al. // Am. J. Physiol. 1990. Vol. 258. P. R332.
12. Сандаков Д.В., Рудольф К., Гурин А.В. и др. // Архив экспериментальной и клинической медицины. 2000. Т. 9. № 1. С. 93.
13. Sandakov D., Rudolph K., Gourine A. et al. // Recent advances in thermal biology. Ed. by V.N. Gourine. Minsk: Polibig, 1999. P. 89.

Поступила в редакцию 24.05.2001.

