

В. В. Зенькович

АНТИПИРЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ И РОЛЬ L-АРГИНИН-NO-СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ

*Научный руководитель д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Беларуси
Висмонт Ф.И.*

*Кафедра патологической физиологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Резюме. Мочевина и L-аргинин-NO-система печени у крыс и кроликов имеют важное значение в механизмах регуляции температуры тела в условиях действия бактериального эндотоксина. Высокий уровень мочевины в крови является одним из факторов эндогенного антипиреза.

Ключевые слова: монооксид азота, мочевина, эндотоксиновая лихорадка, L-аргинин-NO-система.

Resume. Urea and liver L-arginine-NO-system in rats and rabbits are important in mechanism of body temperature regulation under the action of bacterial endotoxin. The high level of urea in a blood is one of the factors of endogenous antipyretic action.

Keywords: nitrogen monoxide, urea, endotoxin fever, L-arginine-NO-system.

Актуальность. Принимая во внимание данные о том, что мочевина, которая, главным образом, синтезируется в печени, и уровень которой увеличивается при лихорадочных состояниях, может оказывать стабилизирующее действие на мембраны, на активность протеолитических ферментов, метаболизм пептидных гормонов, провоспалительных цитокинов и простагландинов, имеющих важное значение в терморегуляции [3], были основания полагать, что мочевина крови участвует в регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке. Учитывая имеющиеся в литературе сведения о значимости аминокислоты аргинина для процессов мочевинообразования и биосинтеза монооксида азота (NO) [4, 5], можно было предположить, что утечка аргинина из цикла синтеза мочевины в цикл NO будет вносить существенный вклад в пул эндогенного аргинина и сказываться на активности L-аргинин-NO-системы печени, имеющей важное значение для протекания различных физиологических и патологических процессов и регуляции температуры тела, в частности, при бактериальной эндотоксинемии [1, 2].

Цель: выяснить значимость мочевины и L-аргинин-NO-системы в регуляции

температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Материал и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах (n=52) и кроликах (n=23) обоего пола. Для создания модели эндотоксической лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E.Coli (серотип 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно крысам внутривенно в дозе 5 мкг/кг, кроликам внутривенно в дозе 0,5 мкг/кг. Взятие для исследования крови у животных проводилось сразу же после декапитации. Уровень мочевины в плазме крови определяли фотометрически, а содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии. Для блокады синтеза NO применяли неселективный ингибитор NO-синтазы L-NAME (метилловый эфир N^G-нитро-L-аргинина) фирмы ACROS ORGANICS (США). Ректальную температуру измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Полученные данные обработаны общепринятыми методами статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что внутривенное введение ЛПС крысам (n=12) приводит к медленному нарастанию температуры тела и к слабовыраженной гипертермии. Так, температура тела повышалась на 1,1°C (p<0,05) и 1,0°C (p<0,05) через 120 и 180 мин. после введения экзопирогена. Инъекция ЛПС кроликам (n=9) приводила к быстрому нарастанию ректальной температуры и к выраженной гипертермии (на 0,6°C (p<0,05), 1,2°C (p<0,05) и 1,5°C (p<0,05) через 30, 60 и 120 мин после введения экзопирогена соответственно.

Выявлено, что развитие эндотоксической лихорадки у крыс и кроликов наряду с повышением ректальной температуры, сопровождается увеличением содержания мочевины и снижением уровня аргинина в плазме крови. Внутривенное введение ЛПС, вызывало повышение концентрации мочевины в плазме крови у кроликов на 39,8% (p<0,05, n=7) через 60 мин и на 77,8% (p<0,05, n=7) через 120 мин после инъекции и снижение уровня аргинина на 57,7% (p<0,05, n=7) и 42,3% (p<0,05, n=7) соответственно.

Содержание мочевины в плазме крови у крыс через 120 и 180 мин после внутривенного введения ЛПС возрастало на 26,6% (p<0,05, n=8) и 30,8% (p<0,05, n=7) по сравнению с контролем (физ.раствор) и составляло 4,4±0,50 и 5,4±0,62 ммоль/л.

Действие ЛПС у крыс (n=7) через 120 мин после введения экзопирогена приводило к снижению на 32,4% (p<0,02) содержанию аргинина в плазме крови, которое составляло 163,5±2,96 мкмоль/л.

Показано, что введение интактным кроликам в краевую вену уха 30% раствора мочевины (0,3 г/кг) или L-аргинина солянокислого (50 мг/кг) фирмы Carl Roth GmbH+Co.KG, (Германия) не влияет на температуру тела. Внутривенное введение мочевины или L-аргинина солянокислого на высоте подъема температуры тела при эндотоксической лихорадке (через 60 и 90 мин от момента инъекции ЛПС) приводило к понижению ректальной температуры у кроликов на 0,9±0,08°C (p<0,05, n=7) и 0,8±0,10°C (p<0,05, n=7); 0,8±0,07°C (p<0,05, n=6) и 0,7±0,07°C (p<0,05, n=6)

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

через 15 и 30 мин после введения мочевины или аргинина соответственно.

В опытах на кроликах (n=7) установлено, что лихорадочная реакция, вызываемая бактериальным эндотоксином, ослабляется предварительным введением в кровоток L-NAME (25 мг/кг) и сопровождается повышением уровня мочевины в плазме крови. Так, через 120 мин после инъекции ЛПС (0,5 мкг/кг) в условиях предварительного введения в кровоток L-NAME, ректальная температура у кроликов повышалась с $38,8 \pm 0,12^\circ\text{C}$ до $39,3 \pm 0,128^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, n=6), в то время как у животных контрольной группы (n=7) с $38,6 \pm 0,10^\circ\text{C}$ до $40,3 \pm 0,11^\circ\text{C}$, т.е. развитие эндотоксикозной лихорадки в условиях действия ингибиторов NOS характеризовалось меньшей скоростью нарастания и меньшими значениями температуры тела.

Ректальная температура у крыс (n=12), получивших только ЛПС повышалась на $1,2^\circ\text{C}$ и $1,1^\circ\text{C}$ через 120 и 180 мин после инъекции, в то время как у животных (n=12), которые получили ЛПС в условиях действия L-NAME, наблюдалось повышение температуры в указанные промежутки времени после введения эндотоксина всего лишь на $0,8^\circ\text{C}$ и $0,6^\circ\text{C}$.

Выявлено, что действие ЛПС в организме у крыс (n=7), предварительно (за 30 мин до инъекции экзопирогена) получивших внутрибрюшинно L-NAME (25 мг/кг) сопровождается повышением уровня мочевины в крови и менее значимым подъемом температуры тела.

Полученные данные дали основание заключить, что развитие эндотоксикозной лихорадки у крыс и кроликов в условиях действия в организме ингибитора NO-синтетазы L-NAME сопровождается увеличением содержания мочевины в плазме крови и менее выраженным повышением температуры тела.

Заключение. Таким образом, на основании результатов проведенных нами исследований можно заключить, что взаимодействие между L-аргинин-NO-системой и циклом синтеза мочевины в печени играет важную роль в патогенезе эндотоксикозной лихорадки. Формирование терморегуляторных реакций на действие бактериальных эндотоксинов у крыс и кроликов зависит от состояния L-аргинин-NO системы и уровня мочевины в крови. Мочевина, введенная в кровоток, понижает температуру тела у кроликов в условиях эндотоксикозной лихорадки. L-аргинин-NO система, ее активность, оказывает влияние на уровень мочевины в крови, формирование терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. Развитие эндотоксикозной лихорадки у крыс в условиях действия в организме веществ, ингибирующих NO-синтетазу, сопровождается более значительным повышением уровня мочевины в крови и менее выраженным подъемом температуры тела.

Очевидно, мочевины плазмы крови и NO можно рассматривать как важнейшие взаимосвязанные факторы, участвующие в регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой. По-видимому, мочевина является важным фактором регуляции синтеза NO и формирования терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии.

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборниках материалов, 2 тезисов докладов, получено 2 акта внедрения в образовательный процесс (кафедра патологической физиологии БГМУ, кафедра патологической физиологии ГомГМУ).

V.V. Zenkovich

**ANTIPIRETIC EFFECT OF UREA IN THE ENDOTOXIN FEVER
CONDITIONS AND THE ROLE OF L-ARGININE-NO-SYSTEM IN
MECHANISMS OF ITS REALIZATION**

*Tutor professor F. I. Vismont,
Department of Pathological Physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Висмонт, А.Ф. Роль аргиназы печени и мочевины крови в процессах теплообмена, детоксикации, формирования тиреоидного статуса и тепловой устойчивости / А.Ф. Висмонт, Ф.И. Висмонт // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. - 2014. - N. 2. – С. 48-55.
2. Висмонт, Ф.И. Об участии монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и температуры тела при эндотоксической лихорадке / Ф.И. Висмонт, Н.А. Степанова // Белорусский медицинский журнал. – 2003. - N. 1. – С. 29-32.
3. Гурин, В.Н. Терморегуляция и биологически активные вещества плазмы крови / В.Н. Гурин, А.В. Гурин // Минск. 2004.
4. Тэйлор, Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тэйлор, Л.Х. Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905 – 923.
5. Scibor, D. Arginine-metabolism and functions in the human organism / D. Scibor, H.Czeczot // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2004. – Vol. 58. – P. 321-332.