

П.И. Ранцевич, Н.А. Кривонос

**НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА У
КРЫС С ПЕРИТОНИТОМ И ВВЕДЕНИЕМ ИНГИБИТОРА
ИНДУЦИРУЕМОЙ ИЗОФОРМЫ NO-СИНТАЗЫ**

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. Н.Е. Максимович,
ст. преп. Э.В. Гусаковская*

*Кафедра патологической физиологии имени Д.А. Маслакова
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно*

P.I. Rantsevich, N.A. Kryvanos

**SOME INDICATORS OF INTOXICATION SYNDROME IN RATS WITH
PERITONITIS AND ADMINISTRATION OF INDUCIBLE
NO-SYNTASE INHIBITOR**

Tutors: professor N.Ye. Maksimovich, senior lecturer E.V. Husakouskaya

*Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov
Grodno State Medical University, Grodno*

Резюме. Тахипноэ и лихорадка у крыс с введением ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминогуанидина были выражены в меньшей степени, чем у животных с экспериментальным перитонитом без введения препарата, что может быть обусловлено подавлением продукции чрезмерных концентраций монооксида азота и уменьшением последствий нитрозилирующего стресса.

Ключевые слова: интоксикация, перитонит, тахипноэ, монооксид азота, аминогуанидин.

Resume. Tachypnea and fever in rats with peritonitis treated with the inducible NO-synthase inhibitor, aminoguanidine, were less pronounced than in experimental peritonitis without its administration. In particular, a decrease in respiratory rate and rectal temperature was noted in all the studied periods, which may be due to the suppression of the excessive production of nitric monoxide and a decrease in the consequences of nitrosylating stress.

Keywords: intoxication, peritonitis, tachypnea, nitric monoxide, aminoguanidine

Актуальность. Эндогенная интоксикация, являясь компонентом синдрома системного воспалительного ответа, приводит к развитию микроциркуляторных нарушений, гипоксии, ацидоза, клеточного энергодефицита, белкового катаболизма, образованию вторичных пирогенов (цитокинов), что находит отражение в возникновении нарушений дыхания и терморегуляции, рассматриваемых в качестве критериев оценки тяжести инфекционного процесса. Кроме того, известно, что субстрат NO-синтазы – аминокислота L-аргинин является источником монооксида азота, принимающего участие в регуляции кровотока, и источником креатина, необходимого для образования энергии, а также структурным компонентом белковых молекул [1]. В то же время, чрезмерные концентрации монооксида азота, образуемые в условиях стимуляции индуцируемой изоформы NO-синтазы бактериальными эндотоксинами и провоспалительными цитокинами, способствуют повреждению не только микробных клеток, но и тканей организма в очаге воспаления. В связи с этим представляет интерес изучение эффекта ингибирования индуцируемой изоформы NO-синтазы на активность воспалительного процесса в брюшной полости, о которой может свидетельствовать выраженность нарушений дыхания и терморегуляции.

Цель: изучение влияния ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминуганидина на выраженность тахипноэ и лихорадки у крыс с экспериментальным перитонитом.

Задачи: в динамике экспериментального перитонита у крыс в условиях введения ингибитора индуцируемой NO-синтазы изучить выраженность интоксикационного синдрома на основании оценки:

1. нарушения частоты дыхания;
2. лихорадочной реакции.

Материалы и методы. Исследования проведены на белых беспородных крысах-самцах, 230-250 г (n=54). Все животные разделены на 3 равные группы (n=18), которым внутрибрюшинно вводили, 0,6 мл/100 г: 1) «контроль» – 0,9 %-й раствор хлорида натрия; 2) «ЭП» – 15 %-ю каловую взвесь (экспериментальный перитонит); 3) «ЭП+AG» – 15 %-ю каловую взвесь, с внутримышечным введением ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминуганидина, 15 мг/кг. С целью подсчета частоты дыхания у крыс в течение 60 секунд фиксировали частоту экскурсий грудной клетки путём визуального контроля, с одновременной отметкой дыхательных движений на бумаге штриховыми линиями и последующим суммированием отметок. Ректальную температуру измеряли с помощью электронного термометра (Omron). Крысы всех групп были разделены на три равные подгруппы (n=6 в каждой подгруппе), в соответствии со сроками проведения исследования – через полсутки, 1 сутки и 3 суток после воспроизведения перитонита. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), непараметрическими методами [2].

Результаты и их обсуждение. Изучение влияния ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминуганидина, 15 мг/кг, на выраженность нарушений дыхания и терморегуляции у крыс с перитонитом выявило наличие аналогичных изменений, что и у животных с перитонитом без его введения, однако тахипноэ и лихорадка были выражены в меньшей степени (табл. 1).

Табл. 1. Проявления интоксикационного синдрома у крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением аминуганидина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, сроки ЭП		ЧД/мин	РТ, °С
Контроль		94 (88; 96)	37,2 (36,8; 37,4)
ЭП	0,5 сут	141 (137; 146)**	39,8 (39,5; 40,1)**
	1 сут	149 (144; 152)** ^Ψ	40,5 (40,1; 40,9)** ^Ψ
	3 сут	129 (124; 133)** ^Ψ	38,8 (38,5; 39,1)** ^{ΨΔ}
ЭП+AG	0,5 сут	118 (115;123)**##§	38,0 (37,7; 38,4)**##§
	1 сут	128 (121; 129)**## ^Ψ §	38,5 (38,2; 38,7)**##§
	3 сут	110 (106; 113)**## ^{ΨΔ} §	37,8 (37,5; 38,1)**## ^Δ

Примечания: ЧД – частота дыхания; РТ – ректальная температура; сут – сутки; значимые различия относительно: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – группы «контроль»; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – группы «ЭП»; ^Ψ – p<0,05 – 1-й подгруппы (спустя полсутки) ^Ψ – p<0,05 – 1-й подгруппы (спустя полсутки) и ^Δ – p<0,05 – 2-й подгруппы (спустя 1 сутки) в пределах группы.

В частности, изменение частоты дыхания в условиях использования аминогуанидина при экспериментальном перитоните у крыс выражалось в ее уменьшении спустя полсуток, 1 сутки и 3 суток – на 16,7 % ($p < 0,01$), на 14,1 % ($p < 0,01$) и на 14,7 % ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению со значениями у животных с перитонитом без его введения. При этом спустя 1 сутки перитонита частота дыхания была больше, чем спустя полсуток, на 8,5 % ($p < 0,05$), а спустя 3 суток – меньше, чем спустя 1 сутки, на 13,7 % ($p < 0,05$), в то время как через 3 суток она уменьшилась на 6,8 % ($p < 0,05$), что указывает на положительную динамику показателя. В свою очередь, не отмечено восстановления частоты дыхания до значений в «контроле», она оставалась больше: спустя полсуток – на 25,0 %, $p < 0,01$, спустя 1 сутки – на 34,6 %, $p < 0,01$, спустя 3 суток – на 17,0 %, $p < 0,05$. Развитие лихорадки у крыс с экспериментальным перитонитом и введением аминогуанидина характеризовалось уменьшением ректальной температуры спустя полсуток – на 1,8 (1,7; 1,8) °C ($p < 0,01$), спустя 1 сутки – на 2,0 (1,9; 2,1) °C ($p < 0,01$), а спустя 3 суток – на 1,0 (1,0; 1,1) °C ($p < 0,01$), по сравнению со значениями показателя у животных соответствующих подгрупп без его использования. Выявлено, что в условиях использования аминогуанидина ректальная температура у крыс спустя 3 суток перитонита была меньше, чем спустя 1 сутки, на 0,7 (0,6; 0,7) °C ($p < 0,05$), соответственно, что свидетельствует о положительной динамике изучаемого показателя. Однако значение ректальной температуры у крыс с введением аминогуанидина оставалось более высоким, чем в «контроле», спустя полсуток – на 0,8 (0,8; 1,1) °C, $p < 0,01$, спустя 1 сутки – на 1,3 (1,3; 1,4) °C, $p < 0,01$, спустя 3 суток – на 0,6 (0,6; 0,7) °C, $p < 0,05$.

Выводы: течение острого экспериментального перитонита сопровождалось увеличением частоты дыхания и ректальной температуры во все изучаемые сроки, что может быть обусловлено активацией индуцируемой изоформы NO-синтазы с потенцированием нитрозилирующего стресса, ингибированием эндотелиальной изоформы NO-синтазы и нарушением кровообращения, развитием энергодефицита и ацидоза, гипервентиляцией, продукцией вторичных пирогенов (цитокинов) и образованием P_gE₂ со смещением термоустановочной точки гипоталамуса. Введение ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминогуанидина при экспериментальном перитоните уменьшало выраженность нарушений дыхания и терморегуляции, что может быть обусловлено подавлением продукции чрезмерных концентраций монооксида азота и нивелированием негативных последствий нитрозилирующего стресса, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и P_gE₂, а также «перенаправлением» субстрата NO-синтазы – аминокислоты L-аргинин на активацию эндотелиальной изоформы NO-синтазы с улучшением микроциркуляции и уменьшением выраженности гипоксии.

Литература

1. Максимович, Н. Е. Аминокислота L-аргинин и перспективы её использования в клинике / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков // Здравоохранение. – 2003. – № 5. – С. 35–37.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера. – 2000. – 312 с.