

АНТИПИРЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ

Зенькович В.В., Висмонт Ф.И.

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

Ключевые слова: монооксид азота, мочевины, эндотоксическая лихорадка, L-аргинин-NO-система.

Резюме. Проведено комплексное исследование значимости мочевины в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке. Установлено, что повышение уровня мочевины в крови является одним из факторов эндогенного антипиреза.

Resume. A comprehensive study of urea significance in regulation of body temperature at endotoxin fever was conducted. It was found that increase of the urea level in the blood is one of the factors of endogenous temperature reduction.

Актуальность. Принимая во внимание данные о том, что мочевины, 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 [1, 2], можно было предположить, что мочевины крови участвует в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке. Учитывая имеющиеся в литературе сведения о значимости аминокислоты аргинина для процессов мочевинообразования и биосинтеза NO [3, 5, 7], можно было предположить, что утечка аргинина из цикла мочевины 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 эндотоксинемии [4, 6].

Цель: выяснить значимость мочевины в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Задачи:

1. Исследовать температуру тела у животных в условиях действия в организме бактериальных эндотоксинов;
2. Выяснить характер изменений уровня мочевины и свободного аргинина в плазме крови у животных в условиях эндотоксической лихорадки;
3. Исследовать влияние системного действия мочевины на температуру тела в условиях бактериальной эндотоксинемии.

Материал и методы. Опыты выполнены на ненаркотизированных крысах (n=52) и кроликах (n=23) обоего пола. Для создания модели эндотоксической лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин

E. Coli (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно крысам внутрибрюшинно в дозе 5 мкг/кг, кроликам внутривенно в дозе 0,5 мкг/кг. Взятие для исследования крови у животных проводилось сразу же после декапитации. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈. Содержание мочевины в плазме крови определяли фотометрически. Ректальную температуру измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами биологической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что внутрибрюшинное введение ЛПС крысам (*n*=12) приводило 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 (0,5 мкг/кг) кроликам (*n*=9) в кровоток 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. соответственно).

Выявлено, что развитие эндотоксикозной 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 (рис. 1).

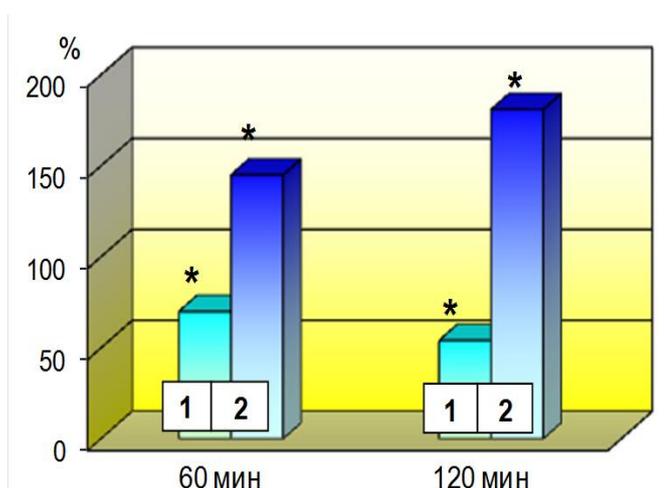


Рис. 1 - Изменение уровня свободного аргинина (1) и мочевины (2) в плазме крови у кроликов через 60 и 120 минут после внутрибрюшинного введения ЛПС (0,5 мкг/кг) по сравнению с контролем (введение апиrogenного физ. раствора).

* – Изменения достоверны по отношению к контролю (*p*<0,05).

Содержание мочевины в плазме крови у крыс через 120 и 180 мин после

внутрибрюшинного введения пирогенала возрастало на 26,0% ($p < 0,05$, $n=8$) и 37,8% ($p < 0,05$, $n=7$) по сравнению с контролем (физ.раствор).

Показано, что введение интактным кроликам в краевую вену уха 30% раствора мочевины (Urea pro injectionibus) или L-аргинина солянокислого (50 мг/кг) не влияет на температуру тела. Внутривенное введение мочевины (0,3 г/кг) или L-аргинина солянокислого (50 мг/кг) 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 $0,9 \pm 0,08^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=7$) и $0,8 \pm 0,10^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=7$); $0,8 \pm 0,07^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=6$) и $0,7 \pm 0,07^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=6$) через 15 и 30 мин после введения мочевины или аргинина соответственно (рис. 2, 3).

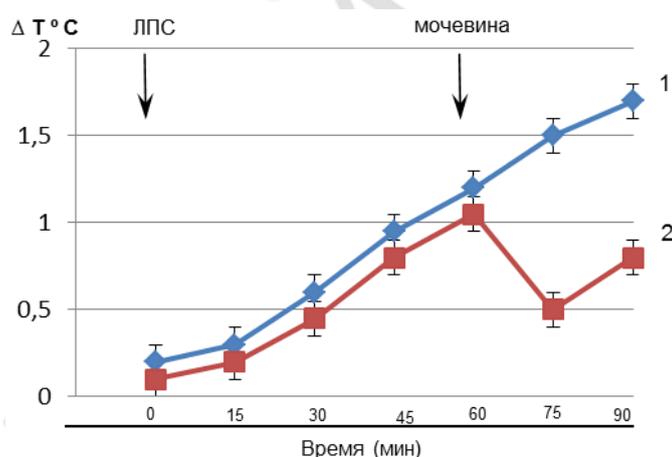


Рис. 2 - Изменение температуры тела у кроликов после введения в кровоток мочевины в дозе 0,3 г/кг (2) в условиях действия бактериального ЛПС (0,5 мкг/кг).

Стрелка – момент введения препаратов

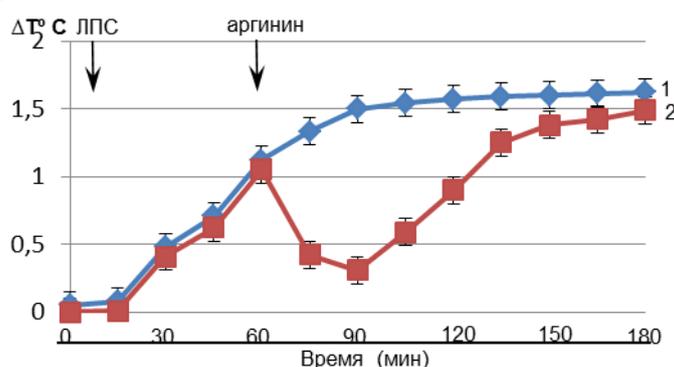


Рис. 3 - Изменение температуры тела у кроликов после введения в кровоток L-аргинина солянокислого в дозе 50 мг/кг (2) в условиях действия ЛПС (0,5 мкг/кг).

Стрелка – момент введения препаратов.

В опытах на кроликах ($n=7$) установлено, что лихорадочная реакция, вызываемая бактериальным эндотоксином, ослабляется предварительным введением в кровоток метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME, 25 мг/кг) – ингибитора NO-синтазы и сопровождается повышением уровня мочевины в плазме

крови.

Установлено, что 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 эндотоксиновой 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 значительным повышением уровня мочевины в крови.

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

Таким образом, на основании результатов проведенных нами исследований и данных литературы, есть основания заключить, что взаимодействие между L-аргинин – NO-системой и циклом мочевины в печени играет важную роль в патогенезе эндотоксиновой лихорадки. Формирование терморегуляторных реакций при действии бактериальных эндотоксинов у крыс и кроликов зависит от состояния L-аргинин-NO системы и уровня мочевины в крови. Очевидно, мочевины плазмы крови и NO можно рассматривать как важнейшие взаимосвязанные факторы, участвующие в регуляции температуры тела при эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой. По-видимому, мочевина является важным фактором регуляции синтеза NO и формирования терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии.

Выводы:

1. Мочевина и L-аргинин-NO система печени у крыс и кроликов играют важную роль в механизмах терморегуляции в условиях действия в организме бактериального эндотоксина;

2. Повышение уровня мочевины в крови является одним из факторов эндогенного антипиреза. Мочевина, введенная в кровоток, понижает температуру тела у кроликов в условиях эндотоксиновой лихорадки;

3. L-аргинин-NO система, ее активность, оказывает влияние на мочевинообразовательную функцию печени, формирование терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина;

4. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс в условиях действия в организме веществ, ингибирующих NO-синтазу, сопровождается более значительным повышением уровня мочевины в крови и менее выраженным подъемом температуры тела.

Литература

1. Гурин, В.Н. Терморегуляция и биологически активные вещества плазмы крови / В.Н. Гурин, А.В.Гурин А.В. // - Минск. 2004.
2. Гершенович, З.С., Защитный эффект аргинина при гипотермии / З.С. Гершенович, Я.И. Векслер // Биохимия. – 1963. – Т. 28. - № 6. – С. 937–940.
3. Тэйлор, Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тэйлор, Л.Х.Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 905-923.
4. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // News Physiol. Sci. - 1999. - Vol. 14. - № 2. - P. 30-36.
5. Getz, G.S. Arginine/Arginase NO NO NO / G.S. Getz, C.A. Reardon // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006, - Vol. 26. – P. 237-240.
6. Mori, M. Arginine Metabolic Enzymes, Nitric Oxide and Infection / M. Mori, T. Gotoh // J. Nutr. 2004. - Vol. 134. - P. 2820-2825.
7. Scibor, D. Arginine-metabolism and functions in the human organism / D. Scibor, H.Czeczot // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2004. – Vol. 58. – P. 321-332.