

В.В. Зенькович

О ЗНАЧИМОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И МОЧЕВИНЫ КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАНБ Ф. И. Висмонт

Кафедра патологической физиологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Проведено исследование значимости активности аргиназы печени и уровня мочевины крови в процессах детоксикации, регуляции L-аргинин-NO-системы и температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Ключевые слова: аргиназа, мочевина, детоксикация, эндотоксическая лихорадка.

Resume. The significance of liver arginase activity and blood urea level in the processes of detoxification, regulation of L-arginine-NO-system and body temperature at endotoxin fever was studied.

Keywords: arginase, urea, detoxification, endotoxin fever.

Актуальность. Известно, что ведущим звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности организма и различных заболеваниях является токсинемия. В последнее время большое внимание уделяется изучению роли токсинов бактериального происхождения в их возникновении [1]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о значении мочевины и аргиназы печени - важного фермента цикла мочевины [2], в процессах жизнедеятельности в норме и патологии [3]. Установлено, что между функциональным состоянием печени и процессами регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь [1]. В тоже время значимость аргиназы печени и мочевины крови в терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии изучена недостаточно, хотя их участие в этих процессах вполне закономерно [4].

Цель: выяснить значимость активности аргиназы печени и мочевины крови в процессах детоксикации и регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Материал и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах и кроликах обоего пола. Для создания общепринятой модели эндотоксической лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E. Coli (Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутрибрюшинно в дозе 5 мкг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. С целью выяснения значимости аргиназы печени и монооксида азота в регуляции температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^o-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный блокатор NO-синтазы - метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США). Nor-NOHA (10,0 мг/кг) вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение недели, а L-валин (100,0 мг/кг) за 30 мин до начала опыта, крысам – внутрибрюшинно, а кроликам – внутривенно. L-NAME (25,0 мг/кг) вводили однократно: кроликам – внутривенно, крысам – внутрибрюшинно. При изучении влияния мочевины на показатели терморегуляции кроликам вводили внутривенно, а крысам внутрибрюшинно 30% раствор мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия). Концентрацию мочевины в крови определяли фотометрически, а активность аргиназы в печени – спектрофотометрически.

Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈. Ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам (n=12) ЛПС приводит к слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3°C (p<0,05), 1,2°C (p<0,05), 1,8°C (p<0,05) и 0,7°C (p<0,05) через 120, 180, 240 и 330 мин. после инъекции экзопирогена и составляла 38,9±0,11; 38,8±0,12; 39,4±0,10 и 38,3±0,12°C соответственно. Введение в кровоток ЛПС кроликам (n=9) приводило к значительному повышению ректальной температуры через 30, 60, 120 и 180 мин. после введения эндотоксина. Температура тела возрастала на 0,6°C (p<0,05), 1,3°C (p<0,05), 1,6°C (p<0,05) и 1,2°C (p<0,05) и составляла соответственно 39,2±0,12; 39,9±0,10; 40,2±0,11 и 39,8 ± 0,12°C. Действие ЛПС у крыс (n=8) через 120 и 180 мин после введения эндотоксина приводило к повышению активности аргиназы печени на 53,1% (p<0,05) и 39,2% (p<0,05) соответственно, по сравнению с контролем. Активность аргиназы печени у крыс контрольной группы через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения физраствора составляла 5,63±0,27 (n=8) и 5,24±0,22 (n=7) мкМоль мочевины/г ткани·ч. Выявлено, что действие ЛПС в организме у крыс через 120 и 180 мин после инъекции сопровождается повышением на 26,0% (n=8, p<0,05) и 30,7% (n=8, p<0,05) у опытных животных по сравнению с контролем концентрации мочевины в плазме крови, которая составляла 4,4±0,50; 5,0±0,57 и 5,2±0,43 мМоль/л соответственно. Через 120 мин после инъекции ЛПС в плазме крови у крыс (n=7) снижалось содержание глутамина (на 12,7%, p<0,05), аргинина (на 32,4%, (p<0,02), тирозина (на 26,4%, p<0,01) и валина (на 21,1% (p<0,001).

Таким образом, при эндотоксиновой лихорадке имело место снижение концентрации в плазме крови аргинина, аминокислоты, которая является субстратом как для аргиназы, так и NO-синтазы, а также аминокислоты валина – ингибитора аргиназы, важного фермента цикла синтеза мочевины.

Как показали опыты, внутрибрюшинное введение крысам и введение в кровоток кроликам раствора мочевины в дозе 0,1, 0,3 и 1,0 г/кг не влияет на температуру тела и только лишь в дозе 3,0 г/кг приводит к значительному снижению температуры тела. Через 60 мин после инъекции мочевины в дозе 3.0 г/кг, в плазме крови крыс (n=7) имело место снижение целого ряда свободных аминокислот и особенно аргинина (на 95,5%, p<0,001). Однако, в этих условиях уровень валина в плазме не изменялся. Выявлено, что действие ЛПС в условиях предварительного введения животным мочевины (0,3 г/кг) сопровождается ослаблением лихорадочной реакции. Установлено, что введение крысам *nor*-НОНА (10 мг/кг), как и инъекция L-валина (100,0 мг/кг), не сказывались на ректальной температуре тела и приводили к снижению активности аргиназы печени на 71,2% (p<0,05, n=7) и 83,5% (p<0,05, n=8), а также уровня мочевины в крови на 50,3% (p<0,05, n=6) и 56,4% (p<0,05, n=7) соответственно. Действие ЛПС у крыс (n=7) предварительно получивших как *nor*-НОНА, так и L-валин сопровождалось менее значимым повышением температуры тела и уровня мочевины

в крови. Опыты показали, что депрессия аргиназы печени L-валином в условиях эндотоксиновой лихорадки препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела. В условиях предварительного введения в организм L-NAME, действие ЛПС у крыс (n=7) через 120 мин после инъекции приводило к повышению концентрации мочевины на 26,8% (p<0,05) и к менее значимому повышению температуры тела.

Заключение. Формирование терморегуляторных реакций на действие бактериального эндотоксина у крыс и кроликов зависит от активности аргиназы печени и уровня мочевины в крови. При бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой, имеет место значительное повышение активности аргиназы печени и усиленное использование аргинина в цикле мочевины, что может вносить существенный вклад в патогенез лихорадочной реакции. Мочевина плазмы крови участвует в поддержании температурного гомеостаза организма при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой. Утечка L-аргинина в цикл синтеза мочевины и усиленное его использование в процессах мочевинообразования имеет важное значение в развитии компенсаторно-адаптивных перестроек в метаболизме организма при бактериальной эндотоксинемии и механизмах эндогенного антипиреза.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 8 статей в сборниках материалов, 5 тезисов докладов, получено 3 акта внедрения в образовательный процесс (кафедра патологической физиологии УО «БГМУ» г. Минск; кафедра патологической физиологии УО «ВГМУ» г. Витебск; кафедра патологической физиологии УО «ГрГМУ» г. Гродно).

V. V. Zenkovich

ABOUT THE SIGNIFICANCE OF LIVER ARGINASE AND BLOOD URINE IN THE PROCESSES OF DETOXICATION AND REGULATION OF BODY TEMPERATURE WITH ENDOTOXIN FEVER

*Tutors: Professor F. I. Vismont,
Department of Pathological Physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология // Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости медико-биологических наук. - 2008. - №1-2. - С. 41-46.
2. Scibior, D. Arginine - metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czczot // Postepy Hig. Med. Dosw. - 2004. - Vol 58. - P. 321-332.
3. Шугалей, В. С. Содержание мочевины и активность аргиназы в органах крыс при акклимации к холоду / В. С. Шугалей, Л. С. Козина // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. - 1977. - Т.63, №8. - с.1199-1202.
4. Гурин, А. В. Терморегуляторные процессы у крыс в условиях блокады синтеза монооксида азота в центральной нервной системе / В сб.: Функциональная роль монооксида азота и пуринов / Под ред В. Н. Турина -Мн.: Бизнесофсет. - 2001. - С. 37-39.