

***В.В. Зенькович***

**АНТИПИРЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ И РОЛЬ NO В МЕХАНИЗМАХ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ**

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

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

*Резюме. В опытах на крысах и кроликах установлено, что мочевины и NO определяют характер формирования терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксемии, а повышение уровней как NO, так и мочевины в крови является одним из факторов эндогенного антипиреза.*

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

**V.V. Zenkovich**

**ANTIPIRYTIC EFFECT OF UREA UNDER THE CONDITIONS OF ENDOTOXINIC FEVER AND THE ROLE OF NO IN THE MECHANISMS OF ITS IMPLEMENTATION**

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

*Resume. Urea and NO determine the character of thermoregulatory reactions formation in bacterial endotoxemia was established in experiments on rats and rabbits. The increase in the levels of both NO and urea in the blood is one of the factors of endogenous antipirease.*

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

**Актуальность.** К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении мочевины в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии. Учитывая имеющиеся в литературе сведения о значимости аминокислоты аргинина для процессов мочевинообразования и биосинтеза монооксида азота NO [2, 4], можно было предположить, что утечка аргинина из цикла синтеза мочевины будет вносить существенный вклад в пул эндогенного аргинина и сказываться на уровне NO, имеющего важное значение для протекания различных физиологических и патологических процессов и регуляции температуры тела, в частности, при эндотоксемии [1, 3].

**Цель:** Выяснить значимость мочевины и NO в регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных крысах (n=52) и кроликах (n=23) обоего пола. Для создания модели эндотоксиновой 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-C<sub>8</sub>. Содержание мочевины в плазме крови определяли фотометрически. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитратов/нитритов NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> [5]. С целью выяснения значимости NO в регуляции температуры тела использовали неселективный ингибитор NO-синтетазы L-NAME (метиловый эфир N<sup>G</sup>-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 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 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 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.

Установлено, что при эндотоксиновой лихорадке изменяется концентрация в плазме крови NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> - конечных продуктов деградации NO. Действие ЛПС у крыс (n=7) через 120 и 180 мин после введения экзопирогена приводило к повышению уровня NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в плазме крови животных на 29,0 % (p<0,05) и 58,2 % (p<0,05) и составляло соответственно 7,1± 0,38 и 9,6±1,2мкМоль/л.

Содержание мочевины в плазме крови у крыс через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС 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 (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 эндотоксиновой 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) через 15 и 30 мин после введения мочевины или аргинина соответственно (рис. 2, 3).

В опытах на кроликах (n=7) установлено, что лихорадочная реакция, вызываемая бактериальным эндотоксином, ослабляется предварительным введе-

нием в кровотоке метилового эфира N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME, 25 мг/кг) – ингибитора NO-синтетазы (NOS) 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±0,12°C до 39,3±0,128°C (p<0,05, n=6), в то время как у животных контрольной группы (n=7) с 38,6±0,10°C до 40,3±0,11°C, т.е. развитие эндотоксической 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°C и 1,1°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°C и 0,6°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 более значительным повышением уровня мочевины в крови.

**Заключение.** Таким образом, на основании результатов проведенных нами исследований и данных литературы, есть основания заключить, что взаимодействие между циклом оксида азота и циклом синтеза мочевины в печени играет важную роль в патогенезе эндотоксической лихорадки. По-видимому, NO и мочевина являются важными факторами формирования терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии, а повышение уровней как NO, так и мочевины в крови является одним из факторов эндогенного антипиреза. Развитие эндотоксической лихорадки у крыс в условиях действия в организме ингибитора NO-синтетазы L-NAME, сопровождается более значительным повышением уровня мочевины в крови и менее выраженным подъемом температуры тела.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 8 статей в сборниках материалов, 6 тезисов докладов, получено 2 акта внедрения в образовательный процесс (кафедра патологической физиологии БГМУ, кафедра патологической физиологии ГомГМУ).

### Литература

1. 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.
2. 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.
3. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // News Physiol. Sci. - 1999. - Vol. 14. - № 2. - P. 30-36.

**Студенты и молодые ученые Белорусского государственного медицинского университета - медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь: сб. науч. тр. – Минск, 2017.**

4. 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.

5. Moshage, H. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H. Moshage [et. all]. // Clin. Chem.-1995. – Vol.41, N 6 – P.892-896.

Репозиторий БГМУ