

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ

Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И.

Белорусский государственный медицинский университет,
Минск

Введение. Ранее нами было показано, что введение в организм мочевины оказывает выраженный антипиретический эффект и что L-аргинин-NO система имеет важное значение в патогенезе эндотоксической лихорадки [1, 2]. Однако значимость мочевины в процессах терморегуляции при лихорадочных состояниях, участие монооксида азота (NO) в реализации антипиретического эффекта мочевины остается невыясненным.

Цель исследования заключалась в выяснении возможной роли NO в механизме антипиретического действия мочевины при эндотоксической лихорадке.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на взрослых наркотизированных белых крысах массой 160-200 г и кроликах самцах массой 2,5-3 кг. Для создания экспериментальной модели эндотоксической лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *Escherichia coli* (Серотип 0111:B4, «Sigma», США), который вводили однократно кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг, крысам внутривентрально в дозе 5 мкг/кг.

Для выяснения значимости L-аргинин-NO-системы в исследуемых процессах использовался неселективный ингибитор NO-синтазы – метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANIKS (США). Раствор L-NAME, приготовленный на апиrogenном физиологическом растворе, вводили крысам внутривентрально в дозе 25 мг/кг. L-аргинин моногидрохлорид (Carl Roth GmbH+Co.KG) вводили кроликам внутривенно в краевую вену уха в дозе 50 мг/кг. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов [4]. Концентрацию мочевины в крови определяли фотометрически. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли

методом обращено-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [3].

Ректальную температуру у крыс и кроликов измеряли электротермометром «Microlife» (Швейцария). Полученные цифровые данные обработаны с помощью общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Внутривентральное введение крысам (n=12) ЛПС приводило к повышению температуры тела на 1,3°C и 1,2°C (p<0,001) через 120 и 180 мин. после инъекции эндотоксина и которая составляла 38,8±0,10 и 38,7±0,12°C. Температура тела у кроликов (n=9) через 30, 60 и 120 мин. после введения в кровоток ЛПС возрастала на 0,6°C, 1,3°C и 1,6°C (p<0,001) и составляла, соответственно, 39,2±0,12; 39,9±0,10 и 40,2±0,11°C. При эндотоксиновой лихорадке (через 120 мин. после инъекции ЛПС) снижалось в плазме крови у крыс (n=7) содержание аргинина на 32,4% (p<0,02). Действие ЛПС у крыс (n=7), через 120 и 180 мин. после введения экзопирогена приводило к повышению уровня NO₃⁻/NO₂⁻ в плазме крови животных на 29,6% (p<0,05) и 60,7% (p<0,05) и составляло, соответственно, 7,0±0,40 и 9,8±1,30 мкмоль/л.

Как показали опыты, внутривентральное введение крысам и введение в кровоток кроликам раствора мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG) 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 15 и 30 мин. после инъекции. В условиях гипотермии, вызванной внутривентральным введением мочевины (через 60 мин. после инъекции), в плазме крови крыс (n=7) имело место значительное снижение аминокислоты аргинина (на 95,5%, p<0,001). Содержание NO₃⁻/NO₂⁻ в этих условиях возросло на 69,5% (p<0,01).

В опытах на кроликах показано, что введение в кровоток мочевины (300 мг/кг) на высоте подъема температуры тела при эндотоксиновой лихорадке (через 60 и 90 мин. от момента инъекции ЛПС) приводит к значительному понижению температуры тела и ослаблению лихорадки. Так, через 15 и 30 мин. после введения мочевины ректальная температура на пике лихорадки

(60 мин.) снижалась по сравнению с контролем на $0,9 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$) и $0,8 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$).

Введение в краевую вену уха животным L-аргинина моногидрохлорида (50 мг/кг) в условиях действия в организме эндотоксина, через 60 мин. после инъекции ЛПС приводило к ослаблению лихорадки.

Выявлено, что в условиях предварительного введения в организм L-NAME действие ЛПС у крыс ($n=7$) через 120 мин. после инъекции сопровождается менее значимым повышением температуры тела, а также снижением в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 48,7% ($p < 0,05$) и повышением концентрации мочевины 26,8% ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, есть основания полагать, что в механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки важное значение имеет повышение активности L-аргинин-NO системы и что утечка аргинина из цикла мочевины в цикл NO имеют важное значение в механизмах эндогенного антипиреза и развития компенсаторно-адаптивных перестроек организма при эндотоксической лихорадке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт А.Ф., Лобанок Л.М. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксической лихорадке // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2010. – № 4. – С. 20-24.
2. Висмонт А.Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинеми // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: тр. VI Междунар. науч.-практ. конф., Витебск. 20-21 мая 2010 г. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 135-139.
3. Дорошенко Е.М. Методические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Аналитика РБ – 2010: тез. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 126.
4. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 892-896.