

ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ И ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ

Висмонт А. Ф., Жадан С. А., Висмонт Ф. И.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
patfiz@bsmu.by

Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) имеет большое значение в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии. Ранее нами было показано, что введение в организм аминокислоты L-аргинина, как и мочевины, оказывает выраженный антипиретический эффект [1]. Учитывая, что аминокислота аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза монооксида азота (NO) [2; 4], были основания полагать, что выявленные эффекты мочевины могут быть связаны с изменением активности L-аргинин-NO системы.

Цель исследования заключалась в выяснении значимости активности L-аргинин-NO системы и процессов ПОЛ в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки.

Материалы и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах массой 160-200 г и кроликах-самцах массой 2,5-3,0 кг. Для создания экспериментальной модели эндотоксикозной лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. Coli* (Серотип 0111: B4, «Sigma», США), который вводили однократно кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг, крысам внутрибрюшинно в дозе 5 мкг/кг. Активность ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Содержание МДА определяли спектрофотометрически методом М. Mihara, М. Uchiyama (1978). Определение концентрации ДК проводили спектрофотометрически по методу, предложенному В.А. Костюком и др. (1984). Для определения уровня ОШ использовали спектрофотометрический метод В. L. Fletcher et all. (1973). С целью выяснения значимости L-аргинин-NO системы в исследуемых процессах использовали L-аргинин гидрохлорид (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный ингибитор NO-синтазы – метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США). Раствор L-аргинина гидрохлорида, как и L-NAME приготовленный на апирогенном физиологическом растворе, вводили кроликам внутривенно, а крысам – внутрибрюшинно. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов в плазме крови [3]. Концентрацию мочевины в крови определяли фотометрически.

Ректальную температуру у крыс и кроликов измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Полученные цифровые данные обработаны с помощью общепринятых методов вариационной биологической статистики

с помощью критерия Стьюдента. Достоверность результатов учитывали при «р» менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Внутривенное введение крысам (n=12) ЛПС приводило к повышению температуры тела на 1,3 и 1,2°C (p<0,001) через 120 и 180 минут 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 минут после введения в кровотоки 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.

Действие ЛПС в организме у крыс сопровождалось активацией процессов ПОЛ. Так, количество ДК в печени увеличивалось на 25,6% (p<0,05, n=7) и 38,2% (p<0,05, n=7) через 120 и 180 мин. после инъекции эндотоксина, а в плазме крови – на 14,5% (p<0,05, n=7) на 180 мин. лихорадки. Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала, соответственно, на 18,8% (p<0,05, n=7) и 32,2% (p<0,05, n=7), в плазме крови – на 70,8% (p<0,05, n=7) и 91,5% (p<0,05, n=6). Уровень ОШ повышался в плазме на 95,1% (p<0,05, n=6) и 128,1% (p<0,05, n=6).

Введение ЛПС, через 120 и 180 минут после инъекции приводило у крыс (n=7) к повышению уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови на 29,6% (p<0,05) и 60,7% (p<0,05).

В опытах на кроликах (n=8) показано, что введение в кровотоки мочевины (0,3 г/кг) на высоте подъема температуры тела при эндотоксиновой лихорадке (через 60 и 90 мин. от момента инъекции ЛПС) приводит к 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±0,08°C и 0,8±0,10°C (p<0,05).

Внутривенное введение L-аргинина (100 мг/кг) в условиях действия ЛПС оказывало выраженный антипиретический эффект и приводило к повышению содержания мочевины и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в крови у кроликов. Уровень мочевины и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови через 30 мин. после инъекции повышался на 29,8% (p<0,05) и 27,1% (p<0,05). Выявлено, что в условиях предварительного (за 30 мин. до инъекции ЛПС) введения в организм L-NAME (25 мг/кг) действие эндотоксина у крыс (n=7) через 120 минут после инъекции сопровождается увеличением содержания основных продуктов ПОЛ в плазме крови и 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 на 26,8% (p<0,05). Уровни ДК, МДА и ОШ в плазме крови повышались на 121,3%, 58,1% и 31,4% (p<0,05), соответственно.

Выводы. В механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксиновой лихорадки большое значение имеет активность L-аргинин-NO системы и процессов ПОЛ.

Литература

1. Висмонт А.Ф., Лобанок Л.М. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2010. – № 4. – С. 20-24.

2. Morris, S.M. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – S. 1602-1609.

3. 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.

4. Scibior D., Czczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2004. – Vol 58. – P. 321-332.

ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Висмонт Ф. И., Лобанова В. В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
patfiz@bsmu.by

Известно, что активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитие оксидативного стресса вносят весомый вклад в поражение печени, вызванное этанолом [4]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для индуцибельной NO-синтазы [2], были основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе монооксида азота (NO), который играет важную роль в механизмах детоксикации и процессах ПОЛ [1].

Цель исследования – выяснение значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации и развитии оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации.

Материалы и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180-220 г. Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили на крысах путем ежедневного интрагастрального введения животным 30% раствора этанола (из расчета 3,5 г 92% этанола на кг массы тела животного) в течение 60 дней. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [3]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) [5]. О степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Концентрацию МДА, ДК и ОШ определяли спектрофотометрическим методом М. Mihára, М. Uchiyama (1978), В. А. Костюка (1984) и В. L. Fletcher et al. (1973), соответственно. Декапитацию производили через один час после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль). Все полученные