

# МОНООКСИД АЗОТА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ

**Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И.**

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

**Введение.** Ранее нами было показано, что введение в организм мочевины оказывает выраженный антипиретический эффект и что монооксид азота(NO) имеет важное значение в патогенезе эндотоксिनновой лихорадки [1,2]. Однако, значимость NO и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в реализации антипиретического эффекта мочевины остается не выясненной.

Цель исследования заключалась в выяснении возможной значимости NO и ПОЛ в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксिनновой лихорадки.

**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 эндотоксिनновой 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 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). Концентрацию 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.Л. Fletcher et all. (1973).

Для выяснения значимости NO в исследуемых процессах использовался неселективный ингибитор NO-синтазы – метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS

ORGANICS (США). Раствор L-NAME приготовленный на апиригенном физиологическом растворе вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг. 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 статистики.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Внутрибрюшинное 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.

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).

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 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, внутрибрюшинное 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 внутрибрюшинным введением мочевины (через 60 мин. после инъекции), в плазме

крови крыс (n=7) имело место снижение продуктов ПОЛ и возрастание содержания  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ .

В опытах на кроликах 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  $0,9 \pm 0,08$  °C ( $p < 0,05$ ) и  $0,8 \pm 0,10$  °C ( $p < 0,05$ ).

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 эндотоксиновой лихорадки важное значение имеет активность L-аргинин-NO системы и процессов ПОЛ и что утечка аргинина из цикла мочевины в цикл NO имеют важное значение в механизмах эндогенного антипиреза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт А.Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке / А.Ф.Висмонт, Л.М.Лобанок // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2010. – № 4. – С. 20-24.
2. Висмонт А.Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии /А.Ф. Висмонт // 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. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H.Moshage [et all] // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 892-896.