

5. Замулаева И.А., и др., Радиационная Биология. Радиоэкология, 2007. 47(1): p. 86-92.
6. Marzinzig, M., et al., Nitric Oxide, 1997. 1(2): p. 177-89.
7. Шкурупий В.А., и др., БЮЛЛ. СО РАМН, 2006. 2(120): p. 159-165.
8. Петренёв Д.Р., Господарев Д.А., Молодёжь в науке - 2007: прил. к журн. «Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». В 4 ч. Ч. 1. Серии мед. Наук: - Минск: Беларус. Наука, 2008: p. 401-406.

## **СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В БРЮШНО-АОРТАЛЬНОМ СПЛЕТЕНИИ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГЛИКОРАХИИ И ДРУГИХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ: РОЛЬ НИТРЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ**

*С.А. Руткевич, В.Б. Казакевич*

*Минск, БГУ, кафедра физиологии человека и животных*

В литературе накапливается материал, свидетельствующий о вовлечении монооксида азота (NO) в процессы утилизации глюкозы клетками. Есть экспериментальные подтверждения зависимости транспорта глюкозы в скелетных миоцитах от NO [4, 5]. Установлена взаимосвязь между повышением уровня глюкозы в крови и тяжелыми ранениями («стрессовая гипергликемия»), получены доказательства влияния «стрессовой гипергликемии» на увеличение зоны ишемического повреждения головного мозга [5]. Эти данные позволяют предположить, что вклад NO-ергических нейрхимических механизмов в процессы, связанные с гипергликемией, может быть одним из ключевых.

Целью исследования явился электрофизиологический и фармакологический анализ участия монооксида азота в осуществлении симпатических реакций, вызываемых введением глюкозы в ликвороносное пространство спинного мозга и другими чрезвычайными раздражителями интеро- и экстероцепторов.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 27 наркотизированных (30 мг/кг нембутала и 500 мг/кг уретана или 1 г/кг уретана внутривентриально) крысах (260-320 г) с применением принципов гуманного отношения к лабораторным животным. Регистрировали симпатическую импульсацию в ветвях брюшно-аортального сплетения (до и после введения глюкозы и NO-активных препаратов), Н-рефлекс в мышцах подошвенной поверхности стопы в ответ на раздражение медиального подошвенного нерва (до и в процессе стимуляции висцеральных и соматических афферентов). Стимулировали (5 В; 1 мс; 10 Гц) проксимальные фрагменты брыжеечного и большеберцового нерва. Электрокардиограмму регистрировали во втором стандартном отведении. Раствор глюкозы (0,02 мл 40% раствора) и фармакологические препараты вводили интратекально [1]. Использовались неселективный ингибитор NO-синтазы метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (L-NAME «Sigma», 60 мкг/0,02 мл), биологический субстрат NO-синтазы L-аргинин (80 мкг/0,02 мл), а также химический донор NO нитропруссид натрия (0,26 мкг/0,01 мл). Регистрация и обработка электрических сигналов выполнялась на

стандартной компьютеризированной электро-физиологической установке с использованием программы, разработанной в Институте физиологии НАН Беларуси [3]. Для оценки достоверности обнаруженных эффектов применен парный t-критерий сравнения средних Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Ранее было установлено, что интенсивная (5 В; 1 мс; 10 Гц) стимуляция висцеральных и соматических афферентных волокон, как и перегревание животного, приводили к значительному усилению частоты эфферентной активности в волокнах брюшного аортального сплетения, которое сопровождалось положительным хронотропным эффектом [1, 2]. Выявлено также, что подавление образования эндогенного NO на уровне спинного мозга предотвращало развитие симпатической активации в условиях этих стрессорных воздействий [1, 2].

Электростимуляция афферентных волокон брыжеечного и большеберцового нервов (n=11) отражалась не только на реализации симпатической импульсации, но и изменяла возбудимость мотонейронов, определяемую по показателю амплитуды Н-рефлекса. Установлено снижение амплитуды Н-ответа от  $2570 \pm 103$  мкВ (фон) до  $1500 \pm 108$  мкВ ( $P < 0,05$ ) при стимуляции брыжеечного нерва и до  $2060 \pm 143$  мкВ ( $P < 0,05$ ) в процессе стимуляции большеберцового нерва. Введение под оболочки спинного мозга L-аргинина приводило к снижению амплитуды Н-ответов (до  $2020 \pm 188$  мкВ;  $P < 0,05$ ), в том числе реализуемых на фоне стимуляции висцеральных (до  $733 \pm 100$  мкВ;  $P < 0,05$ ) и соматических (до  $1260 \pm 204$  мкВ;  $P < 0,05$ ) афферентов. Эти факты указывают на участие NO в развитии рефлекторных реакций сегментарных симпатических нейронов и мотонейронов, которые инициируются ноцицептивным воздействием на интеро- и экстероцепторы.

Для анализа влияния NO-активных препаратов на эффекты, вызываемые гипергликокорихией, их вводили в ликвор спинного мозга после предварительной инъекции глюкозы. Интратекальное введение инактивированного раствора нитропруссид натрия и искусственного ликвора, не вызывали значимых изменений симпатической эфферентной активности. Инфузия L-NAME (n=5) под оболочки спинного мозга в условиях нормальной концентрации глюкозы в ликворе сопровождалась угнетением частоты тонической эфферентной импульсации в брюшно-аортальных волокнах (к 40-ой минуте до  $12,3 \pm 2,8$ , а к 70-й – до  $8,2 \pm 1,9$  имп/с, в фоне –  $24,5 \pm 3,5$  имп/с,  $P < 0,05$ ).

Раствор глюкозы (n=11), инъецированный в ликвор спинного мозга, вызывал рост частоты симпатической импульсации. Симпатоактивация была статистически достоверной с 20-й минуты (от  $24,4 \pm 3,3$  имп/с до  $30,9 \pm 2,8$  имп/с,  $P = 0,05$ ) и обратимой (к 50-й минуте). Отмечался также рост ЧСС (от  $311 \pm 12$  уд/мин в фоне до  $366 \pm 19$  уд/мин к 20-й минуте после введения моносахарида в ликвор;  $P < 0,05$ ) также обратимый. Нитропруссид натрия (n=5) и L-NAME (n=6) усиливали возбуждение, вызываемое гипергликокорихией. Препараты впрыскивали через 20 минут после инъекции глюкозы. Инфузия донора NO сопровождалась на 2-3-ей минуте увеличением частоты импульсации в эфферентных волокнах брюшноаортального нерва (от  $30,9 \pm 2,8$  имп/с до  $39,2 \pm 2,0$  имп/с;  $P < 0,05$ ) и снижением ЧСС (от  $358 \pm 14$  до  $300 \pm 20$  уд/мин  $P = 0,05$ )

на 2-10 минуте после инъекции. Интратекальное введение L-NAME также приводило к дополнительному росту частоты осцилляций в центробежных проводниках нерва к 40 минуте до  $42,3 \pm 2,8$  имп/с ( $P < 0,05$ ), и длительной (до двух часов) тахисистолии (от  $370 \pm 14$  до  $410 \pm 16$  уд/мин;  $P < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, на спинальном уровне NO-ергические процессы участвуют в регуляции возбудимости симпатических преганглионарных нейронов и мотонейронов, в том числе в условиях интенсивного воздействия на интеро- и экстерорецепторы. В условиях повышения концентрации глюкозы в ликворе, как свидетельствуют результаты, происходит активация симпатической нервной системы (рост частоты импульсации в симпатических эфферентах и ЧСС). Результаты согласуются с представлениями о том, что гипергликемия, является стрессорным фактором, приводя в частности к подъему артериального давления [4, 5]. Выявлено также, что влияние ингибитора NO-синтазы на активность симпатических преганглионарных нейронов на фоне гипергликемии отличается от эффекта, возникающего в условиях нормального уровня глюкозы. Результаты можно рассматривать как возможную перестройку спинальных механизмов, связанных с продукцией монооксида азота, в ответ на увеличение концентрации глюкозы. Нельзя также исключить, что разнонаправленность действия ингибитора синтазы NO может отражать изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера в этих условиях и активацию симпатических влияний, вызванных подавлением образования NO в эндотелии пиальных сосудов.

Работа выполнена по гранту БРФФИ № Б09К– 063.

#### Список литературы

1. Руткевич С.А., Поленов С.А. Чумак, А.Г., Кульчицкий В.А. Особенности импульсации симпатических эфферентных волокон брюшно-аортального нерва после интратекального введения субстрата и ингибитора NO-синтазы // Ж. «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины». – 2009. – Т. 147, № 3. – С.249-254.
2. Чумак А.Г., Сагач В.Ф., Шаповал Л.Н., Руткевич С.А., Шухно Т.П. Спинномозговые нитрергические механизмы вовлечены в формирование тонической симпатической импульсации при гипертермии // Новости медикобиологических наук -2009.- № 1. - С.19-24.
3. Солтанов В.В., Бурко В.Е. Компьютерные программы обработки электрофизиологических данных. // Новости медико-биологических наук.— 2005. – №1. –С.90-96.
4. Claxton C.R., Michael W. B. Nitric Oxide Opposes Glucose-Induced Hypertension by Suppressing Sympathetic Activity // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P.274–278.
5. Deitch E.A., Vincent J.L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. – 2002.