

## **ОБ УЧАСТИИ ВАЛИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ СТРЕССЕ, ВЫЗВАННОМ ДЕЙСТВИЕМ В ОРГАНИЗМЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА**

*А.Ф. Висмонт, Ф.И. Висмонт  
Минск, УО «БГМУ»*

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о большом значении аминокислот плазмы крови в процессах жизнедеятельности. Принимая во внимание сведения о том, что валин является ингибитором аргиназы [2] – фермента ответственного за образования из аргинина мочевины и учитывая, что аминокислота аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза монооксида азота [4], имеющего важное значение в регуляции сосудистого тонуса, в том числе, регуляции сосудистых терморегуляторных реакций и температуры тела [1, 3], можно было предположить, что депрессия аргиназы печени валином плазмы крови будет приводить к утечке аргинина из цикла мочевины в цикл монооксида азота и сказываться на состоянии эндотелия кровеносных сосудов, а соответственно на формировании сосудистых терморегуляторных реакций организма.

Целью работы было выяснение значимости валина плазмы крови в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии.

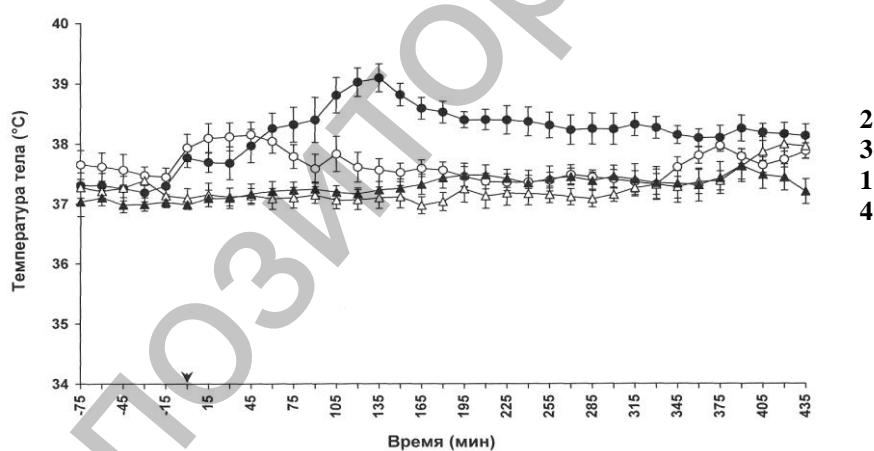
**Материал и методы.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160–220 г и кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Для создания модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E.Coli (серотип 0111:B4, Sigma, США). Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха или корня хвоста. Температуру кожи, как и ректальную измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США). В опытах использовали ингибитор аргиназы L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия). Активность аргиназы в печени определяли спектрофотометрически [J.W. Geyer, V. Dabich, 1971]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращено-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub>.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Внутривенное введение крысам (n=12) ЛПС (5,0 мкг/кг) приводило к повышению температуры тела на

1,3°C, 1,2°C, 1,6°C 1,3°C и 0,6°C ( $p < 0,001$ ) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин. после инъекции эндотоксина и которая составляла  $38,8 \pm 0,10$ ;  $38,7 \pm 0,12$ ;  $39,1 \pm 0,10$ ;  $38,8 \pm 0,13$  и  $38,1 \pm 0,12$ °C соответственно. Введение в кровотоки ЛПС кроликам ( $n=9$ ) приводило к повышению температуры тела на 0,6°C ( $p < 0,05$ ), 1,3°C ( $p < 0,05$ ) и 1,6°C ( $p < 0,05$ ) через 30, 60 и 120 мин. после введения бактериального эндотоксина. Температура кожи уха у животных при этом понижалась. Так если в термонейтральных условиях (20–22°C) температура ушной раковины у кроликов ( $n=8$ ) составляла 27–28°C, то через 30 мин. от момента введения ЛПС отмечалась вазоконстрикция кожи уха и температура последнего понижалась более чем на 2°C ( $p < 0,05$ ).

Обнаружено, что действие ЛПС (через 120 мин после инъекции) приводит к уменьшению концентрации ряда свободных кислот в плазме крови и, в частности, аргинина (на 32,4%,  $p < 0,02$ ) и валина (на 21,1%,  $p < 0,001$ ). Выявлено, что действие ЛПС у крыс ( $n=8$ ) приводило через 120 и 180 мин. после введения экзопирогена к повышению активности аргиназы в печени на 53,1% ( $p < 0,05$ ) и 39,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, соответственно. Активность аргиназы в печени у крыс контрольной группы, через 120 и 180 мин. после внутрибрюшинного введения физ. раствора, составляла  $5,63 \pm 0,27$  ( $n=8$ ) и  $5,24 \pm 0,29$  ( $n=7$ ) мкмоль мочевины/г.ткани. В условиях действия в организме L-валина, лихорадочная реакция на ЛПС не развивалась, даже если экзопироген вводили в дозе 50 мкг/кг (рисунок).



Стрелка - момент введения ЛПС (50 мкг/кг), n - количество животных в группе  
**Рисунок 1 - Изменения ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения:**  
**1- физраствора (n=8); 2 - ЛПС (50 мкг/кг, n=8); 3 - L-валина (100 мг/кг, n=6); 4 - ЛПС (50 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100 мг/кг, n=7)**

Обнаружено, что внутривенное введение кроликам ( $n=10$ ) L-аргинина солянокислого в дозе 50 мг/кг, дозе не влияющей на температуру тела интактных животных, спустя 60 и 90 мин после инъекции ЛПС, оказывало выраженный антипиретический эффект. Снижение ректальной температуры на высоте лихорадки (через 15 и 30 мин после введения аминокислоты) составляло 0,8 и 0,7°C ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ).

Известно, что действие бактериальных эндотоксинов вызывает экспрессию индуцибельной синтазы монооксида азота (NO) и приводит к образованию больших количеств NO. Для выяснения роли NO в процессах

формирования сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии использовали ингибиторы NO-синтазы – L-NNA ( $N^G$ -нитро-L-аргинин) и метиловый эфир  $N^G$ -нитро-L-аргинин (L-NAME). L-NNA и L-NAME (Sigma, США) вводили кроликам внутривенно, крысам – внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг и 25 мг/кг соответственно. Выявлено, что лихорадочная реакция у кроликов, вызываемая ЛПС, ослабляется предварительным, за 30 мин. до инъекции экзопирогена, введением в кровоток как L-NNA, так и L-NAME.

**Заключение.** Формирование сосудистых терморегуляторных реакций при действии бактериальных эндотоксинов у крыс и кроликов зависит от уровня валина в плазме крови, во многом определяющего состояние L-аргинин-NO системы. Очевидно, при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой, на ранних этапах ее развития имеет место повышение активности аргиназы печени в результате снижения в крови уровня ее эндогенного ингибитора валина, что приводит к усиленному использованию аргинина в цикле мочевины, а соответственно к снижению уровня аргинина, активности L-аргинин-NO системы и возникновению вазоконстрикции.

#### Список литературы

1. Висмонт Ф.И. О роли 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. – №1. – С. 29–32.
2. Carvajal N., Cederbaum S.D. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginase by proline and branched chain amino acids // *Biochim. Biophys. Acta*. 1986. Vol. 870 (2). P. 181–184.
3. Gerstberger R. Nitric oxide and body temperature control // *News Physiol. Sci*. 1999. Vol. 14 (2). P. 30–36.
4. Scibior D. Arginine - metabolism and functions in the human organism / D.Scibior, H. Czczot // *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2004. – Vol 58. – p. 321–332.