

ISSN 0002-3558

# ВЕСТНИ



НАЦЫЯНАЛЬнай  
АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ  
СЕРЫЯ БІЯЛАГІЧНЫХ НАВУК

---

ИЗВЕСТИЯ  
НАЦИОНАЛЬНОЙ  
АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ  
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

PROCEEDINGS  
OF THE NATIONAL ACADEMY  
OF SCIENCES OF BELARUS  
BIOLOGICAL SERIES

4

Мінск  
«Беларуская навука»  
2007

УДК 612.55:577.334.61

*В. И. ДУНАЙ*

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА СИНТАЗЫ NO, ВВЕДЕННОГО В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, НА ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЮ ПРИ СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС**

*Белорусский государственный университет, Минск*

*(Поступила в редакцию 22.03.2007)*

**Введение.** Согласно современным представлениям, монооксид азота (NO) является нейромедиатором и нейромодулятором в нервной системе [1, 2]. Он рассматривается как один из важнейших факторов, обеспечивающих развитие нервной системы и представляет собой эффекторную молекулу, способную вызвать гибель определенных клеточных структур и играющих важную роль в механизмах роста нервных окончаний и формировании синаптических контактов [3]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что NO участвует в центральных механизмах регуляции важных автономных функций: дыхания и кровообращения [5]. Показано, что N<sup>G</sup>-метил-L-аргинин, ингибитор синтазы оксида азота (CNO), при системном введении стимулирует активность симпатического почечного нерва как примера вазоконстрикторного нерва [7]. Сходные результаты были получены и при центральном введении ингибитора CNO. N<sup>G</sup>-метил-L-аргинин при введении в большую цистерну мозга анестезированным крысам достоверно повышает кровяное давление и значительно увеличивает активность симпатического почечного нерва [8]. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что NO принимает участие в центральной регуляции кровообращения, ингибируя эфферентный симпатический тонус.

Имеются сведения и об участии NO в центральных нейрохимических механизмах терморегуляции [6]. Так, NO, синтезируемый нейронами терморегуляторных центров головного мозга, участвует в регуляции активности периферических эффекторов теплоотдачи и теплопродукции [6]. Установлено, что формирование терморегуляторных реакций организма на действие высоких и низких температур зависит от функциональной активности центральных NO-зависимых механизмов и процессов. Показано, что в условиях гипертермии, вызываемой пирогенами, NO может участвовать в центральных механизмах терморегуляции как один из компонентов эндогенной антипиретической системы.

Таким образом, NO, выделяемый CNO-позитивными нервными клетками, участвует в становлении структуры и функции нервной системы в онтогенезе, о чем свидетельствуют немногочисленные, но убедительные данные [4], а также принимает участие в центральной регуляции большинства физиологических функций взрослого организма. Роль этого низкомолекулярного передатчика в становлении функциональных систем и, в частности, системы терморегуляции остается малоизученной. Выяснение роли NO мозга в развитии системы терморегуляции в онтогенезе гомойотермных животных позволило бы получить данные, необходимые для понимания общих принципов становления функциональных систем с участием низкомолекулярных полифункциональных молекул.

Целью данной работы явилось изучение влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на температурные реакции при системном и локальном воспалении у взрослых крыс. Предполагалось, что на основе полученных данных будет составлено более полное представление о тех терморегуляторных механизмах, в развитие которых вовлекается NO в неонатальном периоде.

### Материалы и методы исследования.

Эксперименты выполнены на 32 крысах. Животным первой группы вводили подкожно L-МЭНА (750 мг/кг) двукратно на первый и третий день жизни, животным второй группы (контрольной) – D-МЭНА подкожно (750 мг/кг) также двукратно на первый и третий день жизни. Когда крысы достигали двухмесячного возраста, им для измерения температуры тела вживляли телеметрические датчики. Лихорадку вызывали внутрибрюшинным введением липополисахарида *E. coli* (50 мкг/кг), локальное воспаление – путем внутримышечного введения в заднюю конечность скипидарового масла (50 мкл).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что во второй фазе лихорадочной реакции на эндотоксин температура тела у крыс, которым в неонатальном периоде вводили L-МЭНА, была значительно выше, чем у крыс, которым вводили D-МЭНА. Так, через 5 и 6 ч после введения эндотоксина температура тела у животных, которым в раннем постнатальном периоде ингибировали синтезу NO, составляла  $38,0 \pm 0,09$  и  $38,1 \pm 0,04$  °C соответственно. У контрольных животных температура тела была  $37,5 \pm 0,13$  и  $37,6 \pm 0,09$  °C через 5 и 6 ч после введения эндотоксина (рис. 1).

Таким образом, ингибирование синтеза NO в неонатальном периоде проявляется у взрослых животных более выраженной лихорадочной реакцией, вызываемой эндотоксином.

Установлено, что животные, которым на первых днях жизни ингибировали синтезу NO, отвечали более выраженной лихорадочной реакцией при локальном повреждении тканей. Так, через 10 ч после введения скипидарового масла у животных, которым ингибировали CNO в неонатальном периоде, температура тела составляла  $39,5 \pm 0,06$  °C, что было на 0,5 °C выше, чем у контрольных животных ( $39,0 \pm 0,12$  °C). Из полученных данных следует, что ингибирование синтеза NO в неонатальном периоде также проявляется у взрослых животных более выраженной лихорадочной реакцией и при локальном воспалении (рис. 2).

В литературе имеется ограниченное количество сообщений, касающихся проблемы участия NO в терморегуляции. Так, W. E. Taylor и V. S. Bishop [9] установили, что у кроликов ингибитор CNO N-нитро-L-аргинин при системном введении способен полностью подавить периферическую вазодилатацию, вызываемую перегреванием. Это позволило авторам предположить, что NO является медиатором «активной нейрогенной вазодилатации». Вполне понятно, что, поскольку в этой работе использовался метод системного введения доноров NO и ингибиторов CNO, то авторы не делали какие-либо предположения о роли NO-зависимых механизмов и процессов регуляции температуры тела. Поэтому предстояло выяснить, как влияет ингибирование синтеза NO в раннем постнатальном онтогенезе на показатели терморегуляции в условиях действия пирогенов в организме взрослых крыс.

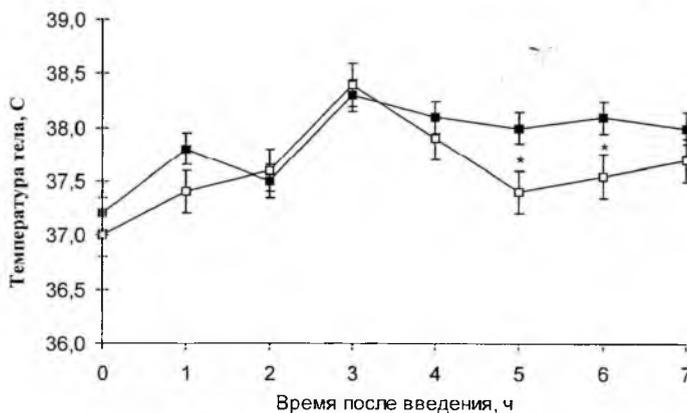


Рис. 1. Температура тела взрослых крыс, которым в неонатальном периоде вводили ингибитор CNO двукратно на первый и третий день жизни после внутрибрюшинного введения ЛПС (50 мкг/кг): □ – контроль (D-МЭНА, 750 мг/кг, n = 8); ■ – опыт (L-МЭНА, 750 мг/кг, n = 8); n – число животных в опыте; \* – изменения достоверны по отношению к контролю,  $p < 0,05$

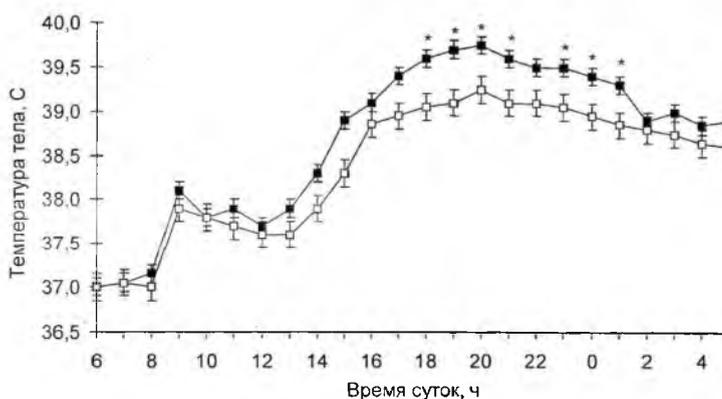


Рис. 2. Температура тела взрослых крыс, которым в неонатальном периоде вводили ингибитор CNO двукратно на первый и третий день жизни после внутримышечного введения скипидарового масла (50 мкл): □ – контроль (D-МЭНА, 750 мг/кг, n = 8); ■ – опыт (L-МЭНА, 750 мг/кг, n = 8); n – число животных в опыте; \* – изменения достоверны по отношению к контролю,  $p < 0,05$

Опыты показали, что во второй фазе лихорадочной реакции на эндотоксин температура тела у крыс, которым в неонатальном периоде вводился L-МЭНА, была значительно выше, чем у крыс, которым вводился D-МЭНА. Через 5 и 6 ч после введения эндотоксина температура тела у животных, которым в раннем постнатальном периоде ингибировали синтазу NO, была на 0,5°C выше, чем у контрольных животных.

Таким образом, ингибирование синтазы NO в неонатальном периоде проявляется у взрослых животных более выраженной лихорадочной реакцией, вызываемой эндотоксином.

Нельзя, вероятно, исключить возможность того, что ингибирование синтазы NO в раннем постнатальном онтогенезе влияет на терморегуляцию и при локальном воспалении у взрослых крыс. Установлено, что животные, которым на первых днях жизни ингибировали синтазу NO, также отвечали более выраженной лихорадочной реакцией при локальном повреждении тканей. Так, через 10 ч после введения скипидарового масла у животных, которым ингибировали CNO в неонатальном периоде, температура тела была на 0,5°C выше, чем у контрольных животных. Следовательно, ингибирование синтазы NO в неонатальном периоде проявляется у взрослых животных более выраженной лихорадочной реакцией и при локальном воспалении.

**Заключение.** На основании полученных данных можно предположить, что действие ингибитора CNO в неонатальном периоде приводит к изменению реактивности центральных структур к действию пирогенов.

Полученные результаты дополняют существующие представления о механизмах становления терморегуляции в онтогенезе у эндотермных животных и будут способствовать дальнейшему углубленному изучению проблемы участия монооксида азота в развитии системных функций.

### Литература

1. Реутов В. П. // Успехи биол. химии. 1995. Т. 35. С. 189–228.
2. Bredt D. S., Hwang P. M., Snyder S. H. // Nature. 1990. Vol. 347. P. 768–770.
3. Dawson T. M., Snyder S. H. // J. Neurosci. 1994. Vol. 14. P. 5147–5159.
4. Galea E., Feinstein D. L., Reis D. J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89, N 22. P. 10945–10949.
5. Goodson A. R., Leibold J. M., Gutterman D. D. // Circulation. 1992. Vol. 86, N 4. P. 509.
6. Gourine A. V. // Thermal balance in health and disease: Recent basic research and clinical progress/ Eds E. Zeisberger, E. Schonbaum, P. Lomax. Birkhauser Verlag AG. 1994. P. 491–495.
7. Sakuma I., Gross S. S., Levi R. // Circulation Res. 1992. Vol. 70, N 3. P. 607–611.
8. Togashi H., Yasuda H., Levi R. // J. Pharmac. Exp. Ther. 1992. Vol. 262. P. 343–347.
9. Taylor W. F., Bishop V. S. // Am. J. Physiol. 1993. Vol. 264. P. H1355 – H1359.

DUNAI V. I.

### INFLUENCE OF INHIBITOR THE SYNTHASA NO INTRODUCED IN A NEONATAL PERIOD ON TEMPERATURE REACTIONS WITH A SYSTEM AND LOCAL INFLAMMATION WITH ADULT RATS

#### Summary

The aim of this work was studying of influence an inhibitor of synthasa NO introduced in an neonatal period on temperature reactions with a system and local inflammation with adult rats. During the work it has been positioned that inhibition of synthasa NO in an early postnatal ontogenesis caused changes of thermoregulation of adult animals with system and local inflammation.