

В.И. Дунай

Функциональное созревание NO-зависимых систем в онтогенезе гомойотермных организмов

Белорусский государственный университет

Целью данной работы явилось изучение влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода, как косвенного показателя теплообмена. В ходе выполненных экспериментов установлено, что NO в неонатальном периоде участвует в развитии механизмов, ответственных за интенсивность теплопродукции. Ключевые слова: онтогенез, NO-синтеза, гипоталамус.

Монооксид азота (NO) представляет собой биологический медиатор, который вовлекается во множество физиологических и патофизиологических процессов. В частности, NO участвует в реализации физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, состояние памяти и др. [1, 2, 3, 4]. Данные литературы свидетельствуют, что NO-синтезирующие нейроны широко распространены в ЦНС млекопитающих [5]. Имеются предположения о том, что NO может являться одним из важнейших факторов, участвующих в развитии структуры и функции центральной нервной системы, являясь молекулой, вызывающей гибель определенных клеточных структур, а также играя важную роль в механизмах роста нервных окончаний и формирования синапсов [6]. Получены доказательства участия NO в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и экспериментальной лихорадке [7]. В настоящее время установлено, что формирование основных черт в распределении предполагаемых

NO-синтезирующих нейронов в гипоталамусе у птиц и млекопитающих завершается в основном в период между 10-м и 20-м днем постнатального онтогенеза [8].

Представляло интерес изучить, в какие сроки постнатального онтогенеза происходит функциональное созревание центральных NO-зависимых механизмов у гомойотермных животных. На основе полученных данных предполагалось выяснить, существует ли соответствие по времени между появлением NO-синтезирующих нейронов гипоталамической области и функциональным созреванием NO-зависимых механизмов, участвующих в терморегуляции у птиц и млекопитающих.

Материал и методы

Функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в терморегуляции, оценивалось на основании данных экспериментов, имевших цель выяснить, в какие сроки постнатального онтогенеза животные реагируют изменением потребления кислорода (показатель интенсивности теплообмена) на введение ингибитора синтазы NO (CNO).

Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода, выполнены эксперименты на 44 цыплятах – представители класса птиц, 24 крысах – представители незрелорождающихся млекопитающих и 30 морских свинок – представители зрелорождающихся млекопитающих. В экспериментальной части работы использовались животные в возрасте 1-го дня после рождения, 6-ти дней после рождения, 12-ти дней после рождения и 20-ти дней после рождения. Животным вводили подкожно метиловый эфир Nw-нитро-L-аргинин (L-МЭНА) в дозе 100 мкг/кг и определяли скорость потребления кислорода через 1 час, 2 часа и 3 часа после введения ингибитора синтазы NO. В качестве контроля использовался неактивный по отношению к CNO энантиомер – метиловый эфир Nw-нитро-D – аргинин (D-МЭНА) (100 мкг/кг). Скорость потребления кислорода (в мл/кг x мин), как показатель интенсивности теплопродукции, определяли с помощью респирометра «SCHOLANDER».

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения работы установлено, что у цыплят однодневного, шестидневного и двенадцатидневного возраста введение ингибитора CNO (L-МЭНА) не вызывало достоверных изменений в потреблении кислорода, что может свидетельствовать о функциональной незрелости NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма (рис. 1). У животных двадцатидневного возраста наблюдалось снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO (L-МЭНА) на $15 \pm 0,25$ мл/кг x мин через 2 часа после введения, что дает основание предполагать о функциональном созревании NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма у цыплят, в период между двенадцатым и двадцатым днем постнатального онтогенеза.

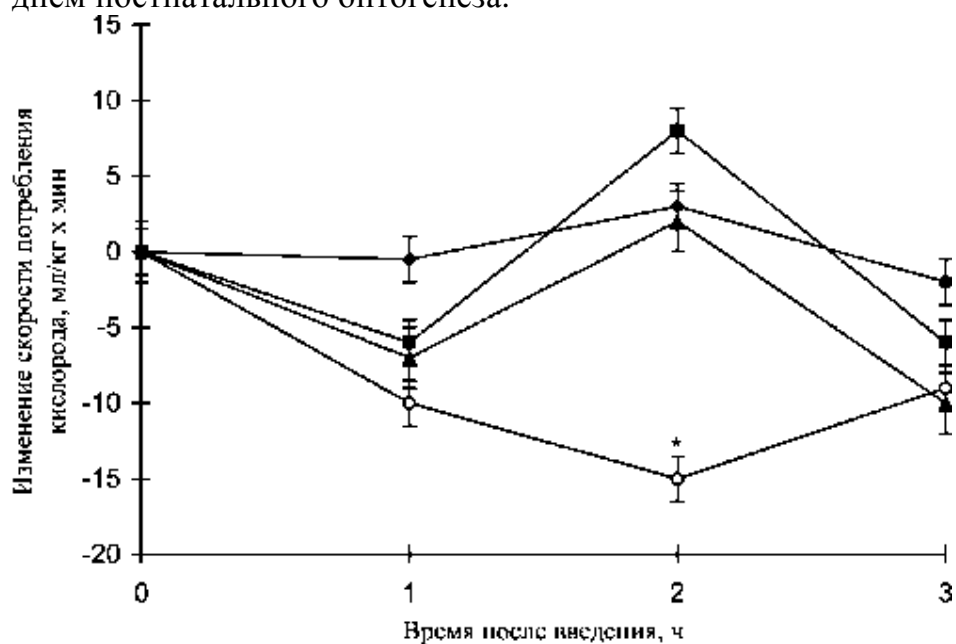


Рис. 1. Влияние ингибитора синтазы NO (L-МЭНА) на скорость потребления кислорода у цыплят первых дней жизни

◆ – 1-дневные цыплята; ■ – 6-дневные цыплята; ▲ – 12-дневные цыплята; ○ – 20-дневные цыплята; * – изменения достоверны по отношению к контролю: $p < 0,05$

У крыс однодневного и шестидневного возраста введение ингибитора CNO (L-МЭНА) не вызывало достоверных изменений в потреблении кислорода, что также может свидетельствовать о функциональной незрелости NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма (рис. 2). У животных двенадцатидневного возраста наблюдалось снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO (L-МЭНА) на $18 + 0,25$ мл/кг х мин через 2 ч после введения, что дает основание предполагать, что между шестым и двенадцатым днем постнатального онтогенеза происходит функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма.

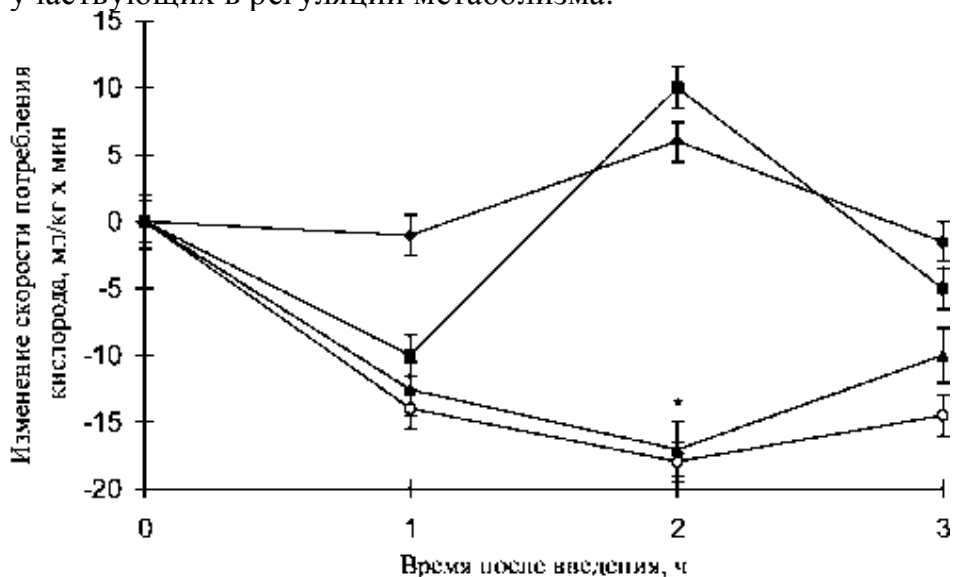


Рис. 2. Влияние ингибитора синтазы NO (L-МЭНА) на скорость потребления кислорода у крыс первых дней жизни

◆ – 1-дневные крысы; ■ – 6-дневные крысы; ▲ – 12-дневные крысы; ○ – 20-дневные крысы; * – изменения достоверны по отношению к контролю: $p < 0,05$

Как показали опыты, у морских свинок однодневного возраста введение ингибитора CNO (L-МЭНА) не вызывало достоверных изменений в потреблении кислорода, что также может свидетельствовать о функциональной незрелости NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма (рисунок 3). У животных шестидневного возраста наблюдалось снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO (L-МЭНА) на $14 + 0,2$ мл/кг х мин через 2 ч после введения, что может указывать на то, что к шестому дню постнатального развития происходит функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма.

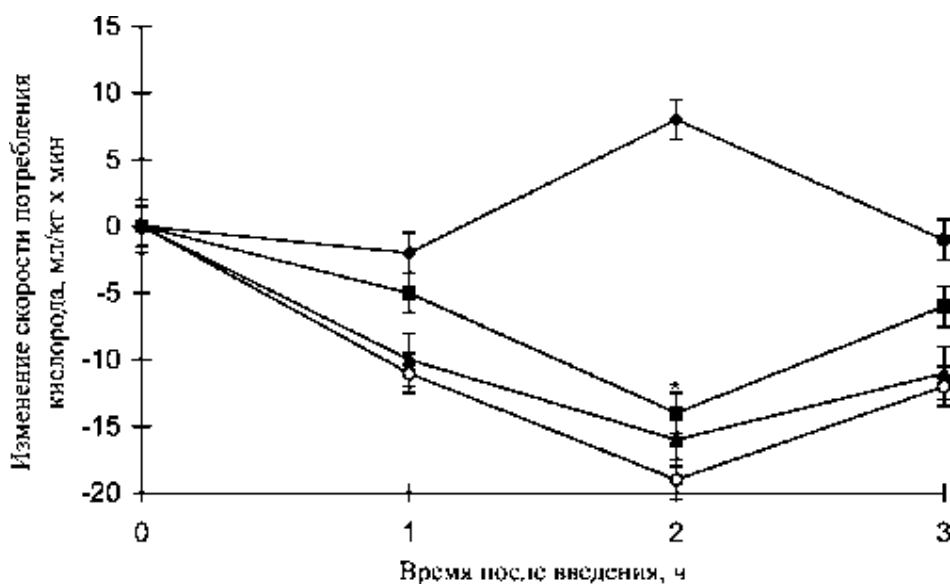


Рис. 3. Влияние ингибитора синтазы NO (L-МЭНА) на скорость потребления кислорода у морских свинок первых дней жизни – 1-дневные морские свинки; – 6-дневные морские свинки; – 12-дневные морские свинки; – 20-дневные морские свинки; * – изменения достоверны по отношению к контролю: $p << 0,05$

Результаты исследований, описанные выше, свидетельствуют в пользу высказанной гипотезы, согласно которой NO может играть важную роль в становлении механизмов регуляции теплообмена в онтогенезе. Важно было изучить, как влияет ингибитор синтазы NO (L-МЭНА), введенный в неонатальном периоде на потребление кислорода, как косвенного показателя теплообмена у гомойотермных организмов. Предполагалось, что на основании полученных данных будет составлено представление о тех механизмах, в развитии которых участвует NO в раннем постнатальном онтогенезе.

Установлено, что функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма у цыплят, крыс и морских свинок завершается к двадцатому, двенадцатому и шестому дню постнатального развития соответственно. Полученные данные хорошо соотносятся с полученными ранее данными о том, что формирование основных черт в распределении предполагаемых NO-синтезирующих нейронов в гипоталамусе у птиц и млекопитающих завершается в основном в период между 10-м и 20-м днем постнатального онтогенеза [8].

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что в раннем постнатальном онтогенезе у птиц и млекопитающих существует соответствие по времени между формированием основных черт в распределении нейронов, содержащих синтазу NO в гипоталамической области мозга, и функциональным созреванием центральных NO-зависимых механизмов, участвующих в терморегуляции, что может играть важную роль в становлении терморегуляции в онтогенезе.

Литература

1. Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L., Snyder, S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers. *Ann. intern.Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 227-237.
2. Moncada, S., Higgs, A. Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl.J.Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 2002-2012.
3. Nakaki, T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide)-a review. *Keio J.Med.* – 1994. – Vol. 43. – P. 15-26.
4. Snyder, S.H. Janus faces of nitric oxide. *Nature.* – 1993. – Vol. 364. – P. 577.
5. Dunai, V. I. Development of the central NO-ergic systems in ontogenesis of maturenate mammals // *Basic and Applied Thermophysiology.* – Minsk. – 2000. – P.183-184.
6. Gourine, A. V. Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced fever in conscious rabbits // *J.Physiol.* – 1994. – Vol. 475. – P.28.
7. Дунай, В. И., Гурин, А. В. Ингибирование синтазы NO в неонатальном периоде усиливает лихорадочную реакцию на эндотоксин у крыс // *Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности.* – Мн. – 1999. – С. 149-150.
8. Дунай, В. И. Развитие NO-ергических механизмов мозга в онтогенезе у птиц // *Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности.* – Мн. – 1998. – С. 36 – 38.